

Динамика органических изменений молочной железы в процессе патогенетической терапии фиброзно-кистозной мастопатии

В.В. Бобрицкая

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Дисгормональные заболевания молочной железы (ДГЗМЖ) относятся к разряду гормонозависимых заболеваний, хотя в настоящее время считается, что мастопатия имеет полиэтиологическую природу. Не определен единый фактор, вызывающий мастопатию. Возможно, с дальнейшим развитием науки и анализом новых исследований будет выявлен единый этиологический фактор для различных нозологических форм, не исключен инфекционный генез (например, вирусный), как произошло в настоящее время с выяснением причины развития дисплазии и рака шейки матки.

К основным факторам риска развития ДГЗМЖ относятся: наследственность, гормональный статус, причины репродуктивного характера, возрастной фактор, патологию смежных органов (нарушение функции печени, щитовидной железы, надпочечников), эндокринопатии, аутоиммунные заболевания, в том числе и тиреоидит, воспалительные заболевания молочной железы в анамнезе, диетические предпочтения и вредные привычки (табакокурение, злоупотребление алкоголем).

Решающая роль в развитии ДГЗМЖ принадлежит прогестерондефицитным состояниям, относительной или абсолютной гиперэстрогении, состоянию эстрогенных рецепторов (повышенная рецептивная активность последних может не иметь клинических проявлений повышения фракций эстрогенов). У каждой третьей пациентки с гиперандрогенией диагностируются очаговые либо диффузные изменения молочной железы (МЖ), что подтверждает процесс превращения андрогенов в эстрогены под действием ароматазы. Характерно преобладание фиброзного компонента в сочетании с гипоплазией (редко гиперплазией) ткани МЖ. Гипоэстрогенные состояния характеризуются гипоплазией ткани МЖ; кисты в случаях гипоэстрогенных состояний наблюдаются всего в 5% случаев, гиперплазии – в 7,5%, гипоплазии – в 45% случаев.

В патогенезе развития патологии МЖ особое место занимает пролактин (ПЛ), который не только непосредственно влияет на развитие пролиферативных процессов в МЖ, но и увеличивает количество рецепторов эстрогенов в МЖ, повышает их чувствительность к самой активной фракции эстрогенов – эстрдиолу, что, в свою очередь, может способствовать развитию пролиферативных процессов в тканях железы. При этом повышение секреции гормона может происходить кратковременно, нерегулярно, чаще ночью, в связи с чем такое повышение может не фиксироваться при стандартном проведении гормонального исследования.

Органические заболевания МЖ являются предметом изучения гинекологов, маммологов, эндокринологов, врачей онкологического профиля. Актуальность темы обусловлена пересечением отраслей медицинских знаний, объясняющих природу заболеваний МЖ и предлагающих патогенетические варианты терапии.

Одной из наиболее часто встречающихся нозологических форм является фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ). Результаты клинико-эпидемиологических исследований демонстрируют довольно высокую частоту злокачественных новообразований на фоне существующей мастопатии, особенно узловатых форм, с пролиферацией эпителия. Поэтому патогенетическая

обоснованная терапия различных форм мастопатии и особенно имеющихся органических изменений является одним из компонентов профилактики рака молочной железы.

Доказанным фактом является нарушение гормонального статуса у женщин, страдающих ФКМ, что не противоречит понятиям общего патогенеза мастопатий. Регистрируется высокий уровень эстрогенов при низком уровне прогестерона либо относительная гиперэстрогения с нарушением физиологического соотношения эстрогены/прогестерон. Гиперпролактинемия также значительно влияет на соотношение железистого и паренхиматозного компонентов. Гормональный статус щитовидной железы напрямую связан с уровнем эстрогенов. Эстрогенные рецепторы органов-мишеней реагируют на повышение уровня половых стероидов гиперпластическими процессами (рис. 1).

Согласно определению ВОЗ, ФКМ – это «комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений в тканях молочных желез с формированием ненормальных соотношений эпителиального и соединительно-тканного компонентов и образованием в молочной железе изменений фиброзного, кистозного, пролиферативного характера». С гистологической точки зрения, заболевание характеризуется довольно широким спектром морфологических изменений. Поскольку МЖ имеет структуру паренхиматозного органа, в котором строма выполняет роль соединительнотканного каркаса, а железистая ткань – функцию лактации, морфологические изменения могут иметь преобладание либо фиброзного компонента, либо изолированные фиброзные изменения, либо сочетание фиброзного и кистозного компонентов. Как правило, наблюдается одновременное расширение молочных протоков. Возможно изолированное образование единичных кист, иногда довольно больших размеров.

