

УДК 618.19-006.03-8; 618.14-006.36-08

К ПРОБЛЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ДИСПЛАЗИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В СОЧЕТАНИИ С МИОМОЙ МАТКИ

И.М. Ордиянц, В.В. Карданова, Е.А. Павлова, М.Н. Масленникова

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Актуальность проблемы заболеваний молочных желез обусловлена прежде всего неуклонным их ростом во всем мире. Решающая роль в развитии заболеваний молочных желез и гиперпластических процессов матки отводится прогестерон-дефицитным состояниям, при которых избыток эстрогенов вызывает пролиферацию всех гормонозависимых тканей.

До сих пор не создана единая модель патогенетической терапии, которая позволила бы дать рекомендации практическому врачу по выбору рациональных медикаментозных комплексов. Совершенно не ясен вопрос адекватной продолжительности терапии. Несомненно, что лечение должно быть комплексным, длительным, учитывать гормональные, метаболические особенности пациентки, ее сопутствующие заболевания.

Целью данного исследования являлась разработка и обоснование лечебных мероприятий для женщин, страдающих дистормональными дисплазиями молочных желез (ДДМЖ) в сочетании с миомой матки, после хирургического лечения.

Проведенное консервативное лечение позволяет улучшить качество жизни пациенток с сочетанными заболеваниями молочных желез и гениталий на 43,4 %, уменьшить частоту прогрессирования и рецидивирования ДДМЖ у больных с миомой матки с 36,7 до 15,9 %.

Ключевые слова: миома матки, заболевания молочных желез, оперативное лечение.

Введение. Актуальность проблемы заболеваний молочных желез обусловлена неуклонным их ростом во всем мире. Так, в популяции нераковые заболевания молочных желез встречаются у 30–70 % женщин, а при одновременно имеющих место гинекологических заболеваниях их частота возрастает до 98 % [3, 13]. Суть проблемы – в том, что лечение молочных желез оказывается неполноценным без восстановления гомеостаза всей репродуктивной системы в целом из-за отсутствия организационных мероприятий по комплексному подходу к ведению больных заболеваниями гениталий и молочных желез [9].

Данные различных исследований свидетельствуют о том, что основным эндокринным нарушением при пролиферативных дисплазиях молочных желез и матки является гормональный дисбаланс с преобладанием гиперэстрогении [1, 2]. Гормональный дисбаланс в сторону дефицита прогестерона вызывает морфофункциональную перестройку молочной железы, матки, сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой со-

единительной ткани, гиперплазией эндометрия, а избыточная пролиферация эпителия протоков, приводящая к их обструкции, при сохраненной секреции в альвеолах приводит к увеличению альвеол и развитию кистозных полостей.

Другим важным патогенетическим звеном, влияющим на развитие диффузной доброкачественной пролиферации миометрия, железистого эпителия молочной железы, является пролактин и его участие в регуляции гипоталамо-гипофизарных нарушений [6]. Все аспекты роли пролактина в развитии доброкачественной диффузной пролиферации до конца не изучены. С одной стороны, рост содержания последнего в сыворотке крови является только маркером центральных гипоталамо-гипофизарных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции, но с другой – избыток пролактина оказывает прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях. Имеются указания на то, что клетки миомы матки секретируют пролактин [11].

Таким образом, решающая роль в развитии заболеваний молочных желез и гиперпластических процессов матки отводится прогестерон-дефицитным состояниям, при которых избыток эстрогенов вызывает пролиферацию всех гормонозависимых тканей.

До сих пор не создана единая модель патогенетической терапии, которая позволила бы дать рекомендации практическому врачу по выбору рациональных медикаментозных комплексов. Совершенно не ясен вопрос адекватной продолжительности терапии. Несомненно, лечение должно быть комплексным, длительным, учитывать гормональные, метаболические особенности пациентки, ее сопутствующие заболевания.

Положительный терапевтический эффект от применения традиционных методов лечения диффузной мастопатии йодистым калием, бромкамфорой, комплексом витаминов А, В1, В6, С, препаратами андрогенового ряда не превышает 47–54 %. Использование в комплексной терапии синтетических прогестинов позволяет повысить терапевтический эффект до 78–83 % [4]. Однако применение препаратов натурального прогестерона при лечении мастопатии у больных миомой матки способно провоцировать быстрый рост последней. Развитие современных технологий в фармакологии увеличивает арсенал средств (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, агонисты ГнРГ, антагонисты гонадолиберина, селективные тканевые модуляторы рецепторов эстрогенов) и методов лечения сочетанных доброкачественных пролиферативных заболеваний женской половой сферы.

