

# ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНИХ БІОАКТИВНИХ ІНДОЛО- І ПРУТНЯКОВІСНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНОЇ ДИСПЛАЗІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ



## В.І. ПИРОГОВА

д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів  
ORCID: 0000-0002-1205-6365

## С.О. ШУРПЯК

д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів  
ORCID: 0000-0002-5445-6375

## А.Г. МІСЮРА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів  
ORCID: 0000-0002-7561-5566

## Контакти:

Пирогова Віра Іванівна  
ФПДО Львівського НМУ ім. Данила Галицького, кафедра акушерства, гінекології та перинатології  
79010, Львів, Пекарська 69  
Тел.: +38 (050) 581 94 48  
email: vira.pyrohova@gmail.com

## ВСТУП

Доброякісні дисгормональні захворювання молочних залоз (ДЗМЗ) (мастопатії) є найпоширенішою патологією в жінок репродуктивного віку. За класифікацією ВООЗ мастопатія визначається як фіброзно-кістозна хвороба, що характеризується широким спектром проліферативних і регресивних змін тканин молочної залози (МЗ) з порушенням співвідношення епітеліального і сполучно-тканинного компонентів. Частота дифузної фіброзно-кістозної хвороби (ФКХ) становить 36–50% в загальній популяції, а в жінок репродуктивного віку з гінекологічними захворюваннями досягає 67–95% [3, 6, 22].

ДЗМЗ, в першу чергу дифузна ФКХ, довгий час є предметом наукових досліджень. Однак досі відсутня загальноприйнята термінологія доброякісних змін МЗ, для визначення якої у вітчизняній і зарубіжній літературі використовується до 30 синонімів: мастопатія, ФКХ, дисгормональна гіперплазія МЗ, доброякісна дисплазія МЗ, мастодіяноза тощо. Ще більша увага дослідників до даної проблеми визначається вираженою тенденцією до омолодження патології, яка діагностується в кожній четвертій жінки у віці до 30 років, а також тим фактом, що проліферативні зміни при мастопатії розглядаються як маркери ризику розвитку раку МЗ, що при ФКХ виникає у 3–5 разів частіше [7, 14, 20].

ДЗМЗ є групою гетерогенних захворювань зі складною клінічною, рентгенологічною та гістологічною картиною, що ускладнює не тільки діагностику, але й вибір оптимальної терапії [9, 10].

Серед клінічних проявів дифузної ФКХ на перший план виходять симптоми масталгії та виділень із соска, при цьому масталгія (мастодіяноза) відображає суб'єктивні больові відчуття в МЗ різної інтенсивності і є проявом різних функціональних й органічних захворювань МЗ. Циклічна масталгія (мастодіяноза) є досить поширеним функціональним патологічним станом, який проявляється нагрубанням і болючістю МЗ у передменструальний період [17].

У ряді випадків зазначені симптоми поєднуються з наявністю ущільнень і вузлових утворень, різного роду виділеннями з сосків, порушеннями загального стану пацієнток – дратівливістю, підвищеною нервовою збудливістю, відчуттям страху. Ступінь вираженості клінічних проявів коливається від незначної передменструальної напруги до вираженого больового синдрому, що супроводжується збільшенням об'єму і щільності залоз з формуванням вузлових проліферативних кіст [17, 22]. У клінічній практиці найчастіше використовують клініко-рентгенологічний варіант класифікації:

1. Дифузна форма фіброзно-кістозної мастопатії:

- ☛ дифузна мастопатія з перевагою кістозного компонента;
- ☛ дифузна мастопатія з перевагою фіброзного компонента;
- ☛ дифузна мастопатія з перевагою залозистого компонента;
- ☛ змішана форма дифузної мастопатії;
- ☛ склерозуючий аденоз.

2. Вузлова форма фіброзно-кістозної мастопатії.

Залежно від клініко-ехографічних характеристик умовно виділяють:

- ☛ незначно виражену мастопатію з помірним больовим синдромом, ущільнення в залозі не визначаються, жирова тканина переважає над паренхімою залози;
- ☛ помірно виражену мастопатію, при якій відзначається виражений больовий синдром, набухання й ущільнення залози, а жирова тканина і щільні структури, що формують залозу, знаходяться приблизно в рівних співвідношеннях;
- ☛ виражену мастопатію, при якій переважають сильні, часто постійні болі в МЗ, структура МЗ представлена переважно залозистими елементами, при пальпації визначається щільна болюча горбиста тканина при незначній кількості жирової тканини [3, 7, 17].