Преобладание тех или иных морфологических изменений возникает на фоне преобладающего действия стероидных гормонов, нарушения их соотношения, повышения уровня пролактина, изменения уровня гонадотропных и тиреотропных

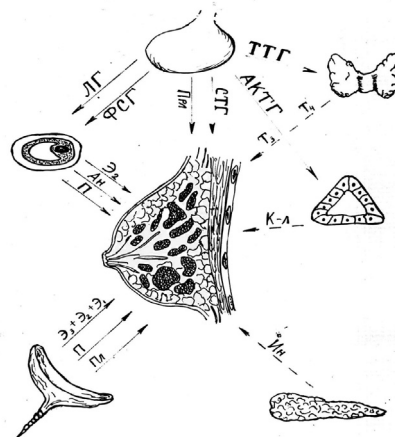


Рис. 1. Гормональная регуляция молочной железы

гормонов. Ведущая роль в настоящее время определена рецепторам к стероидным гормонам (эстрогенным, прогестероновым рецепторам), индивидуальное соотношение которых и определяет, по-видимому, степень патологических изменений органов-мишеней.

Ведущим в диагностике ФКМ является клинический осмотр и ультразвуковое (сонографическое) исследование, маммография (рентгенологическое исследование).

Пациенты предъявляют жалобы на локальную болезненность МЖ, связанную с фазами менструального цикла, самостоятельно определяют небольшие тугоэластические образования в МЖ. При дифференциальной диагностике характера образования позволяет определить ультразвуковое исследование, при подозрении на неблагоприятное течение заболевания – проведение пункционной биопсии.

Сонографические признаки ФКМ соответствуют морфологическим изменениям органа и характеризуются либо преобладанием участков повышенной эхоплотности, линейных структур полигональной формы, без четких контуров (рис. 2), либо сочетанием указанных признаков с эхонегативными образованиями овоидной формы (рис. 3), умеренно сниженной эхоплотности (кист) размерами от 3–4 до 7–15 мм, иногда до 20 мм. Кисты имеют четкие контуры, однородное содержимое, без дорсальной тени, окружены фиброзным компонентом – повышенной эхоплотности линейные структуры, капсула может четко не определяться. Прослеживается прямая связь между фазами менструального цикла и сонографической картиной мастопатии. Различия размеров кист может составлять 2–4 мм соответственно в первую и вторую фазы цикла. Особенно очевидными эти признаки становятся при клинически значимом болевом синдроме. Наполнение кист секретом зависит от уровня гормонов, что имеет четкое визуальное подтверждение. При наличии болевого синдрома в первой фазе цикла, как правило, размеры кистозных элементов не имеют существенных отличий от таковых во второй фазе цикла.

Патогенетическая терапия ФКМ направлена на нормализацию уровня прогестерона с подавлением эффектов эстрогенного влияния.

Цель исследования – оценка клинической эффективности патогенетически обоснованной негормональной монотерапии ФКМ, основанной на фиторегуляции уровня гормонов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Препаратом выбора патогенетической терапии гормональных изменений послужил отечественный препарат Тазалок™. В спектре показаний к применению препарата нарушения менструального цикла, дисменорея, синдром поликистозных яичников, фибромиома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, фиброзно-кистозная мастопатия. Фитопрепарат Тазалок™ благодаря комплексу фитохимических компонентов обладает антиэстрогенным, антипролиферативным, резорбтивным и противовоспалительным действием с возможностью коррекции гипоталамо-гипофиз-яичниковых нарушений и регрессии фиброзно-кистозных образований в ткани молочной железы. В экспериментальном исследовании проф. Резникова А.Г. и соавт. продемонстрирован механизм антиэстрогенной активности фитоконцентрации Тазалок™, что позволяет говорить о данном препарате как о "природном антиэстрогене" (рис. 4). Препарат представляет собой комплекс селективных фитомолекул: *Filipendula hexarpetala* Gilib 2,8g/100ml (radix) (Лабазник шестилепестковый); *Apium graveolens* L. 1,7g/100ml (radix) (Сельдерей пахучий); *Petroselinum sativum* Hoffm. 2,25g/100ml (radix) (Петрушка посевная); *Galium verum* L. 1,35g/100ml (herba) (Подмаренник настоящий); *Linaria vulgaris* Mill. 1,1g/100ml (herba) (Льнянка обыкновенная); *Calendula officinalis* L. 0,8g/100ml (fiores) (Календула лекарственная). Применяется Тазалок™ в дозах по 30–40 капель 3 раза в сутки, курс 3 мес, затем в течение