Достаточно большое количество литературных данных, основанных на клинических исследованиях, свидетельствует об эффективном применении при лечении мастопатии растительных и гомеопатических препаратов [8], что особенно важно при лечении больных с миомой матки. По данным литературы, эффективность фито- и гомеопатических препаратов в различных вариантах клинического течения некоторых нозологий может достигать 40–87 %. Своим лечебным эффектом многие растительные лекарственные препараты обязаны фитоэстрогенам (изофлавоны, куместаны, лигнаны и др.). Наибольшую

биологическую и пищевую доступность имеют фитоэстрогены из растений рода крестоцветных; злаковые и бобовые культуры: пшеница, соя, семена льна, овес, ячмень, рис, люцерна, чечевица, красный клевер, солодка, красный виноград, хмель; овощи и фрукты: яблоки, морковь, гранаты; напитки: красное вино и пиво [5]. Среди многочисленных лекарственных растений, обладающих тропностью к нейроэндокринной системе человека и животных, одним из наиболее изученных за последние десятилетия является прутняк обыкновенный (*Vitex agnus castus*, витекс священный, «монашій перец»), который принадлежит к семейству вербеновых (*Verbenaceae*). Природными ареалами произрастания этого кустарника являются Средиземноморье, Крым, Африка, наиболее теплые регионы Азии и Америки. Для лечебных целей используются плоды прутняка, содержащие иридоиды, флавоноиды и эфирные масла. В последнее время широкое применение экстрактов прутняка стало возможным благодаря изучению их фармакологических свойств [10, 12]. В экспериментах *in vitro* было показано, что экстракты прутняка обладают высоким сродством с D2-дофаминовыми рецепторами [7]. У пяти веществ, выделенных из бициклических дитерпенов прутняка, обнаружена дофаминергическая активность и селективное сродство с эстрогеновыми рецепторами. Эффект компонентов, имеющих химическую структуру дитерпенов, заключается в дозозависимом торможении образования цАМФ лактотрофами передней доли гипофиза и благодаря этому – в ингибировании синтеза пролактина [14]. Пролактин, эстрогены и прогестерон контролируют весь процесс маммогенеза и формирование внутриорганных структур. Кроме этого, препараты на основе прутняка нормализуют соотношение гонадотропных гормонов и в первую очередь влияют на секрецию ФСГ и прогестерона.

Таким образом, в настоящее время отсутствует дифференцированный подход к тактике комплексного лечения женщин, страдающих заболеваниями молочных желез и гениталий.

Цель исследования. Разработка и обоснование лечебных мероприятий для женщин,

страдающих ДДМЖ в сочетании с миомой матки, после хирургического лечения.

Задачами исследования явились: изучение состояния молочных желез у женщин до и после хирургического лечения миомы матки; обоснование и оценка эффективности лечебной тактики у обследованных больных с ДДМЖ после хирургического лечения миомы матки.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач были обследованы 175 женщин с миомой матки, средний возраст которых составил $44,80 \pm 0,53$ года. Проводилось параллельное гинекологическое и маммологическое обследование, включавшее в себя, помимо клинических методов исследования, сонографию, маммографию, обследование по тестам функциональной диагностики, эндокринологическое исследование, а также, по показаниям, пункцию молочных желез с цитологическим исследованием и морфологическое исследование.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных в результате единого гинекологического и маммологического исследования данных свидетельствует о преобладании больных с миомой матки среди пациенток с сочетанными заболеваниями гениталий и молочных желез. Миома матки выявлена у каждой второй обследованной женщины (54,2 %): более чем у 2/3 женщин имели место локализованные формы ДДМЖ, у каждой четвертой (23,7 %) – диффузная мастопатия.

Следует отметить, что наличие миомы матки небольших размеров имело место более чем у 2/3 пациенток (76,4 %), что исключало необходимость радикальных вмешательств. Оперативное лечение по поводу миомы матки больших размеров в объеме надвлагалищной ампутации матки без придатков перенесла каждая шестая пациентка, в отношении которой осуществлялся комплексный лечебный подход (17,5 %), и каждая четвертая из уклонившихся от консервативной терапии (26,7 %). Сочетанные операции в объеме консервативной миомэктомии и секторальных резекций молочных желез были проведены только 3,2 % женщин (рис. 1).

