

Гормональний статус пацієнток після хірургічного лікування фіброзно-кістозної мастопатії та можливості його корекції

Ю.Я. Присташ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування Мастодинону за показаннями у підвищених дозах у порівнянні зі стандартною дозою.

Матеріали та методи. Були проаналізовані дані 60 пацієнток після хірургічного лікування фіброзно-кістозної мастопатії. Залежно від післяопераційної терапії, яку отримували хворі, вони були розподілені на три групи. Група I (n=20): хворі спостерігались згідно зі стандартами, встановленими у мамологічній практиці, та не отримували спеціальних засобів, які впливають на гормональний гомеостаз. Група II (n=20): крім спостереження хворі отримували препарат Мастодинон® (1 таблетка або 30 крапель 2 рази на добу) протягом 6 міс. Група III (n=20): пацієнтки отримували для післяопераційної реабілітації Мастодинон® у подвійній дозі (2 таблетки або 60 крапель 2 рази на добу) протягом 6 міс.

Результати. Хірургічне лікування без консервативної терапії ліквідує тільки органічні зміни у грудних залозах (ГЗ), але гормональні порушення, що призвели до патолого-гістологічних змін тканин ГЗ, продовжують існувати протягом тривалого часу і можуть призвести до повторних вузлуотворювань. У 25% групи I хворих протягом 2 років виконували повторні секторальні резекції з приводу рецидиву вузлуотворення. Використання препарату Мастодинон® у стандартних дозах (група II) для післяопераційної реабілітації сприяє значному покращанню гормонального гомеостазу (нормалізація рівня пролактину, естрадіолу та прогестерону), зниженню ступеня циклічної мастодинії на 24,7 мм за даними візуально-аналогової шкали (ВАШ) та покращанню УЗ-картини ГЗ у 75% хворих. Найбільш яскраво позитивний вплив такого підходу до реабілітації після етапу хірургічного лікування відзначено за використання Мастодинону у подвійних дозах (2 таблетки або 60 крапель 2 рази на добу) у групі III. У цих пацієнток ступінь зниження циклічної мастодинії становив 30 мм за ВАШ та позитивні зміни у тканинах ГЗ було відзначено у 85% хворих. Але найвищу частоту небажаних явищ також відзначено у групі III, хоча вони були тимчасового характеру і не потребували відміни препарату чи зниження дози.

Заключення. Незважаючи на наявність побічних ефектів, які мали нетривалий перебіг і у групі із застосуванням подвійної дози Мастодинону, наше дослідження засвідчило кращі результати такого лікування, ніж при застосуванні стандартних доз, більш швидкий і стійкий терапевтичний ефект. Ураховуючи отримані результати, можна стверджувати, що вживання підвищених доз Мастодинону можна рекомендувати пацієнткам для лікування мастопатії.

Для більш повного вивчення такого важливого аспекту, як переносимість підвищених доз Мастодинону, доцільно проведення більш масштабних досліджень з урахуванням лікарської форми та застосування інших препаратів.

Ключові слова: мастопатія, післяопераційна реабілітація, Мастодинон®, мастодинія.

Сьогодні все більше жінок звертаються до мамолога з приводу виникнення неприємних симптомів у грудних залозах (ГЗ). Причиною їхньої появи зазвичай стають дисгормональні захворювання грудей, які діагностують у 30–43% хворих. У випадку, коли у жінки є при цьому й гінекологічні хвороби, частота виявлення дисгормональної патології сягає 65–70%. Також слід зазначити, що жінки, у яких виявляють подібні захворювання, потрапляють у групу ризику щодо розвитку онкологічної патології. Етіологічні фактори і сам механізм розвитку захворювання зумовлені гормональним дисбалансом. Провідна роль у формуванні мастопатії відводиться станам, при яких спостерігається дефіцит прогестерону [1, 3]. Відбувається порушення функції яєчників і/або абсолютна чи відносна гіперестрогенія. Це зумовлено тим, що естрогени спричиняють проліферацію епітелію в альвеолах, молочних протоках, посилюють активність фібробластів, що також призводить до проліферації епітелію і стромі. Також у механізмі формування захворювання має значення і гіперпролактинемія, і надлишок простагландинів (провокують появу мастодинії, а потім і мастопатії). Для розвитку гормонального дисбалансу необхідний вплив провокуючих факторів:

