

Лечение пациенток с диффузными формами фиброзно-кистозной мастопатии, отягощенной наследственной онкологической патологией

Н.П. Веропотвелян¹, Т.Т. Нарытник², Н.П. Веропотвелян¹, Ю.И. Гужевская²,
И.В. Степанович³, Ю.С. Погуляй¹, И.В. Гужевская²

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

³КУ «Криворожский онкологический диспансер» ДОС»

В статье представлено большое количество публикаций и собственные исследования. Современные исследования и прогресс науки в изучении генома человека делают все более значимой оценку различных генетических параметров при заболевании грудных желез, связанных с наследственной онкологической патологией.

Препарат торемифен в значительной мере уменьшает отек грудных желез, снижает болевые ощущения, способствует обратному развитию дегенеративных изменений тканей грудных желез.

Таким образом, проведенный нами анализ результатов множества публикаций и собственных исследований позволяет рекомендовать препарат торемифен для использования в комплексной терапии диффузных мастопатий.

Ключевые слова: грудная железа, фиброзно-кистозная мастопатия.

За последние годы значительно увеличилось число женщин, обращающихся к врачам акушерам-гинекологам, хирургам, с фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ). Согласно данным литературы и практического собственного опыта, доброкачественные заболевания грудных желез (ГЖ) диагностируют у каждой 4-й пациентки в возрасте 30 лет и у 60% женщин старше 40 лет [1].

Мастопатия, по определению ВОЗ (1984), – это фиброзно-кистозная болезнь с широким спектром пролиферативных изменений в ткани ГЖ и патологическим соотношением эпителиального и соединительно-тканного компонентов.

У пациенток с пролиферативными формами ФКМ повышена чувствительность эпителия ГЖ к циркулирующему эстрадиолу, что подтверждается формированием в их железистой ткани очагов с избыточным содержанием рецепторов эстрадиола [18]. В исследованиях J. Lawson и соавторов [11] также выявлено увеличение содержания в эпителии α -эстрадиола рецепторов при доброкачественных процессах в ГЖ, а также у пациенток, относящихся к группе повышенного риска развития рака ГЖ, в неизменном эпителии участков ГЖ, прилегающих к опухолевой ткани. Некоторые авторы рассматривают увеличение содержания α -рецепторов эстрадиола в эпителии ГЖ в качестве раннего признака развития в них опухолевого процесса.

Другим важным патогенетическим звеном, влияющим на развитие диффузной доброкачественной пролиферации миометрия и железистого эпителия ГЖ, является изменение концентрации пролактина, участвующего в регуляции гипоталамо-гипофизарных взаимодействий [12], хотя до настоящего времени участие пролактина в развитии доброкачественной диффузной пролиферации до конца не изучено. Про-

лактин в сыворотке крови является маркером центральных гипоталамо-гипофизарных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции. Характерным является то, что избыток пролактина оказывает прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях [4].

Однако мастопатия нередко наблюдается у женщин с овуляторными циклами и нормальной репродуктивной функцией – в этих случаях главную роль в возникновении патологии ГЖ отводят не абсолютной величине гормонов в плазме крови, а состоянию рецепторов половых стероидов в ткани железы, поскольку состояние рецепторного аппарата определяет возникновение патологического процесса. В здоровой, неизменной ткани ГЖ количество рецепторов минимально [13].

Как известно, основой процесса формирования кист как компонентов ФКМ являются нарушения в протоковой системе ГЖ. В норме эпителий, выстилающий протоки, продуцирует секрет. Объем и скорость секретирования прямо зависят от фазы менструального цикла и уровня половых гормонов. Максимум секрета образуется к началу лютеиновой фазы, а затем осуществляется процесс его резорбции. Наименьшее количество секрета содержится в протоках в начале фолликулярной фазы.

Причинами дисгормональной гиперплазии ГЖ (ДГГЖ) является целый ряд факторов: нарушение репродуктивной функции, гормональные обменные нарушения (недостаток йода в организме); генетические факторы (наличие патологии ГЖ у родственников по материнской линии); нарушение сексуальной жизни; стрессы, депрессии; гинекологические заболевания воспалительного характера; экстрагенитальные заболевания – патология щитовидной железы, печени, желчного пузыря; ожирение, сахарный диабет; сосудистые нарушения и другие; аборт; травмы ГЖ; поздняя первая беременность, алкоголь, курение; короткий период грудного вскармливания.

В настоящее время различают порядка 50 видов мастопатий. Для врачей практического здравоохранения наиболее удобной считается классификация, которая применяется в Украине и странах СНГ и приводится в большинстве публикаций V.P. Smetnik, L.G. Tumilovich (2005) [14]. Так, при комплексном обследовании пациенток с ДГГЖ выделено две группы: диффузная ФКМ с преобладанием железистого компонента; с преобладанием фиброзного компонента; смешанная форма и узловая ФКМ. Диффузная и узловая ФКМ могут иметь как пролиферирующую, так и непролиферирующую форму.