У клінічному плані ігнорування основних етіологічних аспектів ФКХ, необ'єктивна діагностика призводять до неадекватного тера-

певтичного ведення хворих, що зумовлює уявлення про мастопатію не тільки як про найпоширеніше захворювання, але й захворювання, що важко піддається лікуванню [3, 9].

Клінічні та експериментальні дані щодо ролі гормонів у розвитку ФКХ суперечливі, проте загально визнано, що ФКХ – це гормонозалежне захворювання, обумовлене дисбалансом у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі [1, 2, 9, 11]. Гормональний вплив на МЗ гормонів гіпофіза, статевих стероїдних гормонів, гормонів щитоподібної, підшлункової залози, наднирників визначає мультифакторний патогенез захворювання з широким спектром проліферативних і регресивних змін тканин МЗ. Порушення гормональної рівноваги відіграє провідну роль у процесах пухлиноутворення в гормонозалежних тканинах органів репродуктивної системи, а розвиток і прогресія патології МЗ обумовлені не стільки впливом на тканини-мішені істинних естрогенів, скільки гормональним дисбалансом між класами стероїдних гормонів та їхніх метаболітів [11, 19]. Відсутність у більшості випадків різких гормональних зрушень у хворих на дифузну форму доброякісної дисплазії МЗ свідчить, що в розвитку даної патології, як правило, має значення не зміна продукції тих чи інших гормонів, а порушення механізмів регуляції їхньої секреції, взаємодії між собою та з клітинами-мішенями [2, 19, 24].

Надмірний естрогеновий вплив не завжди пов'язаний з абсолютною гіперестрогенією; значно частіше має місце відносна гіперестрогенія, обумовлена дефіцитом прогестерону в другу фазу менструального циклу (МЦ). Значну роль у формуванні відносної гіперестрогенії відіграє пролактин, який сенсibiliзує тканини до естрогенів, а також в разі підвищує кількість рецепторів – як власних, пролактинових, так і естрогенових [1, 23]. Навіть транзиторний надлишок пролактину чинить прямий стимулюючий вплив на проліферативні процеси в МЗ, як шляхом збільшення вмісту рецепторів до естрадіолу в тканинах залози, так і через підвищення до нього чутливості клітин. Латентна гіперпролактинемія часто асоційована з надмірною секрецією пролактину у фазі глибокого сну. В нормі секрецію пролактину контролюють гіпоталамічні дофамінергічні нейрони, однак в умовах стресу або під час глибокого сну «сторожова» секреція дофаміну відповідними ядрами гіпоталамуса знижується, провокуючи транзиторну гіперпролактинемію [1, 11].

Вагоме значення має інтенсифікація і дисбаланс процесів метаболізму стероїдів із превалюванням «агресивного» метаболіту 16 $\alpha$ -гідроксиестрону (мітогенність якого у 8 разів перевищує мітогенність естрадіолу) над «фізіологічним» метаболітом 2-гідроксиестроном, що розглядається як фактор розвитку злякисних новоутворень МЗ. Естрогенна стимуляція експресії естрогенозалежних генів, до яких відносять судинний ендотеліальний фактор росту, циклінозалежну кінназу, інсуліноподібний фактор росту та інші, підвищує чутливість клітин МЗ до проліферації [9, 13].

Важливу роль відіграє активність ферментів – сульфотрансферази, яка перетворює естрогени в сульфатні форми, і сульфатази, що каталізує зворотну реакцію – перехід сульфатних форм в активні естрогени. Порушення співвідношення проліферативних та антипроліферативних ме-

таболітів, як естрогенів, так і прогестерону, робить істотний внесок у розвиток захворювань МЗ. Поряд із гормонозалежною стимуляцією клітинної проліферації важливу патогенетичну роль у виникненні доброякісної дисплазії МЗ відіграють процеси гормононезалежної клітинної проліферації і пригнічення апоптозу [10].