- раннє менархе, раннє статеве дозрівання – до 12 років (призводить до швидкої гормональної перебудови, що впливає на стан ГЗ);
- пізня менопауза (припинення менструацій після 55 років також несприятливо діє на ГЗ унаслідок тривалого гормонального впливу на їхні тканини);
- переривання вагітності (різкий гормональний спад після абортів або викидня призводить до гормональних порушень і розвитку мастопатії);
- відсутність вагітності та пологів взагалі;
- короткий період лактації або категорична відмова від годування груддю;
- спадковість (доброякісні та злоякісні захворювання грудей у жінок за материнською лінією);
- вік (понад 35 років);
- стреси як причина ендокринної патології;
- шкідливі звички (тютюнопаління, зловживання алкоголем);
- травми ГЗ;
- запальні процеси ГЗ;
- гормональнозалежні гінекологічні захворювання (порушення менструального циклу, ановуляція і безплідність, міома, ендометріоз);
- нестача йоду;
- патологія печінки, щитоподібної залози;
- ожиріння (жирова тканина виконує функцію депо естрогенів, а їхній надлишок призводить до гормональних порушень).

Причини появи дисгормональних захворювань у кожному випадку індивідуальні.

Дисгормональна гіперплазія ГЗ

Мастопатія (фіброаденоматоз, хвороба Реклю та ін.) виникає внаслідок нейроендокринних порушень в організмі і

проявляє себе проліферативними (розростання) та гіперпластичними (новоутворення клітин) процесами у тканині ГЗ. Розрізняють вузлову і дифузну форми дисгормональної гіперплазії. Вузлова мастопатія характеризується наявністю у ГЗ обмежених ущільнень у формі вузлів (аденоматозних, фіброзних), які виявляють під час пальпації [5].

Дифузна форма проявляється поширеним ураженням залозистої (аденоматозна) або сполучної (фіброзна) тканини чи їхнього поєднання (фіброзно-аденоматозна).

Вирішальне значення для встановлення діагнозу мастопатії після огляду мамолога є пункційна біопсія (морфологічне обстеження,) УЗД ГЗ та мамографія. А одним із основних чинників успішного лікування такої когорти пацієнтів є дослідження гормонального статусу. Гормональний дисбаланс – головний етіопатогенний чинник дифузної мастопатії – зумовлює обґрунтованість коригувальної терапії. У першу чергу визначають рівень естрогену і прогестерону, естрадіолу, за підозри на гіперпролактинемію – рівень пролактину.

Оперативне лікування вузлових форм мастопатії не усуває головної причини захворювання – гормональних порушень (гіперпролактинемія, відносна гіперестрогенія) [2]. Крім цього, оперативне втручання і пов'язаний з ним стрес можуть ще більше погіршити ступінь гормональних негативних змін, а порушення анатомічної цілісності тканин ГЗ можуть спричинити виникнення повторних вузлуотворень або призвести до посилення ознак мастопатії у другій ГЗ. Патогенетична дія Мастодинону, його здатність м'яко регулювати гормональний гомеостаз через вплив на вісь гіпоталамус–гіпофіз–яєчники зумовлюють поліпшення стану тканини ГЗ, але, беручи до уваги глибини патологічних порушень, повного регресу патологічних змін у більшості пацієнток не відбувається [5]. На сьогодні існують данні стосовно того, що позитивна дія спеціального екстракту ВНО 1095 – дозозалежна [6]. Крім того, існують клінічні дані дослідження використання Мастодинону у подвійних дозах під час лікування порушень менструального циклу та недостатності лютеїнової фази. Результати лікування за використання подвійних доз виявлялися кращими, ніж за використання стандартних доз. Щодо застосування подвійних доз під час лікування фіброзно-кістозної мастопатії, то такого клінічного досвіду не існує. Усе це створює підґрунтя для вивчення гормонального статусу жінок та стану ГЗ у разі застосування підвищених доз препарату Мастодинон®.