Как было отмечено, у части пациенток ДГГЖ проявляется на фоне генетической предрасположенности, в связи с чем важ-

но установить характер заболеваний у ближайших родственников, особенно акцентируя внимание на заболеваниях женских половых органов и ГЖ. ФКМ является доброкачественным заболеванием. Однако в ряде случаев патология может явиться промежуточной стадией в развитии злокачественного процесса. Целесообразно подчеркнуть, что у пациенток, страдающих гинекологическими заболеваниями, частота ФКМ встречается в 76–97,8% случаев в репродуктивном возрасте.

На фоне ФКМ риск развития рака ГЖ (РГЖ) возрастает до 3–5 раз, а при очаговой (узловой) форме мастопатии с пролиферацией эпителия – до 30–40 раз [2]. Это особенно важно в связи с ростом РГЖ за последнее десятилетие в Украине частота выявления РГЖ в Украине, как и в большинстве развитых стран мира, неуклонно растет из года в год, и занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женского населения. Удельный вес РГЖ в общем количестве онкологических заболеваний составил 19,4% в Украине (рис. 1).

Так, в Украине количество заболеваний РГЖ в абсолютных цифрах возросло с 14 171 (1996) до 16 433 (2012) женщин, а на 100 тыс. женского населения – с 54,1 до 67,1 случая соответственно. В 2012 г. из общего количества заболевших РГЖ число женщин трудоспособного возраста соответствует 5347, а пенсионного возраста 11 086 случаев, что составило 40,7 и 139,4 на 100 000 женского населения соответственно. При сравнении показателей заболеваемости РГЖ в разных возрастных группах отмечено, что частота заболеваемости в фертильном возрасте составила 29,5, в пенсионном – 40,7 на 10 000 населения соответственно. Это свидетельствует о возрастании заболеваемости РГЖ с увеличением возраста. Каждые 35 мин в Украине выявляется новый случай РГЖ, каждый час от этой патологии умирает 1 женщина, что приводит к утрате более 33 000 человеко-лет [3] (2013–2014) (рис. 2). По данным ВОЗ во всем мире от РГЖ умирает более 600 000 женщин [3]. В мире ежегодно регистрируется более 1 млн новых случаев РГЖ. На протяжении жизни одна женщина из восьми жительниц США заболевает РГЖ [4].

Заболеваемость РГЖ высока практически во всех развитых странах мира и низка в странах Азии, Африки и Южной Америки. Максимальные уровни показателей РМЖ зарегистрированы в Новой Зеландии, Канаде, странах Западной Европы, минимальные – в Японии. Наиболее резкий контраст заболеваемости при сравнении показателей в США и Японии – 6:1 соответственно, а в Северной Америке и Восточном Китае – 8:1. На многих территориях бывшего СССР РГЖ широко распространен уже в течение ряда лет. Низкий уровень заболеваемости РГЖ отмечается в Средней Азии и в Казахстане, высокий – наблюдается в Прибалтике, в Санкт-Петербурге, Москве, на Северном Кавказе, в Грузии и Армении.

Следует отметить, что частота заболеваемости РГЖ различная и в разных регионах Украины: наибольшая – в Днепропетровской, Донецкой, Киевской областях, наименьшая – в Черновицкой, Закарпатской и Ровенской [5].

Обращает внимание изменение частоты появления патологии у мигрантов в регионы с другим уровнем заболеваемости. В частности, среди японских женщин, родившихся в США и на Гавайских островах, РГЖ и тела матки встречается в 5–6 раз чаще, чем среди коренных жительниц Японии. Это свидетельствует о том, что помимо наследственных и конституциональных особенностей на заболеваемость РГЖ и репродуктивных органов оказывают определенное влияние факторы внешней среды, в частности особенности питания и образа жизни.

Факторами повышенного риска развития РГЖ являются: загрязнение воздуха, профессиональные вредности, неправильное питание, гормональные особенности и отягощенная наследственность. В большинстве этих факторов в



РМЖ (согласно аббревиатуре на графике: рак молочной железы)

Рис. 1. Удельный вес РМЖ в общем количестве онкологической заболеваемости, %

качестве патогенетических агентов участвуют определенные классы химических веществ, способных выступать в роли канцерогенов. Это, в первую очередь, полициклические ароматические углеводороды, к которым относится такой известный канцероген, как бензапирен.

Другим классом экзогенных веществ, повреждающих клеточную ДНК, являются нитрозосоединения (нитрозамины и нитрозамины). Они достаточно широко распространены в окружающей среде (табачный дым, косметические средства, ряд пищевых продуктов, напитки, отходы нефтепродуктов и автомобильного транспорта).