Відповідно лікування ДЗМЗ має передбачати комплексний вплив, діючи не тільки на гормональний шлях стимуляції клітинної проліферації, але й одночасно на декілька ланок патогенезу, модулюючи активність щонайбільшого числа молекулярних мішеней. Важливо враховувати гормононезалежні сигнальні каскади проліферації, такі як апоптоз (білок Вах), пухлинний неангіогенез (судинний ендотеліальний фактор росту), епідермальний фактор росту та циклооксигеназу-2, яка активується у відповідь на прозапальні цитокіни [9].

Дослідження останніх років виявили ряд сполук рослинного походження, що здатні блокувати проліферативну активність на рівні мембран, цитоплазми і ядра клітин-мішеней, тим самим модулюючи сигнальні каскади як на білковому, так і на транскрипційному рівні [5, 8]. За даними рандомізованих досліджень, індол-3-карбінол (ІЗК) і його основний метаболіт диіндолілметан (ДІМ) модулюють декілька факторів ядерної транскрипції та спричиняють різноманітні біологічні і біохімічні ефекти: антиоксидантні, хіміопреентивні, антипроліферативні, антиагрегантні [12]. ДІМ, який є основною біологічно активною сполукою індолу, становить приблизно 60% кінцевого продукту ІЗК [21].

ІЗК виявляє здатність впливати одночасно на кілька патогенетичних механізмів розвитку мастопатії: метаболізм естрогенів, фактори росту і цитокіни, що стимулюють проліферацію тканин МЗ, здатність клітин до апоптозу. ІЗК є потужним антиоксидантом, що захищає ДНК та інші клітинні структури, активує ізоформу ферменту P<sub>450</sub> CYP1A1, яка відповідає за утворення 2-гідрокси похідних естрадіолу і відновлює баланс гідрокси похідних естрогенів – слабкого естрогенового агоніста 2-гідроксиестрону і патологічного метаболіта 16 $\alpha$ -гідроксиестрону, який стимулює клітинну проліферацію [12, 15].

Не менш значущим фітонутрієнтом із протипухлинною активністю є епігаллокатехін-3-галлат (ЕГКГ) – найактивніший із катехінів сухого залишку зеленого чаю [16, 18]. ЕГКГ виявляє протизапальну, антиангіогенну, проапоптичну і протипухлинну дію, володіє сильною антиоксидантною активністю. Крім того, ЕГКГ розглядається як інгібітор 5 $\alpha$ -редуктази, що значно підвищує його значимість як супресора гіперплазії й неоплазії в тканинах репродуктивної системи. Як антиоксидант ЕГКГ у 100 разів ефективніший за вітамін С і в 25 разів ефективніший за  $\alpha$ -токоферол, що обумовлено значною кількістю в його складі гідроксильних груп, які перетворюють ЕГКГ на «молекулярні пастки» для вільних радикалів [16, 18].

Універсальність протипухлинної дії ІЗК, ДІМ і ЕГКГ обумовлена здатністю блокувати гормонозалежну проліферацію шляхом нормалізації метаболізму естрогенів через зменшення продукції «агресивного» проканцерогенного 16 $\alpha$ -гідроксиестрону, а також блокувати основні шляхи

трансдукції внутрішньоклітинних сигналів, які стимулюють клітинний ріст, здатні індукувати апоптоз пухлинних клітин, тобто патогенетично впливати на основні ланки розвитку доброякісної дисплазії МЗ [12, 13, 15, 18, 21].

Екстракти вітекса священного (*Vitex agnus-castus*, прутняк звичайний) впливають на дофамінові D<sub>2</sub>-рецептори гіпоталамуса, знижуючи секрецію пролактину до фізіологічної норми, усувають дисбаланс між естрогенами і прогестероном шляхом нормалізації функції жовтого тіла, усувають синдром передменструального напруження в МЗ. Активні речовини прутняка взаємодіють із дофаміновими рецепторами, виявляючи дофамінергічний ефект, що забезпечує пригнічення секреції пролактину, нормалізують продукцію лютеїнізуючого гормону, що сприяє усуненню гіпрогестеронемії та дисбалансу статевих стероїдів [4, 23].

**Мета дослідження** – порівняти ефективність терапії ФКХ МЗ в жінок репродуктивного віку різними комплексними біоактивними індоловмісними і прутняковмісними препаратами.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У проспективне моноцентрове рандомізоване порівняльне дослідження увійшли 80 пацієнок із верифікованою за допомогою УЗД дисгормональною патологією МЗ. Тракткування даних УЗД проводилось за системою Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Американської радіологічної колегії (American College of Radiology). Контрольну групу склали 25 жінок репродуктивного віку з відсутністю на момент обстеження гінекологічної патології та патології МЗ.