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування Мастодинону за показаннями у підвищених дозах у порівнянні зі стандартною дозою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективне дослідження проводили за клінічними даними 60 пацієнток, які перенесли оперативне втручання щодо вузлової фіброзно-кістозної мастопатії. Дані для проведення дослідження були отримані із історій хвороб і амбулаторних карт пацієнток, результатів лабораторних і інструментальних обстежень за 2016–2017 рр., проведених на базі обласного онкологічного диспансеру м. Львова. До аналізу не включали дані хворих у випадку наявності: морфологічних ознак

проліферації внутрішньопроктового епітелію, що вимагають призначення антиестрогенових препаратів (тамоксифену); злоякісних новоутворень ГЗ, справжніх доброякісних пухлин ГЗ (фіброаденома, внутрішньопроктова папілома, карцинома in situ); декомпенсованих захворювань печінки.

Збір і оцінювання індивідуальних даних (скарги, суб'єктивні відчуття, психоемоційний стан пацієнток у період лікування і після нього) проводили згідно зі спеціально розробленою візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), що використовується у мамологічній практиці. Віковий діапазон пацієнток становив 18–45 років. Гістологічний аналіз матеріалу проводили за загальноприйнятою методикою. Гормонограму (пролактин, естрадіол, прогестерон) виконували у стандартизованій лабораторії на 7–14–21-й день менструального циклу у наступному місяці після операції, а також на 3, 6-у місяці лікування після операції. Статистичний аналіз полягав у визначенні показників частоти появи ознак. Залежно від тактики лікування, яке отримували хворі на етапі післяопераційної терапії, пацієнтки були розподілені на три групи:

- група I (n=20) – пацієнтки, які отримували загальні рекомендації та яким проводили спостереження без використання засобів спеціальної терапії;
- група II (n=20) – пацієнтки, які отримували препарат Мастодинон® у звичайних дозах (1 таблетка або 30 крапель двічі на день) протягом 6 міс;
- група III (n=20) – пацієнтки, які отримували препарат Мастодинон® у подвійних дозах (2 таблетки або 60 крапель двічі на день) протягом 6 міс.

Усі хворі проходили такі обстеження:

- мамографію (BI-RADS) перед операцією і через 6, 12 та 24 міс після операції,
- УЗД грудних залоз (до операції і через 6, 12 та 24 міс після операції),
- визначення рівня естрадіолу до лікування та після лікування,
- визначення рівня пролактину до лікування та після лікування,
- визначення рівня прогестерону до лікування та після лікування.

Також хворим було проведено оцінювання мастодинії за ВАШ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

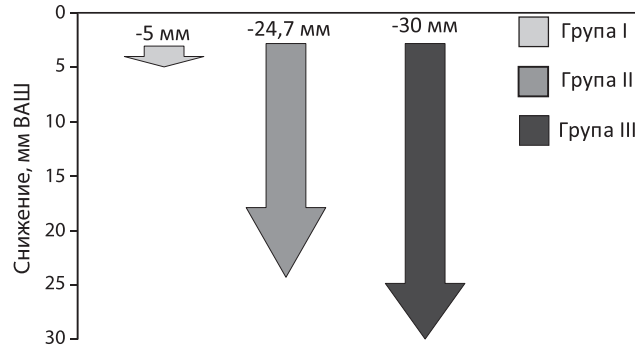
У всіх групах перед початком лікування були проведені мамографія, УЗД ГЗ та гормонограма. Вихідні рівні пролактину та естрадіолу в усіх трьох групах були підвищені на 31 та 25±6% відповідно. Рівень прогестерону знижений на 16,1±2% в обох групах (таблиця).

Різниця між показниками гормонального гомеостазу у групах на початок лікування не була статистично значуща. Тобто групи були зіставні за ступенем порушення гормонального гомеостазу.