Еще одним большим классом ксенобиотиков, обладающим канцерогенным эффектом, являются ароматические амины (2-нафталин, бензидин, 4-аминобифенил), источниками которых являются разнообразные промышленные производства и табачный дым.

Кроме химических агентов внешней среды, в патогенезе РГЖ играют важную роль различные конституционные особенности организма и поведенческие аспекты личности. Выделяют целый ряд подобных факторов, повышающих риск развития заболевания. Вот некоторые из них: наличие дисгормональной дисплазии ГЖ; первые роды в зрелом возрасте (26 лет и старше) или отсутствие ребенка; раннее менархе (раньше 12 лет) и менопауза позже 55 лет; нерегулярность и

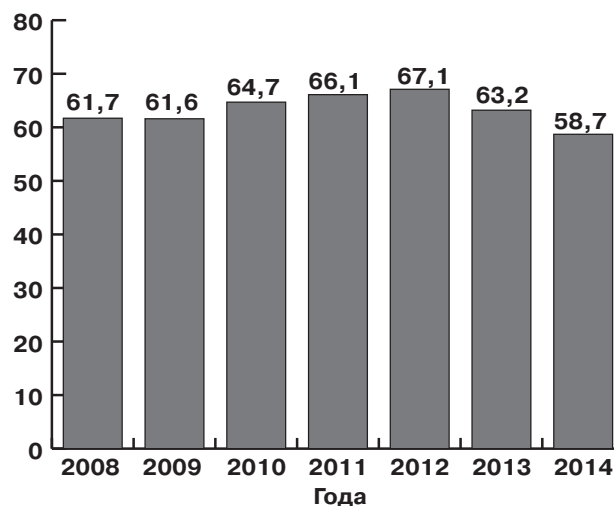


Рис. 2. Показатели прироста заболеваемости РГЖ на 100 000 женского населения Украины за 2014 г.

позднее начало половой жизни (30 лет и старше), применение гормональных контрацептивных средств; повышенная масса тела женщин (70 кг и более) [6].

Все перечисленное объясняет большую распространенность РГЖ в развитых странах, особенно в крупных промышленных городах и регионах. Однако РГЖ нельзя связывать исключительно с индустриализацией и урбанизацией современного общества.

О случаях РГЖ у кровных родственников (мать, дочь, сестра, бабушка, тетя) сообщается еще в древнеримской литературе в 100 г. н.э. Наблюдения высокой частоты РГЖ в семьях явились основной причиной для генетической гипотезы этого заболевания. 25% пациенток имеют онкологический отягощенный анамнез; 10–15% случаев РГЖ связаны с наследуемым генетическим дефектом. Эпидемиологами подсчитано, что среди пациенток, родственники которых болели РГЖ, риск заболеть раком увеличивается в 2–3 раза по сравнению с женщинами, не имеющими такой наследственности. Риск увеличивается в 8 раз при наличии РГЖ у родной сестры. Различают «семейный» и «наследственный» РГЖ. «Семейный» рак представляет собой скопление больных опухолями ГЖ в пределах одной семьи, которое чаще бывает случайным благодаря влиянию общих внешних канцерогенных факторов, упомянутых выше, и проживанию в одинаковых условиях среды.

«Наследственный» РГЖ в сочетании с раком яичников представляет аутосомное доминантное заболевание, поражающее женщин моложе 50 лет как следствие мутации гена BRCA-1. РГЖ без рака яичников (РЯ) может наблюдаться в семьях при наличии мутации гена BRCA-2.

Кроме приведенных выше, открыт еще целый ряд генов, ответственных за предрасположенность к РГЖ и РЯ: CHEK2, NBS1, P53, ATM, PTEN, MSH и другие.

У женщин репродуктивного возраста диагноз ФКМ устанавливают на основании комплексного обследования пациентки, включающего, наряду с клиническими методами, широко используемые в настоящее время средства визуализации, это прежде всего ультразвуковое исследование. Пациенткам старшего репродуктивного возраста – рентгеновская маммография. Биопсия ГЖ с последующим цитологическим или гистологическим исследованием проводится при выявлении пальпируемого или визуализируемого очагового образования в ГЖ, реже у женщин, относящихся к группе высокого риска развития РГЖ при наличии диффузных изменений в ГЖ [7].

Частым клиническим проявлением диффузной мастопатии является болевой синдром, различный по характеру и интенсивности, зачастую протекающей циклически.

Циклическая масталгия, как правило, имеет двухсторонний характер, хотя боль может локализоваться только в одной ГЖ. Интенсивность ее может быть также асимметричной. Наиболее частая локализация боли – верхненаружные квадранты. Особенно следует отметить связь циклической масталгии с риском развития РГЖ.