Рис. 2. Фиброзно-кистозная мастопатия: эхонегативные участки (мелкие кисты) в чередовании с линейными структурами (фиброзом)



Рис. 3. Преобладание фиброзного компонента мастопатии

3–6 мес – поддерживающая терапия по 30 капель 1 раз в сутки. Длительность терапии обусловлена необходимостью продолжительного восстановления гормональной функции и поддержки нормального базисного гормонального фона.

Нами проведен сонографический контроль морфологических изменений МЖ на фоне патогенетической терапии, препаратом Тазалок™ для нормализации гормонального статуса и эстроген/гестагенового равновесия.

Под наблюдением находились 45 пациенток с клинически и сонографически подтвержденными признаками ФКМ. Группа из 45 человек составила группу клинического наблюдения с применением Тазалок по 30 капель 3 раза в сутки ежед-



Рис. 4. Патогенетические механизмы действия Тазалок™ при ДЗМЖ



Рис. 5. Пациентка С., 35 лет. Сонографическая картина до начала терапии препаратом Тазалок™ (подгруппа монотерапии)



Рис. 6. Пациентка С., 35 лет. Контрольное сонографическое исследование через 1 мес препаратом Тазалок™: уменьшение эхографической интенсивности фиброзных элементов, редукция кистозных элементов

невно, группа контроля – 15 пациенток, не получавших гормононормализующих препаратов.

Следует отметить, что ФКМ диагностирована на фоне прочей гинекологической и экстрагенитальной патологии. Сложно выделить группу «чистых» ФКМ для проведения исключительной монотерапии. В нашем наблюдении 18 из 45 пациенток основной группы получали монотерапию Тазалок. У 27 пациенток препарат назначался в схемах лечения основного заболевания (воспалительные процессы малого таза – 7 человек, лейомиома матки небольших размеров – 8 пациенток, в том числе в сочетании с эндометриозом – 4, эндометриоз как самостоятельное заболевание – 2 пациентки, функциональные кисты яичников – 6 пациенток). В группе контроля получали только лечение основного заболевания. Следует отметить, что у 30 пациенток из 45 (66,7%) диагностированы заболевания щитовидной железы: аутоиммунный тиреодит с гиперплазией щитовидной железы I–II степени у 18 (40%), узловой зоб II степени у 8 (17%), диффузный зоб с гипофункцией щитовидной железы – у 4 (8%).

Всем пациенткам проводилось сонографическое исследование до начала терапии, через 1 мес после начала проведения терапии и через 2 мес. Исследование проводилось не позднее 9-го дня менструального цикла.

Гормональный статус пациенток определяли как в основной, так и в контрольной группе. Исходные данные гормонального фона представлены в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе проведенной терапии у всех пациенток основной группы нами отмечено уменьшение субъективных болевых ощущений, чувства напряженности молочных желез, преимущественно во вторую фазу цикла, по сравнению с контрольной группой.



Рис. 7. До начала терапии: 7-й день менструального цикла. Кистозное расширение млечных протоков, фиброз

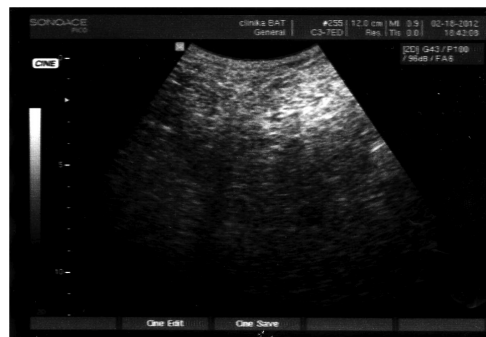


Рис. 8. Контроль через 32 дня терапии: нормализация размеров млечных протоков, редукция кист

Таблица 1

Уровень стероидных гормонов в крови пациенток основной группы до начала патогенетической терапии

Фаза цикла	ЛГ, МО/л	ФСГ, МО/л	ПЛ, мМО/л	Эстриол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л
Фолликулиновая	5,6±2,1	3,5±3,1-	320±12,5	292±15,2	1,8±0,2	1,7±1,4
Лютеиновая	6,0±2,3	2,7±2,3	295±17,2	624±12,3	22,0±1,3	1,8±0,9

