

1. Семиглазов В.Ф., Топузов Э.Э., Бавли Я.Л. Неoadъювантная химиотерапия в комплексном лечении рака молочной железы. *Вопр онкол* 1992;(4):27—36.
2. Тюляндин С.А. Значение предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы. *Мат. 4-й ежегодной Рос. онкологической конф. М., 2000. с. 43—5.*
3. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н. и др. Неoadъювантное лечение рака молочной железы. *Мат. 3-й ежегодной Рос. онкологической конф. С.-Пб., 1999. с. 66—72.*
4. Огнерубов Н.А., Летягин В.П., Поддубная И.В. и др. Рак молочной железы: неoadъювантная химиолучевая терапия. Воронеж, ИНФА; 1996.
5. Семиглазов В.Ф., Орлов А.А. Современная неoadъювантная и адъювантная химио- и гормонотерапия рака молочной железы: Пособие для врачей. С.-Пб., 1998.
6. Aapro M.S. Neoadjuvant therapy in breast cancer: Can we define its role? *Oncologist* 2001;6(Suppl 3):36—9.
7. Bonadonna G., Valagussa P., Brambilla C. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer 8-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16:93—100.
8. Hortobagyi G., Buzdar A., Champlin R. et al. Lack of efficacy of adjuvant high-dose tandem combination chemotherapy for high-risk primary breast cancer: A randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;18:123a (abstr 471).

НАТУРАЛЬНЫЙ ПРОГЕСТЕРОН И АГОНИСТЫ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ЦИКЛИЧЕСКОЙ МАСТАЛГИИ

А.Л. Громова

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, институт медицинского образования, кафедра акушерства, гинекологии и планирования семьи, Великий Новгород

Доброкачественные заболевания молочных желез являются наиболее распространенной патологией женской репродуктивной системы. Фиброзно-кистозная мастопатия страдают от 30—40 до 60—80% женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста (И.С. Сидорова и др., 2000; В.Н. Прилепская, П.Т. Тагиева, 1998). Циклическая масталгия в предменструальном периоде — наиболее частый симптом этого заболевания. По нашим данным, у 27—30% женщин боль бывает длительной и интенсивной, что значительно снижает качество жизни. Для лечения предлагаются различные фитотерапевтические комплексы и биологически активные добавки, прогестины, антиэстрогены, гормональные контрацептивы и др. Выбор терапии гиперпластических процессов молочных желез часто осложняется наличием сопутствующей гинекологической патологии, которая диктует необходимость назначения тех или иных гормональных препаратов (И.С. Сидорова, 2000; И.С. Сидорова, М.И. Пиддубный и др., 1999; В.Ю. Цвелев, А.Б. Ильин, 1999). Влияние используемых в гинекологии фармакологических препаратов на состояние молочной железы также остается малоизученным. Сравнительная оценка различных методов лечения циклической масталгии проведена в единичных работах (В.Ю. Цвелев, А.Б. Ильин, 1999). Все вышеперечисленное определило актуальность нашего исследования.

Цель исследования. Оценить сравнительную эффективность традиционных методов лечения масталгии (по анамнестическим данным), натурального прогестерона (утрожестан), бромкриптина и гомеопатического препарата с дофаминергической активностью «Мастодинон» в лечении циклической масталгии у больных диффузной формой мастопатии в сочетании с гинекологической патологией.

Материалы и методы исследования. Обследованы 146 женщин репродуктивного возраста с доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез. У всех пациенток изучали жалобы, анамнез, предшествующие методы лечения. Всем проводили объективное гинекологическое и маммологическое исследование, ультразвуковое исследование молочных желез и органов малого таза, тесты функциональной диагностики для оценки менструального цикла (измерение базальной температуры). Женщинам старше 35 лет, а также тем, у которых при ультразвуковом или объективном исследовании выявлялись узловые образования молочных желез, проводилась рентгеновская маммография. По показаниям выполняли пункционную биопсию молочных желез с цитологическим исследованием, секторальную резекцию молочных желез с последующим гистологическим исследованием материала. По различным гинекологическим показаниям части больных проводились гистероскопия и диагностическое выскабливание эндометрия с его морфологическим исследованием, лапароскопия.

Результаты исследования. Средний возраст больных составил $38,1 \pm 1,19$ года, причем треть больных были моложе 35 лет. Заболевания молочных желез распределялись следующим образом: фиброзно-кистозная мастопатия — 68 (46,6%) больных, фиброзная мастопатия — 48 (32,9%), узловатая мастопатия — 15 (10,3%), фибroadенома — 10 (6,8%), кистозная мастопатия — 5 (3,4%).