Для порівняльного дослідження були вибрані препарати Епігалін Брест, активними компонентами якого є 3,3-ДІМ (200 мг), екстракт зеленого чаю (82 мг, що містить 45 мг ЕГКГ) та екстракт прутняка звичайного (100 мг), і Депапалін, активними інгредієнтами якого є ІЗК (150 мг), екстракт прутняка (100 мг), екстракт броколі (50 мг), екстракт зеленого чаю (50 мг).

Сліпим методом пацієнтки досліджуваної когорти були рандомізовані на дві рівні групи по 40 жінок. Пацієнтки

I (основної) групи отримували Епігалін Брест по 2 капсули/доба незалежно від прийому їжі, пацієнтки II групи (порівняння) отримували Депапалін за аналогічною схемою. Залежно від тривалості лікування групи були розподілені на підгрупи: пацієнтки IA (20 жінок) і IIA (20 жінок) підгруп отримували лікування впродовж 3 місяців, пацієнтки IB (20 жінок) і IIB (20 жінок) підгруп продовжували лікування протягом 6 місяців.

Клінічні методи включали антропометричне обстеження (маса тіла, зріст, обчислення індексу маси тіла, загальні клінічні аналізи крові і сечі, клінічне та УЗ дослідження МЗ). УЗД органів малого таза та МЗ проводили на апараті Hitachi Aloka Medikal, SSD 1400 (Японія) з використанням конвексного і лінійного датчиків із частотою 5–7,5 МГц на 5–7-й дні МЦ.

Вираженість мастодії пацієнтки оцінювали за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою на момент включення в дослідження і щомісячно в динаміці лікування.

Рівні пролактину, естрадіолу (3–5 день МЦ), прогестерону (20–21 день МЦ) досліджували імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (601 модуль) з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія) при включенні у дослідження, рівень пролактину – через 3 і 6 місяців лікування.

Критерієм включення в дослідження були: верифікований діагноз ФКХ МЗ, вік від 18 до 49 років, інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: вагітність та період лактації, верифіковані фіброаденоми МЗ, злоякісні новоутворення та/або гострі запальні захворювання будь-якої локалізації, важка екстрагенітальна патологія.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили із застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel 5.0, Statistica 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За основними клінічними характеристиками сформовані групи вірогідно не різнились. Середній вік жінок у I групі складав  $27,6 \pm 3,6$  (20,0–35,0) року, у II групі –  $25,4 \pm 3,5$  (20,0–35,0) року, при переважанні пацієнок віком 22–29 років в обох групах (72,5% і 67,5% відповідно), що свідчить про значне омолодження ДЗМЗ. Надлишкова маса тіла (індекс маси тіла в середньому склав  $27,5 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>) мала місце в 15 (37,5%) пацієнок I групи і 13 (32,5%) II групи.

Репродуктивний анамнез жінок, які мали вагітності – 35 (87,5%) у I групі і 32 (80,0%) у II групі – свідчив про значну частоту штучних переривань вагітності (включаючи медикаментозний аборт), самовільних переривань вагітності у ранні і пізні терміни гестації. Серед гінекологічних захворювань у досліджуваних пацієнок відзначено генітальний ендометріоз (7,5% у I групі, 5,0% у II групі), лейоміому матки (5,0% і 2,5% відповідно), порушення МЦ (12,5% і 10,0% відповідно), анормальні маткові кровотечі (20,0% і 25,0% відповідно) ( $p > 0,05$  між I і II групою).

За ехографічними характеристиками серед пацієнок обох груп переважала дифузна дисгормональна дисплазія МЗ: у 37 (33,75%) жінок – дифузна фіброзно-кістозна мастопатія, у 43 (41,25%) – дифузна мастопатія з переважанням залозистого компонента. За ступенем вираженості мастопатії пацієнтки були розподілені по групах рівномірно (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл пацієнок досліджуваних груп за ступенем вираженості мастопатії