Таблица 2

Уровень стероидных гормонов в крови пациенток основной группы через 6 недель патогенетической терапии

Фаза цикла	ЛГ, МО/л	ФСГ, МО/л	ПЛ, мМО/л	Эстриол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л
Фолликулиновая	6,5±2,3	3,5±1,7	257±20	234±29,8	2,1±0,7	1,6±0,9
Лютеиновая	6,7±2,3	2,7±0,3	255±33	530±37,5	28,3±5,7	1,7±0,1



Рис. 9

Редукция кист на фоне терапии препаратом Тазалок™ 6 нед (пациентка Л., 37 лет)



Рис. 9 а



Рис. 10. Киста молочной железы (пациентка К., 36 лет). До начала патогенетической терапии



Рис. 11. Уменьшение наполнения кисты (пациентка К., 36 лет) (редукция) через 1 мес терапии препаратом Тазалок™

Визуальное подтверждение правильности комплексной терапии получено у всех пациенток основной группы при сравнении с контрольной. На сонограммах очевидны признаки положительной динамики морфологии молочных желез (рис. 5) – уменьшение интенсивности эхосигнала фиброзных элементов (рис. 6, 7), уменьшение диаметра млечных протоков (рис. 8), редукция кистозных элементов (рис. 9–11).

Очевидна нормализация эстрогенной составляющей менструального цикла, повышение абсолютного уровня прогестерона в крови, снижение уровня пролактина. Кроме того, обращают на себя внимание близкие к средним (для принятой нормы) показатели гонадотропных гормонов – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ), т.е. имеется стабилизация уровня гонадотропных гормонов, возможно, исходя из принципа обратной связи (табл. 2). Полученные нами положительные результаты применения препарата Тазалок™ коррелируют с результатами исследований других авторов.

ВЫВОДЫ

Патогенетически обоснованным является назначение комплекса селективных фитомолекул (Тазалок™) как изолированно, так и в сочетании с патогенетической терапией основного заболевания.

Применение фитоконплекса Тазалок™ приводит к нормализации эстроген-прогестероновой составляющей менструального цикла, умеренному понижению уровня пролактина, стабилизации уровня гонадотропных гормонов ЛГ и ФСГ.

Результаты динамического сонографического контроля подтверждают эффективность сочетания препарата Тазалок™ в качестве базисного гормон-нормализующего средства, в

том числе в сочетании с патогенетической терапией. Сонографический контроль позволяет четко визуализировать динамику морфологических изменений молочной железы при исходных гормонопатиях. Патогенетическую терапию следует проводить с обязательным динамическим сонографическим контролем для повышения клинической эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матыцина Л.А., Сергиенко М.Ю. Диагностика и лечение дисгормональных заболеваний молочной железы у девушек// Гинекологическая эндокринология девочек и девушек. – Донецк: ООО «Лебедь», 2004.
2. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 528 с.
3. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Росс Н.В. Дисгормональные заболевания молочных желез в практике гинеколога-эндокринолога// Эндокринная гинекология. – 2003. – С. 147–181
4. Lasachko S., Chaika V., Kvashenko V. Breast cancer, mastopathy and peculiarities of the reproductive anamnesis. Problems and interrelations// XVI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics book of Abstracts. – Washington, 2000. – P. 1.03.02.
5. Moutsatsou P., Sekeris C.E. Steroid receptors in the uterus: implications in endometriosis/ Ann NY Acad Sci. – 2003 Nov. – V. 997. – P. 209–22.
6. Резников О.Г., Тарасенко Л.В., Сініцин П.В., Полякова П.І., Лимарева А.А. Антиэстрогенна активність фітопрепарату Тазалок™: результати експериментального дослідження. Репродуктивна ендокринологія. №1 (3)/февраль 2012.-38-40.
7. В.А. Товстановская, В.Н. Воробей-Виховская, И.А. Сахарова. Новое слово в негормональной терапии фиброзно-кистозной мастопатии. ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ №1 (47)/2010.-64-66
8. О.В. Грищенко, Р.Я. Абдуллаев, О.В. Доленко, С.А. Пак. Ультразвуковая диагностика и комплексное лечение диффузной фиброзно-кистозной мастопатии у женщин репродуктивного возраста. ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ №9 (45)/2009. – 134–136.