Определенный интерес представляют клинические проявления дисгормональных гиперпластических процессов молочных желез. Наиболее частой жалобой были боли в молочных железах, обычно возникающие накануне менструации. Болевой синдром выявлен у подавляющего большинства пациенток — 121 (82,9%), причем 40

Таблица 1. Частота использования и клиническая эффективность традиционных методов лечения (число больных, $M \pm m$)

Метод лечения	Частота использования		Эффективность	
	абс.	%	абс.	%
Оперативное лечение (секторальная резекция молочной железы)	17	11,6 $\pm$ 2,6	13	76,5 $\pm$ 10,2
Консервативная терапия в том числе	107	73,3 $\pm$ 3,6	72	67,3 $\pm$ 4,54
комплекс витаминов, препараты йода, фитосборы	86	58,9 $\pm$ 4,1	33	38,4 $\pm$ 5,2
феокарпин	56	38,4 $\pm$ 4,0	32	57,1 $\pm$ 6,6
кламин	45	30,8 $\pm$ 3,8	33	73,3 $\pm$ 6,6
прогестины	26	17,8 $\pm$ 3,1	18	69,2 $\pm$ 9,0
Не получали лечения	36	24,7 $\pm$ 3,6	3	8,3 $\pm$ 4,6

(27,4%) из них указывали на мучительные, практически не прекращающиеся боли. Наиболее интенсивный болевой синдром отмечали пациентки с фиброзной мастопатией. Следующими по частоте являлись нагрубание и отечность молочных желез накануне менструации — 89 (61,0%), что в большинстве случаев сочеталось с болевым синдромом. Патологическая секреция из протоков молочных желез выявлена у 78 (53,4%) больных.

Мы сочли интересным проанализировать проведенные ранее методы лечения. Частота их использования и эффективность по данным субъективной оценки пациенток представлена в табл. 1.

Оперативное лечение не гарантировало отсутствия рецидива — в четырех случаях потребовались повторные операции от 2 до 5 раз.

Какая-либо консервативная терапия как самостоятельный метод лечения или в дополнение к оперативному лечению проводилась 73,3% женщин. Наиболее часто на различных этапах курации, в большинстве случаев неоднократно, пациентки получали традиционный курс в виде фитотерапии, препаратов йода, витаминов А и Е. Эффективность данного вида терапии оказалась наиболее низкой и, по данным литературы, сравнима с плацебо. Достаточно часто использовались биологически активные добавки феокарпин и кламин, последний представляется более эффективным, однако эти различия недостоверны. Гормонотерапия онкомаммологами не проводилась, но по различным гинекологическим показаниям 26 пациенток ранее получали терапию прогестинами (норэтистерона ацетат, дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат). Более чем две трети больных отметили улучшение состояния молочных желез, но в 2 (7,7%) случаях отмечено значительное субъективное ухудшение в виде усиления болезненности и нагрубания. Четвертая часть больных не получала какого либо лечения — им было рекомендовано амбулаторное наблюдение после подтверждения доброкачественности процесса в молочных железах. Тем не менее и в этой группе 8,3%

женщин отметили постепенный регресс проявлений предменструальной масталгии.

При анализе менструальной функции выявлена высокая частота различных нарушений. Так, на момент обращения 35,6% пациенток жаловались на нерегулярный характер менструаций, еще 41,1% женщин ранее имели неоднократные эпизоды нарушений менструального цикла в виде «задержек» от 2 нед до нескольких месяцев, дисфункциональные маточные кровотечения в анамнезе встречались у 11,1% больных. Достаточно часто наблюдались гиперполименорея и альгодисменорея — 43,2 и 41,8%

соответственно, причем более половины страдающих альгодисменореей женщин указывали на потерю трудоспособности, необходимость приема больших доз анальгетиков в дни менструации. Таким образом, 85,6% обследованных больных имели какие-либо клинические нарушения менструальной функции или на момент обследования, или в анамнезе.

Анализируя анамнестические данные, мы также обратили внимание, что у большинства пациенток патология молочных желез выявлялась в среднем на 3—5 лет раньше, чем различные гиперпластические процессы эндо- и миометрия (миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия). Так, средний возраст дебюта мастопатии составил 31,4 $\pm$ 1,09 года, гиперпластических процессов в матке — 35,2 $\pm$ 1,17 года. Напротив, поликистозные изменения в яичниках, нарушения регуляции менструального цикла, воспалительные заболевания придатков матки обычно предшествовали развитию патологии молочных желез.