Форма мастопатії		Кількість жінок, абс. ч. (%)	
		I група (n = 40)	II група (n = 40)
Дифузна фіброзно-кістозна мастопатія (n = 37)	Незначно виражена	3 (7,5)	4 (10,0)
	Помірно виражена	10 (25,0)	11 (27,5)
	Виражена	5 (12,5)	4 (10,0)
Дифузна мастопатія з переважанням залозистого компонента (n = 43)	Незначно виражена	12 (30,0)	11 (27,5)
	Помірно виражена	7 (17,5)	5 (12,5)
	Виражена	3 (7,5)	5 (12,5)

Ехографічна картина МЗ при дифузній мастопатії з переважанням залозистого компонента характеризувалась наявністю гіпертрофованих залозистих часточок у вигляді широкого пласта з середньою або підвищеною інтенсивністю ехосигналів із візуалізацією незначно розширених молочних проток у вигляді лінійних структур без ехосигналів. При дифузній мастопатії з переважанням кістозного компонента в 37 пацієнток (18 жінок I групи і 19 – II) виявлялись множинні кісти (від 4 до 12) у вигляді ізольованих округлих або овальних ехонегативних утворень з локалізацією переважно у верхньо-зовнішніх квадрантах. Розмір виявлених кіст коливався від 2 до 7 мм (в середньому  $4,4 \pm 0,9$  мм). Однобічне ураження МЗ мало місце у 29 (72,5%) пацієнток I групи і 31 (77,5%) II групи, двобічний процес – у 11 (27,5%) і 9 (22,5%) жінок відповідно.

Оцінка пацієнтками масталгії за візуально-аналоговою шкалою на момент включення у дослідження до початку лікування вірогідно не різнилась між групами і складала в середньому  $7,8 \pm 1,5$  бала в I групі і  $7,9 \pm 0,9$  бала в II групі ( $p > 0,05$ ), при цьому больовий синдром був більш вираженим у пацієнток з помірно вираженою та вираженою формою мастопатії (див. табл. 1). Більшість пацієнток обох груп – 32 (80,0%) у I групі і 31 (77,5%) у II групі скаржилися на циклічну мастодінію та відмічали нагрубання і болючість МЗ за 5–6 днів (в середньому  $5,6 \pm 0,8$  днів) до чергової менструації, однак 17 (21,3%) пацієнток обох груп скаржились на постійний біль у МЗ з посиленням у другу фазу МЦ – 8 (20,0%) у I групі та 9 (22,5%) у II групі. У частини пацієнток обох груп – 12 (30,0%) в I групі та 10 (25,0%) в II групі періодично мали місце серозні виділення із сосків, виділення із сосків при натисканні на них відмічались у 4 (10,0%) і 5 (12,5%) пацієнток відповідно.

Гормональні обстеження засвідчили в більшості пацієнток наявність відносно гіперестрогенії ( $205,2 \pm 10,4$  пг/мл у I групі і  $198,2 \pm 8,8$  пг/мл у II групі), гіпопрогестеронемії ( $2,1 \pm 0,2$  і  $2,3 \pm 0,1$  нмоль/л відповідно) та транзиторної гіперпролактинемії. У 18 (45,0%) жінок I групи середній рівень пролактину в сироватці крові був у межах визначеної вікової норми ( $17,1 \pm 0,9$  нг/мл), однак у 22 (55,0%) пацієнток він відповідав транзиторній гіперпролактинемії ( $24,9 \pm 1,8$  нг/мл). Аналогічні гормональні зміни виявлені в пацієнток II групи – у 24 (60,0%) жінок рівень пролактину в середньому становив  $20,2 \pm 0,5$  нг/мл, у 16 –  $26,1 \pm 1,2$  нг/мл, що незначно перевищує референсний рівень норми ( $p > 0,05$ ).

Оцінка больового синдрому в динаміці лікування засвідчила, що в I групі зменшення вираженості мастодінії вже через три тижні від початку лікування відзначили 20 (50,0%) жінок при аналогічних позитивних змінах у 10 (25,0%) пацієнток II групи ( $p = 0,0183$ ). Швидший клінічний ефект у пацієнток I групи слід розглядати як перевагу складу препарату Епігалін Брест, що містить 3,3-ДІМ, який являє собою олігомерну (димерну) форму ІЗК, що утворюється в організмі після перорального прийому ІЗК під впливом кислого середовища шлунка та характеризується вищою біодоступністю і стабільністю [21].