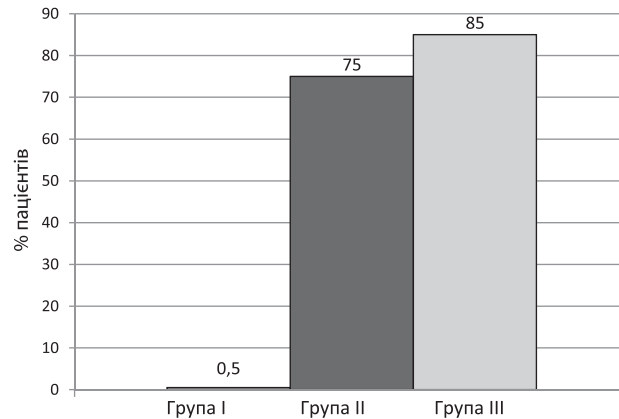
Аналіз результатів даного дослідження засвідчив, що консервативна післяопераційна реабілітація з використан-

Початковий рівень пролактину, естрадіолу та прогестерону у групах дослідження

Гормон	Норма	Група I, n=20	Група II, n=20	Група III, n=20
Пролактин, мМО/л	61-500	575-704 (639,5±9)	589-712 (650±11)	584-711 (647,5±14)
Естрадіол, пг/мл	Фолікулінова фаза - 5-53	64-81 (72,5±7)	61-74 (67,5±6)	64-73 (68,5±5,5)
	Фаза овуляції - 90-290	370-395 (382,5±12)	378-410 (394±11)	382-413 (397,5±13)
	Лютеїнова фаза - 11-116	131-163 (147±11)	129-156 (142,5±10,5)	131-157 (144±12)
Прогестерон, мкг/л	Фолікулінова фаза - 0,3-0,7	0,2-0,26 (0,23±0,08)	0,22-0,26 (0,24±0,06)	0,21-0,25 (0,23±0,05)
	Фаза овуляції - 0,7-1,6	0,41-0,59 (0,5±0,07)	0,5-0,56 (0,53±0,09)	0,45-0,55 (0,5±0,04)
	Лютеїнова фаза - 4,7-18,0	3,2-4,0 (3,6±0,7)	3,1-4,3 (3,7±0,5)	3,2-4,1 (3,65±0,4)



Мал. 1. Динаміка мастодинії за даними ВАН



Мал. 2. Кількість пацієнтів з покращанням УЗ-картини, %

ня Мастодинону достатньо ефективна. Під час лікування зменшилась кількість днів, у які жінки відчували біль. А сама інтенсивність больового синдрому, яку реєстрували за ВАН, не зменшилась, але швидкість настання позитивних змін та їхній ступінь були різні. Так, у групі III позитивну динаміку відзначено вже на 6–7-й тиждень, а саме, зменшення масталгії. А сама інтенсивність больового синдрому, яку реєстрували за ВАН, знизилась. Тоді як перший позитивний результат у групі II отримано на 8–10-у тижнях лікування. У групі I усе залишилося без змін.

Крім того, у групі III спостерігалось значне зменшення больових відчуттів до 3-го місяця лікування.

Згідно з даними ВАН у групі III – на 30 мм, у групі II – на 24,7 мм, а у групі I зменшення больових відчуттів спостерігалось лише на 5 мм (мал. 1).

Під час проведення ультразвукографії ГЗ через 3 міс у групі III констатовано значне покращання клінічної картини – зменшення набряку залозистого компонента, фіброзного компонента, кількості і розміру кіст у 85% пацієток. У групі II ця цифра становила 75%. У групі I результати ультразвукографії практично не відрізнялись від даних до початку дослідження (мал. 2).

Як бачимо, більш стійкий і більш швидкий терапевтичний ефект проявився у групі III. Аналогічна картина при ультразвукографії ГЗ у групі III щодо позитивних змін: виражене зменшення фіброзного компонента, відсутній набряк стромы, зменшення кількості кіст відзначали раніше, ніж у групі II, хоча до завершення дослідження нормалізація структури ГЗ була абсолютно задовільна в обох групах – II і III. На відміну від групи I, де не відзначено аналогічних змін та зберігався виражений фіброзний компонент з набряком стромы, розширеними протоками і великою кількістю кіст (різного діаметра). Відповідно жінки цієї групи продовжували скаржитися на дискомфорт, зок-

рема і в післяопераційній ділянці, масталгію і виражений передменструальний синдром.

Крім позитивної динаміки щодо скарг та ультразвукографічної картини, тільки у групах I та II, пацієтки яких проходили лікування з використанням Мастодинону, спостерігалась нормалізація рівнів пролактину, прогестерону та естрадіолу, тоді як у групі I не було статистично значущих змін з боку гормонального фону.