Эти данные подчеркивают важность лечебных мероприятий, направленных на устранение циклической масталгии как фактора риска развития неопластического процесса. На практике к врачу нередко обращаются пациентки с болью в области ГЖ, не связанную с их патологией, а обусловленные иррадиацией из других патологических очагов (остеохондроз, плечелопаточный периартрит, нейромиозит, артроз плечевых суставов и другие). Это так называемые ложные масталгии. Дифференциация истинных и ложных масталгий позволяет определиться с адекватной терапией.

Итак, актуальность проблемы не вызывает сомнений. Однако до настоящего времени не создана единая модель патогенетической терапии, которая позволила бы дать реко-

мендации практическому врачу по выбору рациональной медикаментозной терапии.

Для купирования масталгии используют достаточно широкий арсенал воздействия, в том числе лекарственных средств, различающихся по механизмам своего действия. 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%, т.е. того, который наблюдается и без лечения [8].

В настоящее время нашел применение препарат индол-3-карбинол (ИЗС) – 200 мг, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) 45 мг – натуральный онкопротектор. Блокирует гормонзависимые и гормоннезависимые пути пролиферации. Назначают пациенткам с ДГГЖ по 1 капсуле во время еды 1 раз в день; курс на протяжении 90 дней.

Этот препарат целесообразно назначать пациенткам с ФКМ с профилактической целью, у которых имеется отягощенная родословная, в семьях, в которых повышена частота встречаемости онкопатологии, обусловленная наследственной конституцией семьи. Индол-3-карбинол (ИЗС) – 200 мг, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) 45 мг способствует увеличению экспрессии нормальной копии гена BRCA1, тем самым нивелируя онкогенный эффект мутантного BRCA.

Большинство пациенток с мастопатией нуждаются в контрацепции. Высокой степенью надежности предохранения от нежелательной беременности обладают средства гормональной контрацепции среди них наиболее распространены комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Мастопатия и другие доброкачественные заболевания ГЖ не являются противопоказанием для использования гормональных контрацептивов. Согласно рекомендациям ВОЗ (2004), доброкачественный процесс в ГЖ, а также наследственность по заболеванию РГЖ являются состояниями, при которых нет ограничений для приема комбинированных и гестагенных контрацептивов. Более того, в некоторых исследованиях установлено положительное действие гормональной контрацепции на клиническое течение мастопатии, в частности на интенсивность и продолжительность мастопатии.

По мнению I. Kogan [9] важным в отношении ДГГЖ представляется антиминералокортикоидный эффект некоторых гестагенов (гестодена, дроспериона), обусловленный их взаимодействием с минералокортикоидными рецепторами. КОК, в состав которых входят данные гестагены, дают диуретический эффект, препятствуют задержке жидкости в организме. Это снижает степень нагрубания ГЖ в предменструальный период и связанный с этим дискомфорт.

Следовательно, применение КОК не противопоказано женщинам детородного возраста, имеющим признаки мастопатии, которые позволяют избежать искусственно аборта, являющиеся фактором риска развития этого заболевания, снижает риск развития доброкачественных заболеваний ГЖ, уменьшает интенсивность эстрагенного воздействия на ГЖ, а гестагены, входящие в состав контрацептивов, могут обладать положительным влиянием на их ткани.

Пациенткам с ФКМ, применявшим контрацептивы, препаратом выбора является этинилэстрадиол+гестоден. Гестоден обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона, что позволяет полноценно реализовать его антиэстрогенное действие. К тому же гестоден не метаболизируется при первичном прохождении через печень, обеспечивая 100% биодоступность препарата. Такое действие данного препарата позволило снизить дозу гестагенного компонента (гестодена) до 75 мкг. Антиминералокортикоидный эффект гестодена позволяет предупредить явления масталгии при ФКМ, а доказанное на 19-норстероидах снижение риска развития

РГЖ на 52% также свидетельствует в пользу назначения этилэстрадиол+гетодена. В практике врача широко применяют препараты прогестерона, который восполняет дефицит прогестерона и восстанавливает гормональный баланс – патогенетически обоснованное лечение мастопатии. Прогестерон назначают с 16-го по 25-й день менструального цикла, наносится аппликатором по 1 дозе (2,5 г геля) на кожу каждой ГЖ, 1–2 раза в день в течение 3 мес.

Использование в комплексной терапии витекса священного, цикламена европейского, стеблелиста василистниковидного, чилибухи игнации, лилии тигровой, ириса разноцветного позволяет повысить терапевтический эффект до 78–83% [19]. Препарат назначают вне зависимости от менструального цикла в непрерывном режиме, не менее 3–6 мес по 30 капель или по 1 таблетке утром и перед сном. Витекс священный, цикламен европейский, стеблелист василистниковидный, чилибуха игнации, лилия тигровая, ирис разноцветный уменьшают болевые ощущения в ГЖ. Проведенное контрольное ультразвуковое исследование ГЖ после приема витекса священного, цикламена европейского, стеблелиста василистниковидного, чилибухи игнации, лилии тигровой, ириса разноцветного в течение 3 мес выявляется снижение гиперэхогенности железистого компонента (уменьшение отека тканей), сокращение числа расширенных протоков, уменьшение неровности их контуров и карманообразных расширений в них, а также количества мелких кист.