Динаміка змін больового синдрому через три місяці показала повну редукцію больового синдрому у 28 (70,0%) пацієнток I групи і 15 (37,5%) жінок II групи ( $p = 0,0052$ ). Ма-

сталгія середньої вираженості (5–4 бали) зберігалась у 3 (7,5%) пацієнток, незначний біль за 1–2 дні до менструації продовжували відзначати 9 (22,5%) жінок I групи (рис. 1).

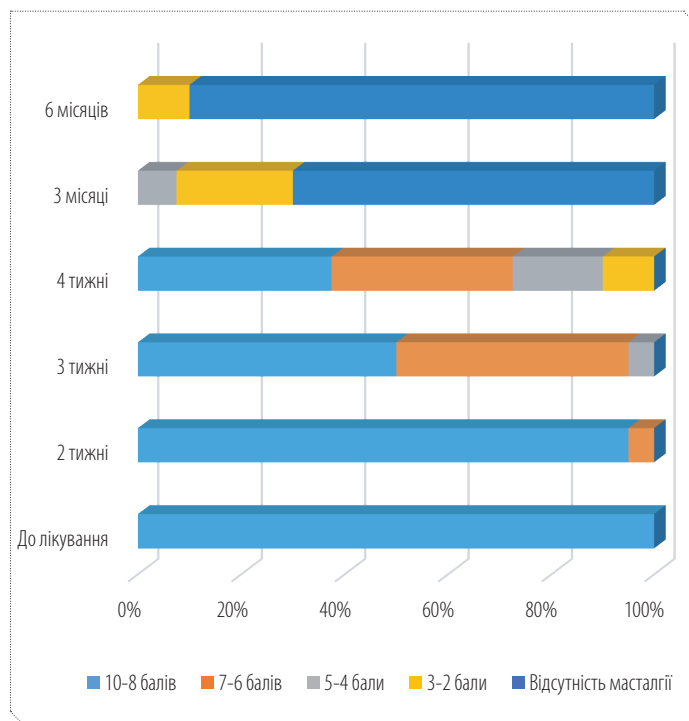


Рисунок 1. Динаміка змін масталгії в пацієнток I групи під час лікування

У II групі через 3 місяці редукція больового синдрому мала менш виражений характер: 2 (5,0%) пацієнтки оцінили передменструальний біль у 7–6 балів, масталгія середньої вираженості (5–4 бали) зберігалась у 14 (35,0%) жінок, незначний біль (3–2 бали) відмічали 9 (22,5%) пацієнток при повній редукції масталгії в 15 (37,5%) жінок II групи (рис. 2).

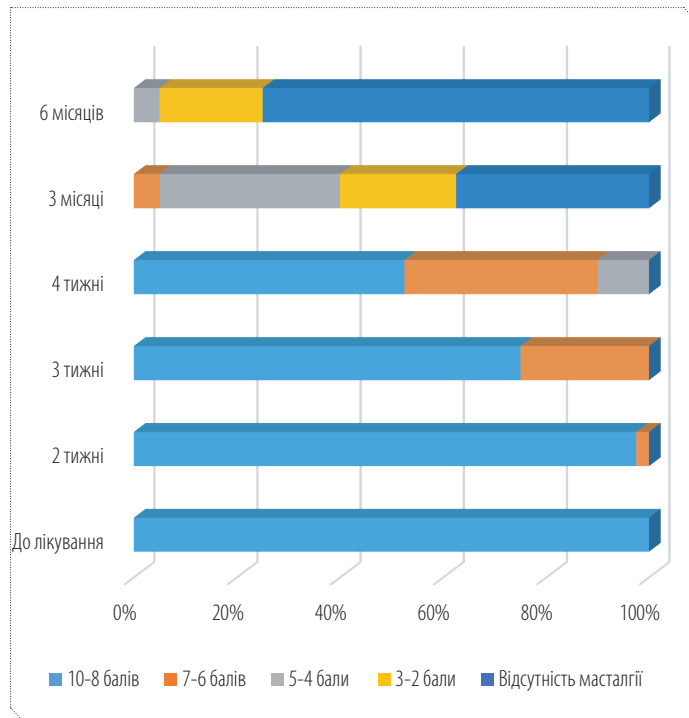


Рисунок 2. Динаміка змін масталгії в пацієнток II групи під час лікування

# ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

Через 6 місяців відсутність проявів масталгії відзначили 90,0% пацієнок I групи і 75,0% пацієнок II групи ( $p > 0,05$ ), при цьому в тих, хто відзначав наявність болю, незначні прояви мали місце за 1–2 дні до очікуваної менструації (рис. 1, 2).