Нарушения менструального цикла выявлены у четверти обследованных женщин (26,9 %), причем среди прочих лидировали менометроррагии – у каждой одиннадцатой (9,1 %) с диффузной мастопатией и каждой седьмой – с локализованными формами ДДМЖ. При сопоставлении данных тестов функциональной диагностики и гормонального исследования результаты совпадали. Нарушения гормонального гомеостаза имели место у всех обследованных женщин до хирургического лечения. Среднее значение уровней гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) на 5–8 дни менструального цикла находилось в пределах абсолютной нормы, и уровни гонадотропных гормонов достоверно не различались. Тем не менее соотношение уровней ЛГ и ФСГ было нарушено и превышало 1 (с наибольшими значениями у пациенток с сочетанием локализованных форм ДДМЖ и миомой матки). Среднее значение содержания пролактина в плазме крови не превышало абсолютных норм у большинства исследуемых. Это согласуется с мнением, что в возникновении заболеваний молочных желез, вероятно, играет роль не абсолютно повышенный уровень пролактина в плазме крови, а характер его взаимосвязи с рецепторами молочной железы. Среднее значение содержания эстрадиола в плазме крови у пациенток с миомой матки повышено. У каждой шестой обследованной выявлена абсолютная гиперэстрогения. Среднее содержание прогестерона в плазме крови не выходило за рамки абсолютных норм. Однако у каждой третьей пациентки диагностирована абсолютная гипопрогестеронемия.

Заболевания молочных желез до оперативного лечения имели место у 175 обследованных, из которых 23,7 % страдали диффузной формой фиброзно-кистозной мастопатии, а у 76,3 % выявлены локализованные формы ДДМЖ. Более половины (60,2 %) пациенток перенесли секторальные резекции со срочным гистологическим исследованием, практически каждая шестая (17,1 %) – пункции кист с последующим введением склерозантов (см. рис. 1).

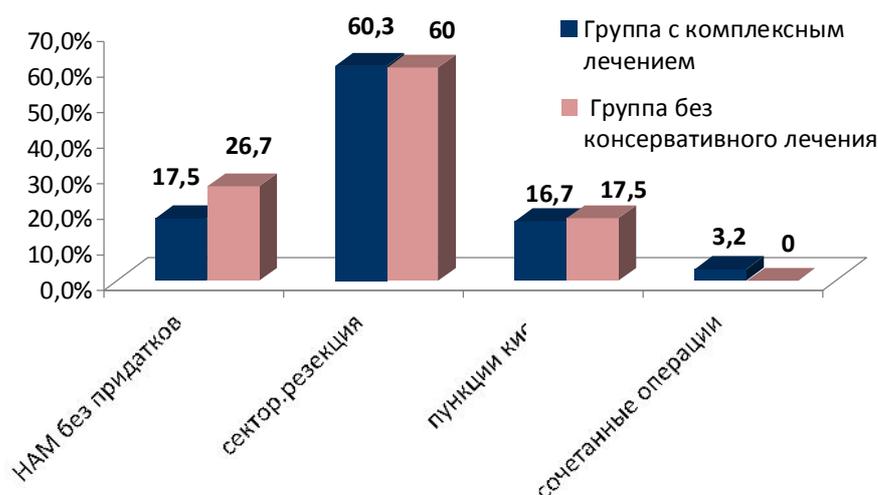


Рис. 1. Оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы

После оперативного лечения ДДМЖ выявлены в 89,9 % случаев, из которых 59,7 % представлены диффузными формами, а 20,8 % – локализованными. Если до оперативного лечения женщин с миомой матки ДДМЖ диагностированы у 83,3 %, то спустя 6 мес. после лечения – у 80,5 %. Оперативное лечение миомы матки не привело к улучшению состояния молочной железы. Уменьшение патологических изменений составило 2,76 % за счет числа больных, которым во время операции была произведена консервативная миомэктомия. Однако если во время оперативного лечения яичники были сохранены полностью или частично (без гормональной коррекции имеющихся нарушений в послеоперационном периоде), стабилизации в состоянии молочных желез не только не происходило, но отмечалось прогрессирование пролиферативных процессов за счет формирования новых локализованных образований, что явилось поводом для повторных операций на молочной железе у 27,5 % женщин (!).