Настойка корней лабазника шестипалого, корней петрушки кучерявой, свежего корня сельеры, травы подмаренника настоящего, травы ленка обыкновенного – растительный негормональный препарат с комплексным действием. Обладает выраженным влиянием на железистую ткань и стромальные элементы ГЖ, матки и яичников. Препарат способствует активной резорбции содержимого кист, рассасыванию безболезненных плотных узлов в ГЖ, уменьшает реакцию ГЖ на фазы менструального цикла. Предотвращает развитие диспластических процессов в железистой ткани ГЖ, матки и яичников. Способ применения: 30–50 капель в 1/2 стакана кипяченной воды, три раза в день за 30 мин до еды. Настойку корней лабазника шестипалого, корней петрушки кучерявой, свежего корня сельеры, травы подмаренника настоящего, травы ленка обыкновенного необходимо принимать не менее 3 мес, в том числе и во время менструации. Этот препарат также назначают пациентам с ФКМ в сочетании с лейомиомой матки небольших размеров, поликистозом яичников.

Нами проводилось исследование, целью которого явилось изучение роли гормонов в возникновении мастопатии и оценка клинической эффективности лечения ФКМ растительными онкопротекторами: гомеопатические препараты – кальция глюкорат (calcium D – glucorate); розмарина экстракт 4:1 (rozmary extract 4:1); соевые изофлавоны 20% экстракт (soy izoflavones 20% extract); бета-каротин (beta-carotene); витамин С (аскорбиновая кислота) – vitamin C (ascorbic acid); витамин Е (d альфа-токоферол-ацетат) – vitamin E (d-alpha tocopherol acetate); порошок чеснока (garlic powder); полифенолы зеленого чая ((green tea polyphenols – 50% extract); цитрусовые биофлавоноиды 40% гесперидина (citrus bioflavonoids 40% hesperidin); борная соль аспарагиновой кислоты (boron aspartate); йод из водорослей (Iodine from Kelp).

Механизм действия – регулирует гормональный баланс в организме женщины, что обеспечивает нормальное состояние продуктивных органов; обладает антиоксидантным действием за счет витаминов А (бета-каротин), С, Е и биофлавоноидов (соевые, цитрусовые, полифенолы зеленого чая); стабилизирует уровень микроэлементов йода и бора, которые играют значительную роль в сохранении нормального состояния тканей ГЖ, а также блокирует болевые рецепторы

железистой ткани. Кроме того, бор участвует в метаболизме эстрогена; стабилизирует уровень глюконовой кислоты, обеспечивающей детоксикацию организма, и предупреждает канцерогенное воздействие токсических соединений (нитрозаминов, ароматических аминов, полициклических углеводородов) на ГЖ; имеет онкопротекторное действие, благодаря розмарину и экстракту чеснока.

Индола-3-карбинол (не менее 35 мг).

Механизм действия: индол-3-карбинол блокирует канцерогенное действие 16-С эстринола, который является продуктом распада эстрогенов в организме человека.

Под нашим наблюдением находились 107 женщин в возрасте от 27 до 40 лет, которые были разделены на две группы и практически полностью были сопоставимы по возрасту и социально-экономическому положению.

Первая группа 67 женщин с ФКМ, получили препарат кальция глюкорат (calcium D – glucorate); розмарина экстракт 4:1 (rozmary extract 4:1); соевые изофлавоны 20% экстракт (soy izoflavones 20% extract); бета-каротин (beta-carotene); витамин С (аскорбиновая кислота) – vitamin C (ascorbic acid); витамин Е (d альфа-токоферол-ацетат) – vitamin E (d-alpha tocopherol acetate); порошок чеснока (garlic powder); полифенолы зеленого чая ((green tea polyphenols – 50% extract); цитрусовые биофлавоноиды 40% гесперидина (citrus bioflavonoids 40% hesperidin); борная соль аспарагиновой кислоты (boron aspartate); йод из водорослей (Iodine from Kelp) и индол-3-карбинол.

Во вторую группу сравнения вошли 40 женщин с ФКМ, которые получили седативную терапию и комплекс витаминов.