Нормалізація рівнів пролактину у сироватці крові після 3 місяців терапії відзначена в 38 (95,0%) пацієнок I групи (середній рівень –  $14,6 \pm 1,6$  нг/мл) і 37 (92,5%) жінок II групи (середній рівень –  $15,8 \pm 1,5$  нг/мл) ( $p > 0,05$ ), що визначається дофамінергічним ефектом екстракту прутняка, який забезпечує нормалізацію секреції пролактину. Через 6 місяців зниження рівнів естрадіолу, відновлення другої фази МЦ, що проявлялось нормалізацією рівня прогестерону і відновленням регулярного МЦ, встановлено в 19 (95,0%) пацієнок IB підгрупи і у 15 (70,0%) пацієнок IIB підгрупи.

Досягнутий клінічний ефект підтверджувався позитивними змінами ехографічної картини МЗ. Через 3 місяці в 14 (77,8%) з 18 пацієнок I групи з дифузною фіброзно-кістозною мастопатією відмічено зменшення розмірів кістозних утворень в середньому до  $2,2 \pm 0,6$  мм при аналогічній картині в 11 (52,4%) з 21 пацієнок II групи (в середньому до  $2,9 \pm 0,9$  мм) ( $p = 0,0458$  порівняно з вихідними розмірами). Через 6 місяців повна редукція кіст відмічена в 17 (94,4%) пацієнок I групи та в 17 (81%) – II групи ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Після тримісячного курсу терапії у 18 (81,8%) із 22 пацієнок I групи з дифузною мастопатією з переважанням залозистого компонента і 14 (73,7%) з 19 пацієнок II групи позитивні зміни при УЗД характеризувались відсутністю візуалізації гіпертрофованих залозистих часточок, розширених молочних проток ( $p > 0,05$ ), однак повна нормалізація сонографічної картини МЗ через 6 місяців мала місце тільки в пацієнок I групи (100,0%).

Аналіз досягнутих клінічних ефектів у досліджуваних групах засвідчив взаємозв'язок між складом препаратів і досягнутою ефективністю. Як перевагу препарату Епігалін Брест серед інших комплексних індоловмісних препаратів в клінічному аспекті ми розглядаємо вміст 200 мг 3,3-ДІМ та чітке дозування ЕГКГ (45 мг). При застосуванні індоловмісних препаратів слід пам'ятати, що перетворення ІЗК у біологічно активний ДІМ є процесом, який вимагає взаємодії зі шлунковою кислотою, тому прогнозована клінічна ефективність залежить від особливостей метаболічних процесів

пацієнки. В експерименті було показано, що співвідношення ІЗК та утвореного ДІМ відповідає 2:1,24 (60% від кількості прийнятого ІЗК) [21].

Побічних ефектів в I групі при прийомі препарату Епігалін Брест не зафіксовано. Пацієнки IA підгрупи виявили бажання продовжити прийом препарату для підтримки досягнутого ефекту до повного курсу лікування (6 місяців).

У II групі 5 (12,5%) жінок відмічали нудоту, диспептичні розлади у перші дні прийому Депапіліну, що не вимагало проведення додаткової терапії і не зумовило відмови від продовження участі в дослідженні.

## ВИСНОВКИ

1. Порівняльне дослідження ефективності індоловмісних і прутняковмісних препаратів засвідчило високу ефективність комплексного біоактивного препарату Епігалін Брест: клінічна ефективність з повною редукцією болювального синдрому в 70,0% пацієнок через 3 місяці терапії, і в 90,0% – через 6 місяців.

2. Незаперечною перевагою препарату Епігалін Брест є наявність в його складі 3,3-ДІМ, який є готовим продуктом перетворення ІЗК, характеризується високою біодоступністю і стабільністю, що забезпечує виражений клінічний ефект та чітке дозування ЕГКГ.

3. Застосування препарату Епігалін Брест зумовлює нормалізацію ехографічної картини МЗ, що виражається у зменшенні ехо-щільності залозистого компонента, відсутності візуалізації розширених молочних проток, зменшенні розмірів кіст вже з третього місяця лікування.