Дифференцированный подход к лечению сочетанных заболеваний молочных желез и половых органов складывался из нескольких этапов:

– на первом этапе анализировались жалобы, анамнез, проводился объективный осмотр, гинекологический осмотр, пальпация молочных желез, и в результате составлялся

индивидуальный план обследования каждой больной;

– на втором этапе в соответствии с выработанным планом проводилось комплексное обследование, включающее в себя лабораторные и инструментальные методы исследования, тесты функциональной диагностики;

– на третьем этапе анализировались результаты обследования, проводилась коррекция соматических заболеваний, выявлялись противопоказания к тому или иному методу лечения, проводилось хирургическое лечение локализованных форм ДДМЖ и/или половых органов.

С целью дальнейшего анализа эффективности комплексного или изолированного подхода в лечении женщин с сочетанными гиперпластическими заболеваниями гениталий (миома матки) и молочных желез нами было произведено подразделение на группы: больные, получившие комплексное лечение, и больные, отказавшиеся от консервативного этапа лечения.

На заключительном этапе осуществлялся выбор лекарственных средств для консервативного или реабилитационного лечения после хирургической составляющей. Из 63 пациенток, получавших консервативное лечение как этап комплексной терапии, 36 были категорически против гормональной терапии или имели относительные или абсолютные противопоказания к ее назначению. Фитопре-

параты назначались с целью нормализации секреции пролактина. Предпочтение отдавалось препаратам, содержащим лекарственное растение *Agnus castus*, в частности мастодинону («Бионорика»). Мастодинон – комплексный растительный лекарственный препарат, в состав которого, помимо *Agnus castus*, входят экстракты фиалки альпийской, касатика разноцветного, стеблелиста василистниковидного, лилии тигровой, а также чилибухи в гомеопатических разведениях. Препарат назначали вне зависимости от менструального цикла, без перерыва, курсом не менее 3–6 мес. по 30 капель или 1 таблетке утром и вечером. В целом, длительность приема препарата не была ограничена (рис. 2).

27 (55,6 %) пациенткам предлагалось гормональное лечение препаратами: трансдермально и перорально прогестагены, комбинированные низко- и микродозированные эстро-

ген-гестагенные препараты (КОК), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), дофаминэргические препараты (рис. 2). Выбор тактики гормонального лечения проводился с учетом гинекологического заболевания, состояния молочных желез, наличия и объема оперативных вмешательств и эндокринных нарушений. Гормональное лечение (в большинстве случаев – использование КОК и прогестагенов) в сочетании с приемом фитопрепаратов проведено у каждой третьей пациентки (31,7 %). Сочетание гормональных и фитопрепаратов (мастодинона) позволило улучшить переносимость первых, осуществить комплексное воздействие на различные звенья патогенеза, избегая выраженных побочных эффектов. Группу сравнения составили 30 пациенток (32,3 %), отказавшихся от проведения предложенного консервативного лечения по различным причинам.

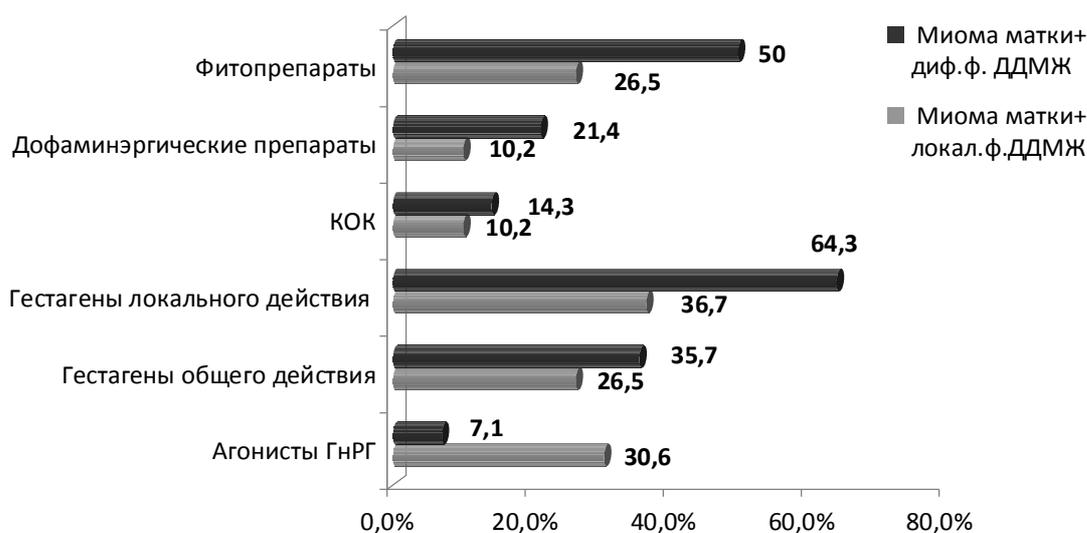


Рис. 2. Препараты, используемые на заключительном этапе лечения

Анализ клинической эффективности консервативной терапии, выполнению которой предшествовали оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы, позволил убедиться в позитивном эффекте подобной тактики ведения пациенток с сочетанными гиперпластическими заболеваниями матки и молочных желез. При этом реализация положительного эффекта комбинированного лечения оказалась наиболее выраженной при локализованных формах ДДМЖ (в 3 раза выше по сравнению с диффузными формами).