Проведенные многочисленные биохимические исследования стероидных гормонов, а также других гормонов, ответственных за формирование и функцию ГЖ (гормоны надпочечников, гипофиза, в том числе ФСГ, ЛГ, пролактина и др.) не выявили единого и четкого типа гормональных отклонений у пациенток с патологией ГЖ. В связи с тем, что патогенетическое значение вышеуказанных гормонов в развитии ФКМ не установлено, исследования в этом направлении продолжаются.

Растительные онкопротекторы кальция глюкорат (calcium D – glucorate); розмарина экстракт 4:1 (rozmary extract 4:1); соевые изофлавоны 20% экстракт (soy izoflavones 20% extract); бета-каротин (beta-carotene); витамин С (аскорбиновая кислота) – vitamin C (ascorbic acid); витамин Е (d альфа-токоферол-ацетат) – vitamin E (d-alpha tocopherol acetate); порошок чеснока (garlic powder); полифенолы зеленого чая ((green tea polyphenols – 50% extract); цитрусовые биофлавоноиды 40% гесперидина (citrus bioflavonoids 40% hesperidin); борная соль аспарагиновой кислоты (boron aspartate); йод из водорослей (Iodine from Kelp) и индол-3-карбинол способствовали регрессу диффузных гиперпластических процессов в ГЖ у 49 (73,1%) из 67 пациенток с ФКМ [15, 16].

На сегодняшний день основными принципами лечения ДГГЖ является назначения препаратов, снижающих повышенную секрецию пролактина, ликвидирующих дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном, обладающих седативным и антидепрессивным действием. Это ряд препаратов синтетических дофаминомиметиков, позволяющих восстанавливать дофаминергическую стимуляцию аденогипофиза и существенно устранять гормональный дисбаланс у пациенток. К ним относятся следующие препараты: бромкриптин, бромэргон, но при приеме данных препаратов примерно 18–22% пациенток отмечают побочные реакции (тошнота, головокружение) и, кроме того, они низкоэффективны, так как невозможно добиться существенного снижения пролактина при гиперпролактинемии. Более эффективным препаратом является каберголин или хинаголид обладающие изби-

рательной активностью в отношении D2-дофаминовых рецепторов. Эффект реализуется через активацию указанных рецепторов, обеспечивая таким путем угнетение секреции пролактина. Наиболее эффективным является каберголин (0,5 мг) – лечение гиперпролактинемии при ДГЖ, обладает хорошей переносимостью по сравнению с другими препаратами этого ряда. Препарат назначают пациентам 1–2 раза в неделю (например, вторник и пятница) или в другие дни по 0,25 мг – 1/2 таблетки или 0,5 мг – 1 таблетка в неделю.

Т. Татарчук, Т. Тутченко проводили коррекцию гиперпролактинемии препаратом сухого экстракта прутняка обыкновенного в комплексном лечении гиперплазии эндометрия. Авторы сообщают, что сочетание гестагенной терапии простой неатипической гиперплазии эндометрия с препаратом сухого экстракта прутняка обыкновенного показал целесообразность применения такого подхода не только для повышения эффективности и переносимости терапии, но и, что не менее важно, с целью профилактики рецидивов гиперпластических процессов [17].

Препарат сухого экстракта прутняка обыкновенного назначают по 40 капель 1 раз в день в непрерывном режиме (во время менструаций) не менее 5–7 мес.

Цель исследования: анализ большого количества публикаций по данной проблеме, анализ возможностей применения торемифена в лечении диффузных форм мастопатии с наличием пролиферативного компонента у пациенток с онкологической родословной.

Торемифен является нестероидным производным трифенилэтилена. Как и другие представители этого класса (например, тамоксифен и кломифен), торемифен связывается с рецепторами эстрогенов и оказывает эстрогеноподобный и/или антиэстрогенный эффект в зависимости от длительности, пола, органа-мишени и прочих особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели в исследование включали пациенток в возрасте от 28 до 42 лет, с высоким «наследственным» риском развития РГЖ. Под нашим наблюдением находились 37 пациенток, страдающих диффузной ФКМ.

Характерной особенностью явилось то, что у 29 пациенток наблюдался болевой синдром. У всех женщин отмечали регулярный менструальный цикл, боль в ГЖ, особенно интенсивную за 7–8 дней до предстоящей менструации.

У всех пациенток диагностирована овуляция на основании использования общепринятых тестов (УЗ-мониторирование, тест на овуляцию). Онкомаркеры СА-15,3, СА-125, СА-19-9 тиреоглобулин, НЕ-4 были в пределах референтных величин.

Всем женщинам проводили комплексное маммологическое обследование: клинический осмотр по показаниям, рентгено-, ультразвуковая или МР-маммография. Особое внимание уделялось характеристике боли в ГЖ, в зависимости от фаз менструального цикла.

С целью определения овариального резерва исследовали следующие показатели: АМГ, концентрацию гонотропинов (ФСГ, ЛГ), эстрадиола на 2–3-й день менструального цикла; ультразвуковые и доплерометрические параметры яичников в начале менструального цикла: объем яичников и количество антральных фолликулов в них, индекс пульсации (PI), индекс резистентности (RI).