Крайне высокой в исследуемой группе больных оказалась частота гинекологических заболеваний. Из 146 обследованных женщин только 7 были гинекологически здоровы. У 109 (74,7%) пациенток имелись показания к проведению инвазивных методов диагностики — лапароскопии, гистероскопии, биопсии эндометрия с морфологическим исследованием, биопсии яичников. Показаниями наиболее часто служили синдром хронических тазовых болей, диспареуния, гиперполименорея, мажущие пред- и постменструальные выделения, бесплодие, стойкие нарушения менструального цикла и т.д. В результате проведенного обследования была установлена структура гинекологической патологии (табл. 2).

В структуре гинекологических заболеваний преобладали (77,4%) дисгормональные пролиферативные процессы репродуктивных органов (миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия), что согласуется с данными литературы. Оперативное лечение потребовалось 36 (24,7%) пациенткам (консервативная миомэк-

томия, удаление полипов эндометрия, эндометриодных кист яичников, коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза, термокаутеризация поликистозно измененных яичников и т.д.). В одном случае потребовалось радикальное оперативное лечение в объеме лапароскопической экстирпации матки без придатков.

Лечение синдрома циклической масталгии проведено у 92 женщин, страдающих диффузными формами мастопатии и сочетанной гинекологической патологией. Бромокриптин получали 33 женщины, больные с гиперпролактинемической недостаточностью яичников функционального генеза или транзиторной гиперпролактинемией, во II фазе менструального цикла. Бромокриптин назначали в непрерывном режиме в дозе от 1,25 до 2,5 — 5 мг/сут. Мастодинон получали 15 женщин, страдающих выраженным предменструальным синдромом с преимущественно психовегетативными проявлениями, в дозе 30 капель 2 раза в сутки. Утрожестан получали 44 женщины, которые имели гиперпластические процессы половых органов (малые формы эндометриоза, железистая гиперплазия эндометрия, миома матки небольших размеров) и/или недостаточность лютеиновой фазы, в циклическом режиме с 16 по 25-й день менструального цикла в дозе 300 мг/сут. Эффективность лечения оценивали в конце 3-го месяца лечения, при необходимости терапия продолжалась в течение 6 менструальных циклов и более. Группы были сравнимы по возрасту и длительности заболевания.

При лечении бромокриптином положительный клинический эффект отмечен у большинства пациенток. Полное купирование болевого синдрома отметили 24 (72,7±7,7%) женщины, причем уже в первом менструальном цикле положительный эффект в виде уменьшения болевых ощущений и нагрубания отметили 20 женщин. У 2 женщин масталгия не была купирована, но отмечалось уменьшение болевых ощущений, у 2 женщин эффекта снижения масталгии не было. При контрольном пальпаторном исследовании отмечалось уменьшение плотности ткани молочных желез у 18 (54,5±8,6%) женщин. Достоверных различий при ультразвуковом исследовании до и после лечения выявлено не было, тем не менее у 9 (27,3±7,7%) женщин зафиксировано уменьшение размеров кистозных образований и диаметра протоков. Отрицательного эффекта в процессе лечения получено не было.

Применение мастодиона практически у всех женщин позволило снизить тяжесть психовегета-

Таблица 2.

Гинекологические заболевания у больных дисгормональными гиперпластическими процессами молочных желез (n = 146)

Гинекологическое заболевание	Число больных	
	абс.	% (M±m)
Миома матки	23	15,8±3,01
Наружный генитальный эндометриоз, эндометриоз тела матки, эндометриодные кисты яичников	33	22,6±3,46
Сочетание миомы матки и эндометриоза различной локализации	30	20,5±3,34
Гиперпластические процессы эндометрия, полипы эндометрия	27	18,5±3,21
Синдром поликистозных яичников	9	6,2±1,99
Воспалительные заболевания, патология шейки матки	17	11,6±2,65
Всего	139	95,2±1,77

тивных проявлений предменструального синдрома. Частота купирования предменструальной масталгии оказалась несколько ниже предполагаемой по литературным данным — у 9 (60,1±12,6%) женщин из 15. Максимальная эффективность достигалась к концу курса лечения. Контрольное пальпаторное исследование показало уменьшение плотности ткани молочных желез у 8 (53,3±12,9%) женщин, т.е. эффект не отличался от такового бромокриптина. Ультразвуковые показатели также оказались сравнимыми у больных, которые получали мастодинон и бромокриптин. Уменьшение кист и диаметра протоков молочных желез выявлено у каждой третьей пациентки (33,3±12,2%).