До начала консервативной терапии количество дней, в которые наблюдалась сильная боль, было почти одинаково в группах с гормональной терапией и терапией мастодиноном. Во время лечения этот показатель заметно снизился, причем в группе, принимавшей мастодинон, уменьшение его происходило быстрее, а эффект был более четко выражен. После проведения 3 лечебных циклов снижение болевых ощущений по шкале ВАШ составило 36,5 мм на фоне приема мастодинона и 23,6 мм – на фоне гормональной терапии.

Сопоставление результатов оценки состояния обследованных женщин, оставшихся после оперативных вмешательств на матке и молочных железах без консервативного лечения, показало, что частота встречаемости положительного эффекта оказалась крайне

невелика (в среднем 6,9%), причем негативное влияние подобного уклонения от предложенной терапии в 2,5 раза чаще наблюдалось среди женщин с локализованными формами ДДМЖ (рис. 3).

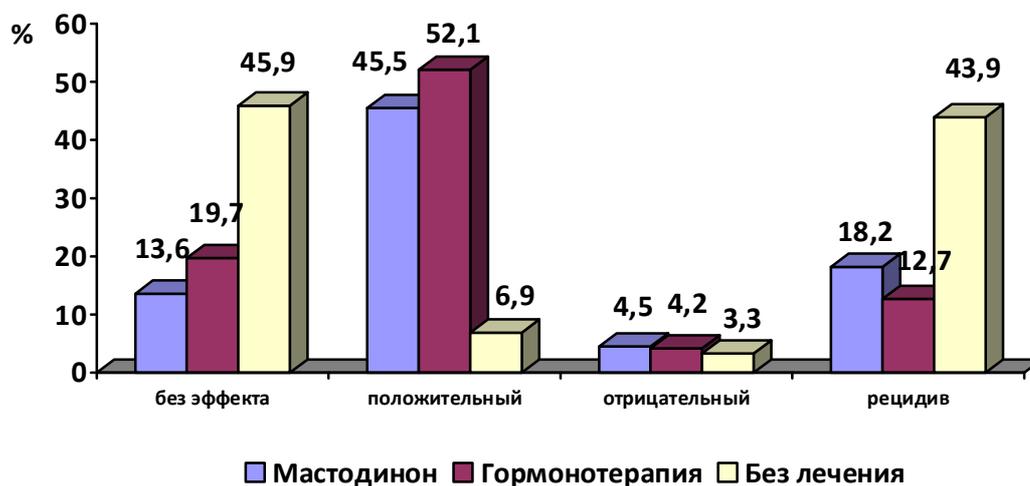


Рис. 3. Клинический эффект при наличии или отсутствии этапа консервативного лечения

При ультразвуковой маммографии на фоне консервативной терапии мастодином в течение 3 мес. зафиксировано снижение гиперэхогенности железистого компонента (уменьшение отека тканей), сокращение числа расширенных протоков, уменьшение неровности их контуров и карманообразных расширений в них. Наблюдалось также уменьшение количества мелких кист. Менее выраженные изменения выявлены при назначении гормональной терапии.

Сравнительный анализ результатов консервативной терапии и отсутствия таковой у женщин, страдающих миомой матки в сочетании с заболеваниями молочных желез, показал наибольшую частоту встречаемости положительного эффекта подобного лечебного воздействия (гормональные и гомеопатические средства) при локализованных формах ДДМЖ – у 2/3 пациенток, что является статистически значимым ($p < 0,05$).

Целесообразность комплексного подхода к ведению контингента с сочетанными заболеваниями матки и молочных желез подтверждают следующие данные: при уклонении от предложенной терапии результаты наблюдения оказались плачевными. Количество пациенток с отсутствием эффекта от по-

добного лечебного бездействия и, что еще хуже, – с отрицательным исходом, сопряженным с рецидивами заболеваний, практически в два раза превосходило количество леченых пациенток подобной группы.