В качестве лечебного средства ФКМ использовали торемифен. Курс лечения составлял 180 дней в дозе 20 мг ежедневно 1 раз в сутки.

Лечебный эффект оценивали один раз каждые 3 мес на протяжении года. После лечения – УЗИ ГЖ, органов брюшной полости и малого таза, бимануальное исследование, консультация маммолога, маммография.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 37 пациенток с ФКМ при анализе родословной среди родственников пробанда первой, второй и третьей степени родства (в 2 поколениях: мать, сестры, бабушки, тети, племянницы) установлена наследственная отягощенность. В 13 случаях отмечены различные формы мастопатии, в 7 – РГЖ, в 4 – рак матки, в 6 – рак яичника и в 7 случаях – рак другой локализации при оценке репродуктивного анамнеза установлено большое число медицинских абортов – у 23 пациенток. Первородящих было 11, повторнородящих – 4 женщины, у 6 пациенток отмечалась первичное бесплодие и у 16 – вторичное. Как отмечалось ранее, менструальный цикл у 37 пациенток не нарушен. При объективном обследовании у 37 пациенток отмечена нормальная морфограмма, хорошо развиты ГЖ и вторичные половые признаки.

У всех пациенток проводили обследование до лечения и в большинстве случаев цитологически обнаружена ФКМ у 33 (89,1%). При УЗИ ГЖ у 13 (35,1%) пациенток определяли кистозные образования меньше 1 см в диаметре, локальное расширение у 32 (86,4%), снижение эхогенной ткани у 34 (91,8%), визуализировался интерстициальный отек у 28 (75,6%) пациенток. Проведенная маммография у всех 37 пациенток в 100% случаев диагностировано интенсивное диффузное неравномерное уплотнение структуры железистого треугольника.

Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует, что клинические проявления мастопатии на фоне терапии торемифеном купируются.

В период лечения полную регрессию болевого синдрома наблюдали у 34 (91,8%) пациенток.

Целесообразно отметить, что у 26 (70,2%) положительный эффект – снижение болевого синдрома – был достигнут через 15–17 дней после лечения.

Умеренно выраженная масталгия имела место только у одной пациентки. При эхоскопическом, рентгенологическом исследовании эффективности торемифена был выявлен положительный эффект более чем у 92% пациенток.

По данным маммографии, частичный регресс диффузной мастопатии после проведенной терапии установлен у 23 (62,1%) пациенток. Стабилизация процесса отмечена у 12 (32,4%) пациенток. Полный регресс был подтвержден у 4 (10,8%).

Неполный эффект от лечения торемифена по данным маммографии, зарегистрирован у 1 пациентки. Это, возможно, объяснимо тем, что пациентка нерегулярно принимала торемифен.

Необходимо отметить хорошую переносимость препарата. Побочных эффектов у пациенток не отмечалось.

ВЫВОДЫ

В целом результаты нашего исследования сопоставимы с данными, полученными в различных клиниках, и доказывают хорошую эффективность применения торемифена в терапии диффузной мастопатии при хорошей переносимости лечения [10].

Торемифен является препаратом выбора для лечения следующих пациенток:

- * с множественными мелкими очагами фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ);
- * при аденоме грудной железы;
- * при проведении предоперационной подготовки к удалению крупных кист с целью уменьшения объема операции.

Для проведения предоперационной подготовки рекомендован курс лечения по 20 мг/сут в течение 3 мес с последующим контролем УЗИ [18].

**Лікування пацієнок з дифузними формами
фіброзно-кістозної мастопатії, обтяженої
спадковою онкологічною патологією**

**П.М. Веропотвелян, Т.Т. Наритнік,
М.П. Веропотвелян, І.В. Гужевська,
І.В. Степанович, Ю.С. Погуляй**

**Treatment of patients with diffuse forms
of fibrocystic mastopathy, family history
of cancer with pathology**

**P.N. Veropotvelyan, T.T. Narytnik,
M.P. Veropotvelyan, J.I. Guzhevskaya,
I.V. Stepanovich, Y.S. Pogulyay, I. V. Guzhevskaya**

У статті представлена значна кількість публікацій та власні дослідження. Сучасні дослідження та прогрес науки у вивченні геному людини роблять все більш значущою оцінку різних генетичних параметрів при захворюванні грудних залоз, пов'язаних зі спадковою онкологічною патологією.

Препарат тореміфен значною мірою зменшує набряк грудних залоз, знижує больові відчуття, сприяє зворотному розвитку дегенеративних змін тканин грудної залози.

Таким чином, проведений нами аналіз результатів багатьох публікацій і власних досліджень дозволяють рекомендувати препарат тореміфен в комплексній терапії дифузних мастопатій.