Наиболее благоприятные результаты лечения были получены в группе больных, леченных утрожестаном. Полное купирование масталгии или значительное уменьшение болевых ощущений отмечено у 37 (84,1±5,5%) женщин из 44. Максимальный эффект получен также к концу курса лечения, в первом цикле назначения препарата боли были купированы только у 8 женщин. При пальпаторном исследовании положительные изменения в структуре молочных желез также выявлены у наибольшего числа женщин по сравнению с двумя предыдущими группами — у 27 (61,4±7,3%) пациенток. Также несколько чаще фиксировалась положительная динамика ультразвуковых показателей в виде уменьшения гиперплазии железистой ткани, сужения протоков и уменьшения размеров кистозных образований — у 18 (40,9±7,4%) женщин. Тем не менее у 2 женщин в первом цикле приема препарата отмечалось усиление нагрубания молочных желез, которое купировалось к завершению второго цикла лечения. В общем, эти пациентки также отметили улучшение состояния по сравнению с периодом до лечения. Кроме того, снизилась тяжесть болевого синдрома у больных эндометриозом и нормализовался менст-

руального цикла у женщин с железистой гиперплазией эндометрия. Этим пациенткам терапия была продолжена до 6—9 менструальных циклов. Роста миоматозных узлов на фоне применения утрожестана не отмечалось.

Выводы

1. Традиционно применяемые методы лечения синдрома циклической масталгии у больных с доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез недостаточно эффективны, некоторые (фитосборы, витамины, микродо-зы йода) не превышают эффект плацебо.

2. Большую эффективность в отношении купирования синдрома циклической масталгии имеет натуральный прогестерон (утрожестан), несмотря на усиление симптоматики в первом цикле лечения у единичных больных.

3. Бромокриптин и мастодинон менее результативны в купировании синдрома циклической масталгии, но их эффективность превышает эффект плацебо.

4. У женщин с сочетанием мастопатии и гиперпластических процессов половых органов предпочтительнее использовать прогестины.

РОЛЬ АУТОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ПОЛОВЫМ ГОРМОНАМ В РАЗВИТИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

О.Л. Молчанов, А.Б. Ильин, Д.В. Литвинович

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Гиперпластические процессы молочной железы и злокачественные новообразования являются серьезной проблемой современной медицины. Уровень заболеваемости и смертности высок и не имеет тенденции к снижению.

Во многом это связано с тем, что несмотря на достигнутые успехи в области маммологии, до настоящего времени окончательно не выяснены причины и механизм развития гиперпластических процессов женской репродуктивной системы, в том числе и патогенез доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы. До настоящего времени нет общепринятой теории, способной комплексно объяснить закономерность формирования гиперплазий.

Объемный комплекс факторов риска рака молочной железы указывает на полиэтиологичность заболевания. Большинство исследований свидетельствует о преобладающей роли в развитии данной патологии дисбаланса гормонального статуса пациенток в аспекте «гиперэстрогенных состояний».

Тем не менее, в литературе имеются данные, указывающие на возможность развития фиброзно-кистозной болезни молочной железы и мастодинии при повышенном и пониженном уровне эстрогенов и прогестерона и, что особенно важно, при содержании гормонов в диапазоне нормальных значений.

В соответствии с этим очевидна недостаточная ясность патогенеза гиперпластических процессов в аспекте эндокринопатических состояний.

Без особой претензии на оригинальность и в дополнение к ранее опубликованным по данной проблеме материалам мы хотим остановиться на нашем видении возможной значимости иммунно-эндокринного с элементом перекрестной аутоенсибилизации компонен-

та развития гиперпластических состояний женской репродуктивной системы.

На практике нам приходится довольно часто сталкиваться с парадоксальными клиническими явлениями, которые трудно объяснить:

- почему не всегда эффективна терапия препаратами прогестеронового ряда, она не приводит к снижению беспокоящих женщину симптомов;
- почему наступают циклические обменно-эндокринные нарушения — увеличение массы тела, отеки, нагрубание молочных желез;
- почему одновременно с этим обостряются кожные аллергические проявления — зуд, крапивница, дерматит, гиперпигментация, акне;
- почему гиперпластические заболевания молочных желез рассматриваются как фактор урбанизации (Т.Ф. Татарчук, 2004), а использование комбинированных оральных контрацептивов рассматривается как фактор риска (П.П. Навотны, Дж. Марторано, 1998).

В литературе имеются сведения о плохой переносимости собственных половых гормонов, клинически проявляющейся предменструальным симптомокомплексом с кожными высыпаниями и мастодинией. Выявлена кожная гиперчувствительность, проявляющаяся положительными внутрикожными пробами при введении гормональных препаратов, что можно расценивать как проявление сенсibilизации к гетероциклическим ксенобиотикам — аналогам прогестерона — и возможную перекрестную аутоенсибилизацию к собственному прогестерону.

Теоретические вопросы, касающиеся возможной роли данного феномена в патогенезе гиперпластических состояний женской репродуктивной системы, не обсуждались.

В результате воздействия экзогенных ксенобиотиков создаются условия для перекрестной аутоенсибилизации к половым гормонам, неспе-