Найважливішим фактом є те, що у групах II і III пацієтки не потребували і не були повторно оперовані, а у групі I 5 пацієток (25%) повторно перенесли секторальну резекцію протягом 2 років спостереження!

У III групі у перші два тижні від початку лікування хворі скаржилися на нудоту (5 пацієток – 25%), запаморочення (10 пацієток – 50%), та в 1 (5%) пацієтки спостерігалось помірне шкіряне висипання. Проте важливо зазначити, що ці побічні ефекти мали помірний та тимчасовий характер і в жодному випадку зменшення дози або відміни препарату не було зафіксовано. У групах I та II подібних небажаних явищ відзначено не було.

ВИСНОВКИ

Незважаючи на наявність побічних ефектів, які мали нетривалий перебіг і швидко купірувалися у групі із застосуванням подвійної дози Мастодинону, наше дослідження засвідчило кращі результати такого лікування, ніж при застосуванні стандартних доз, більш швидкий і стійкий терапевтичний ефект. Ураховуючи отримані результати, можна стверджувати, що вживання підвищених доз Мастодинону можна рекомендувати пацієткам для лікування мастопатії.

Перспективи подальших досліджень. Для більш повного вивчення такого важливого аспекту, як переносимість підвищених доз Мастодинону, доцільно проведення більш масштабних досліджень з урахуванням лікарської форми та застосування інших препаратів.

Гормональный статус пациенток после хирургического лечения фиброзно-кистозной мастопатии и возможности его коррекции
Ю.Я. Присташ

Hormonal status of patients after surgical treatment of fibrocystic mastopathy and possibilities of its corrections
Yu. Ya. Pryshash

Цель исследования: изучение эффективности применения Мастодинона по показаниям в повышенных дозах по сравнению со стандартной дозой.

Материалы и методы. Были проанализированы данные 60 пациенток после хирургического лечения фиброзно-кистозной мастопатии. В зависимости от послеоперационной терапии, которую получали больные, они были разделены на три группы. Группа I (n=20): больные наблюдались в соответствии со стандартами, установленными в маммологической практике, и не получали специальных средств, влияющих на гормональный гомеостаз. Группа II (n=20): помимо наблюдения больные получали препарат Мастодион® (1 таблетка или 30 капель 2 раза в сутки) в течение 6 мес. Группа III (n=20): пациентки получали для послеоперационной реабилитации Мастодион® в двойной дозе (2 таблетки или 60 капель 2 раза в сутки) в течение 6 мес.

Результаты. Хирургическое лечение без консервативной терапии ликвидирует только органические изменения в грудных железах (ГЖ), но гормональные нарушения, которые привели к патологическим изменениям тканей ГЖ, продолжают существовать в течение длительного времени и могут привести к повторным узлообразованиям. В группе I 25% больных в течение 2 лет выполняли повторные секторальные резекции по поводу рецидива узлообразования. Использование препарата Мастодион® в стандартных дозах (группа II) для послеоперационной реабилитации способствует значительному улучшению гормонального гомеостаза (нормализация уровня пролактина, эстрадиола и прогестерона), снижению степени циклической мастодии на 24,7 мм по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и улучшению УЗ-картины ГЖ у 75% больных. Наиболее ярко положительное влияние такого подхода к реабилитации после этапа хирургического лечения отмечено при использовании Мастодинона в двойных дозах (2 таблетки или 60 капель 2 раза в сутки) в группе III. У этих пациенток степень снижения циклической мастодии составляла 30 мм по ВАШ, и положительные изменения в тканях ГЖ были отмечены у 85% больных. Но самую высокую частоту нежелательных явлений также отмечено в группе III, хотя они были временного характера и не требовали отмены препарата или уменьшения дозы.

Заключение. Несмотря на наличие побочных эффектов, которые имели непродолжительное течение и быстро купировались в группе с применением двойной дозы Мастодинона, наше исследование показало лучшие результаты такого лечения, чем при применении стандартных доз, более быстрый и стойкий терапевтический эффект. Учитывая полученные результаты, можно утверждать, что употребление повышенных доз Мастодинона можно рекомендовать пациенткам для лечения мастопатии.