Ключові слова: грудна залоза, фіброзно-кістозна мастопатія.

The article presents a huge number of publications and own research. Modern research and advances in the study of the human genome make more meaningful assessment of the various genetic parameters in breast disease associated with hereditary cancer.

Preparation toremifene greatly reduces swelling of breast, reduces pain, promotes regression of degenerative changes of the breast tissue. Thus, our analysis of the results of numerous publications and own research allow us to recommend the drug toremifene in the complex therapy of diffuse mastopathy.

Key words: breast, fibrocystic breast disease.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Нарытнік Татьяна Теодоровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 547-33-66. E-mail: naritniktt@bigmir.net

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Гужевская Ирина Витальевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

Степанович Ирина Владимировна – врач онколог-маммолог высшей категории онкодиспансера, г. Кривой Рог

Погуляй Юлия Сергеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Maslennikov M.N., Pavlova E.A., Kardanov V.V. The possibility of a combination therapy of uterine fibroids and benign mammary dysplasia //Obstetrics and Gynecology. 2013; 4: 44–47.
2. Dragoslava Zivadinovic, Cheryl S. Watson. Membrane estrogen receptor-alpha levels predict estrogen-induced ERK 1/2 activation in MCF-7 cells //Breast Cancer Res. – 2005. – Vol. 7. – R.130–114.
3. Запорожан В.Н., Бугайцов С.Г., Лукьяненко И.И., Бондар С.В. Опыт применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона препарата Бусерин-депо при лечении женщин репродуктивного возраста с гормонозависимым раком молочной железы //Здоровье женщины, 2008, № 4 (36). – С. 208–210.
4. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Бондаренко А.А., Степанович И.В. Влияние пролактина на состояние молочной железы //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 3/1 (43). – С. 29–37.
5. Отчет МЗ Украины 2012 год. P0700136 «Структура онкологической заболеваемости женщин».
6. Artamonov V.V., Lubchenko L.N., Nemtsov M.V., Zaltaev D.V. Unfavorable ecology and molecular diagnostic systems prospective high risk of developing cancer (for example, breast cancer) //Russian doctor in 2004; 4: 37–54.
7. Веропотвелян П.М., Гужевська І.В., Веропотвелян М.П., Наритнік Т.Т. Профілактика та лікування доброякісних захворювань молочних залоз в репродуктивному віці //ПАГ, 2013, № 6 (76). – С. 77–84.
8. Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Maslennikov M.N., Pavlova E.A., Kardanov V.V. The possibility of a combination therapy of uterine fibroids and benign mammary dysplasia//Obstetrics and gynecology. – 2013. – № 4. – S. 44–48.
9. Kogan I.Y. Fibrocystic breast changes (breast) and hormonal contraception Koran I.I. // Russian Gazette obstetrician-gynecologist. – 2009. – № 3 (Volume 9). – S. 35–40.
10. Zulkarnaeva E.T. Clinical experience in using fareston (toremifene) in therapy for diffuse mastopathies // Rossiysky vestnik akushera-ginekologa 2008; 5: 59–60.
11. Lawson J.S., Field A.S., Tran D.D., Houssami N. Hormone replacement therapy use dramatically increases breast oestrogen receptor expression in obese postmenopausal women. Breast Cancer Res 2001; 3: 342–345.
12. Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии. Медлайн-Экспресс. 2008; 5: 10–17.
13. Веропотвелян Н.П., Веропотвелян П.Н., Сушина Т.В., Рябоконт С.Н. Заболевания молочных желез, связанные с наследственной онкопатологией //Здоровье женщины. – 2009. – № 5 (41). – С. 204–2012.
14. Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Non-immediate gynecology, Moscow – 2005.
15. Жилка Н.Я., Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Сушина Т.В. Гормональные спекты фиброзно-кистозной мастопатии и эффективность их лечения растительными онкопротекторами //ПАГ. – 2006. – № 6. – С. 79-90.
16. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Сидак А.Е., Степанович И.В., Кравец О.М. Развитие молочных желез у юных-молодых женщин и лечение фиброзно-кистозной мастопатии //Жіночий лікар. – 2010. – № 4 (30). – С. 46–50.
17. Татарчук Т.Ф., Тутченко Т.Н. Коррекция гиперпролактинемии в комплексном лечении гиперплазии эндометрия //Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 2 (10).
18. Веропотвелян П.М., Дерев'янка Л.І., Веропотвелян М.П., Горук П.С. Дигормональна гіперплазія молочних залоз у жінок репродуктивного віку з вторинною аменореєю //Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 2. – С. 92-96.
19. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Мастодинон: возможности применения при различных формах мастопатии //Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 4: 46–47.

Статья поступила в редакцию 06.04.2015