Заключение. Таким образом, в основе патогенеза ДДМЖ у женщин с миомой матки лежит изменение соотношения уровней гипоталамо-гипофизарных гормонов, яичниковых гормонов в виде абсолютной или относительной гиперэстрогении, более выраженное у пациенток с локализованными формами ДДМЖ.

Проведенное консервативное лечение позволяет улучшить качество жизни пациенток с сочетанными заболеваниями молочных желез и гениталий на 43,4%, снизить процент прогрессирования и рецидивирования ДДМЖ у больных с миомой матки с 36,7 до 15,9. Мастодином способствует устранению гормонального дисбаланса, сужению протоков в молочной железе, снижению активности пролиферативных процессов, уменьшению образования соединительнотканного компонента в молочных железах без стимуляции роста миомы матки при сочетанной патологии.

Полученные данные, на наш взгляд, убедительно свидетельствуют о том, что лечение

женщин, страдающих болезнями молочных желез в сочетании с миомой матки, является профилактическим мероприятием в отношении прогрессирования и рецидивирования ДДМЖ у данной категории больных.

1. Асриян Я. Б. Особенности состояния молочных желез при эндокринных формах бесплодия у женщин / Я. Б. Асриян, О. Е. Озерова // Проблемы репродукции. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 100–103.
2. Высоцкая И. В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни / И. В. Высоцкая // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1–2. – С. 44–46.
3. Гинекология : национальное руководство / под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072 с.
4. Коновалова В. Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез / В. Н. Коновалова // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2009. – № 6. – С. 6–12.
5. Мустафин Ч. К. Диагностика и лечение диффузных мастопатий / Ч. К. Мустафин // Маммология. – 2009. – С. 20–23.
6. Мустафин Ч. К. Дисгормональные болезни молочных желез / Ч. К. Мустафин // Лечащий врач. – 2009. – № 11. – С. 7–10.
7. Овсянникова Т. В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями

/ Т. В. Овсянникова // Материалы образовательного семинара «Репродуктивное здоровье женщин вне и во время беременности», XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 2010. – С. 17–20.

8. Прилепская В. Н. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии / В. Н. Прилепская, Т. Т. Тагиева // Медлайн-Экспресс. – 2008. – № 5. – С. 10–17.
9. Радзинский В. Е. Молочные железы и гинекологические болезни / В. Е. Радзинский. – М., 2010. – 304 с.
10. Рожкова Н. И. Мастодион: возможности применения при различных формах мастопатии / Н. И. Рожкова, Е. В. Меских // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 4. – С. 46–47.
11. Сутурина Л. В. Влияние бромкриптина и циклодинона на клинические симптомы и уровень пролактина у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией / Л. В. Сутурина, Л. Н. Попова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 41–43.
12. Терапевтические возможности экстрактов из Авраамова дерева (*Vitex Agnus castus*) в гинекологической практике / В. Вугтке [и др.] // Проблемы репродукции. – 2009. – № 4. – С. 53–58.
13. Филиппов О. С. Доброкачественные заболевания молочных желез / О. С. Филиппов. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 112 с.
14. Цой Л. К. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС / Л. К. Цой // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2011. – № 1. – С. 1–7.

TO PROBLEMS IN THE TREATMENT OF BENIGN MAMMARY DYSPLASIA COMBINED WITH UTERINE MYOMA

I.M. Ordiyants, V.V. Kardanova, E.A. Pavlova, M.N. Maslennikova

*Russian University of Peoples' Friendship
Department of Obstetrics and Gynecology at the rate of Perinatology, Moscow*

The relevance of breast diseases due to their steady growth throughout the world. A crucial role in the development of breast diseases and hyperplastic processes of the uterus belongs progesterone-deficient states in which excess estrogen causes proliferation of hormone-dependent tissues.

It is still not a unified model of pathogenetic therapy of benign breast disease and uterine myoma, recommending the practitioner of rational choice of medication. It is not clear is the question of adequate duration of therapy. Undoubtedly, the treatment should be comprehensive, long-term, take into account the hormonal, metabolic characteristics of the patient, its comorbidities.

The aim of this study was the development and justification of therapeutic measures for women suffering dyshormonal mammary dysplasia in combination with uterine fibroids after surgery. Conducted conservative treatment can improve the quality of life of patients with concomitant diseases of the mammary glands and genitals by 43,4 %, reduce the frequency of progression and recurrence of dyshormonal mammary dysplasia in patients with uterine fibroids from 36,7 to 15,9 %.

Keywords: uterine myoma, breast disease, surgical treatment.