Для более полного изучения такого важного аспекта, как переносимость повышенных доз Мастодинона, целесообразно проведение более масштабных исследований с учетом лекарственной формы и применением других препаратов.

Ключевые слова: мастопатия, послеоперационная реабилитация, Мастодион®, мастодия.

The purpose of the study was to investigate the efficacy of Mastodynon in terms of indications in elevated doses versus the standard dose.

Materials and methods. Data were analyzed for 60 patients after surgical treatment of fibro-cystic mastopathy. Depending on the postoperative therapy received by the patients, they were divided into three groups. Group I (n = 20): patients were observed in accordance with the standards established in mammal practice and did not receive special agents that affect hormonal homeostasis. Group II (n = 20): In addition to observation, patients received Mastodynon® (1 tablet or 30 drops 2 times a day) for 6 months. Group III (n = 20): Patients were given for a post-operative rehabilitation Mastodynon® in a double dose (2 tablets or 60 drops 2 times a day) for 6 months.

Results Surgical treatment without conservative therapy eliminates organic changes in the thoracic glands (GH), but hormonal disorders that have led to pathologic and histological changes in the tissues of GZ continue to exist for a long time and can lead to repeated nodal formations. In group I, 25% of patients within 2 years performed repeated sectoral resections on recurrence of nodule formation.

In group I, 25% of patients within 2 years performed repeated sectoral resections on recurrence of nodule formation. The use of Mastodynon® in standard doses (group II) for postoperative rehabilitation contributes to a significant improvement in hormonal homeostasis (normalization of prolactin, estradiol and progesterone levels), a 24.7 mm decrease in the degree of cyclic mastodynia according to the visual analog scale (VAS), and the improvement of ultrasound scan Pictures of GZ in 75% of patients. The most pronounced effect of this rehabilitation approach after the surgical treatment phase was noted for the use of Mastodynone in double doses (2 tablets or 60 drops 2 times a day) in Group III. In these patients, the degree of reduction of cyclic mastodynia was 30 mm for VAS and positive changes in the tissues of GH were noted in 85% of patients. However, the highest incidence of adverse events was also noted in Group III, although they were temporary in nature and did not require withdrawal or dose reduction.

Conclusion. Despite the presence of short-term side effects and rapid rebounding in the double-dose Mastodynon® group, our study showed better results than standard doses, faster and more stable therapeutic effect. Taking into account the results obtained, it can be argued that the use of high doses of Mastodynon® may be recommended to patients for the treatment of mastopathy.

For a more complete study of such an important aspect as the tolerability of high doses of Mastodynon®, it is advisable to conduct more extensive studies, taking into account the dosage form and the use of other drugs.

Key words: mastopathy, postoperative rehabilitation, Mastodynon®, mastodynia.

Сведения об авторе

Присташ Юрий Ярославович – Кафедра онкологии и радиологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета, 79031, г. Львов, ул. Я. Гашека, 2а; тел.: (032) 223-14-81, 295-37-70. E-mail: yura197713@outlook.com (ORCID ID /0000-0002-2769-0326)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Смоланка І.І., Ляшенко А.О. Фіброзно-кістозна мастопатія // Жіночий лікар. – 2007. – № 1. – С. 16.
2. Зайцев В.Ф. Тактика хірурга при вузлових утвореннях молочних залоз / В.Ф. Зайцев, Т.А. Ніколасенко, С.В. Сугак // Актуальні проблеми клінічної медицини. – Мн., 1999. – С. 35–36.
3. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Ким Е.А. Дисгормональные дисплазии молочных желез // Маммология. – 2006. – № 2. – С. 9–12.
4. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. Ос-

новные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 7–9.
5. Тагиева Т.Т., Волобуев А.И. Применение Мастодинона у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией // Здоров'я України. – 2002. – № 5.
6. Chaste tree (Vitex agnus-castus) – Pharmacology and clinical indications W. Wuttke, H. Jarry, V. Christoffe, B. Spengler, and D. Seidlová-Wuttke Phytomedicine 10: 348–357, 2003.

Статья поступила в редакцию 12.06.17