4. Клінічна ефективність, відсутність побічних ефектів забезпечують високий комплаєнс пацієнок щодо прийому препарату Епігалін Брест.

Таблиця 2. Оцінка ефективності 3- і 6-місячного курсу терапії доброякісної дисплазії МЗ комплексними біоактивними індоловмісними і прутняковмісними препаратами

Ультрасонографічні характеристики	Кількість жінок, абс. ч. (%)					
	I група			II група		
	До лікування (n = 40)	Через 3 місяці (n = 40)	Через 6 місяців (n = 20)	До лікування (n = 40)	Через 3 місяці (n = 40)	Через 6 місяців (n = 20)
Підвищена ехо-щільність залозистого компонента	22 (55,0)	4 (10,0)*	-	19 (47,5)	5 (12,5)*	1 (5,0)**
Розширені молочні протоки	20 (50,0)	3 (7,5)*	-	19 (47,5)	4 (10,0)*	1 (5,0)**
Кісти МЗ	18 (45,0)	14 (35,0)*	1 (5,0)**	21 (52,5)	17 (42,5)	4 (20,0)**

\* достовірність відмінностей у I та II групах до і після 3 місяців терапії,  $p < 0,05$ ;

\*\* достовірність відмінностей у I та II групах до і після 6 місяців терапії,  $p < 0,05$

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Андреева, Е.Н. Пролактин и молочные железы: норма и патология / Е.Н. Андреева, М.Б. Хамошина, О.Д. Руднева // Гинекология. — 2012. — № 1. — С. 12–16. Андреева, Е.Н., Хамошина, М.Б., Руднева, О.Д. "Prolactin and mammary glands: norm and pathology." *Gynecology* 1 (2012): 12–6.
2. Ашрафян, Л.А. Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции / Л.А. Ашрафян, Н.А. Бабаева, И.Б. Антонова и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2015. — № 3. — С. 22–29. Ashrafyan, L.A., Babaeva, N.A., Antonova, I.B., et al. "The level of estrogen metabolites balance in breast cancer and ways to its' correct." *Tumors of the Female Reproductive System* 3 (2015): 22–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29
3. Беспалов, В.Г. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) / В.Г. Беспалов, М.Л. Травина // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2015. — № 11(4). — С. 58–70. Bespalov, V.G., Travina, M.L. "Fibro-cystic disease and risk of breast cancer (literature review)." *Tumors of the Female Reproductive System* 4 (2015): 58–70.
4. Вуттке, В. Роль Витекса священного (Vitex agnus-castus) в гинекологической эндокринологии / В. Вуттке, Д. Зайдлова-Вуттке, Г. Ярри, Н. Артымук // Гинекология. — 2011. — № 14(1). — С. 4–7. Vuttko, V., Zaydlova-Vuttko, D., Jari, G., Artyumuk, N. "The role of Vitex agnus-castus in gynecological endocrinology." *Ginecologia* 14.1 (2011): 4–7.
5. Кедрова, А.Г. Фитопрепараты в лечении гинекологических больных с выраженной масталгией / А.Г. Кедрова, С.А. Леваков // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2017. — № 13 (4). — С. 63–70. Kedrova, A.G., Levakov, S.A. "Phytoreparations in the treatment of gynecological patients with severe mastalgia." *Tumors of the Female Reproductive System* 13.4 (2017): 63–70.
6. Радзинский, В.Е. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. Возможности оздоровления женщин с сочетанием миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез / В.Е. Радзинский, И.М. Ордяны, М.Н. Масленикова, Е.А. Павлова // Здоровье женщины. — 2016. — № 6 (112). — С. 104–109. Radzinsky, V.E., Ordjants, I.M., Maslennikova, M.N., Pavlova, E.A. "Mammary glands and gynecological diseases: from a community of pathogenetic views to practical solutions. Health options for women with a combination of uterine fibroids and benign breast dysplasias." *Women's health* 6.112 (2016): 104–9.
7. Рожкова, Н.И. Своевременное лечение диффузных гиперплазий — профилактика рака молочной железы / Н.И. Рожкова, И.И. Бурдина, С.Б. Запирова и др. // Онкогинекология. — 2016. — № 1. — С. 4–11. Rozhkova, N.I., Burdina, I.I., Zapirova, S.B., et al. "Timely treatment of diffuse hyperplasia: prevention of breast cancer." *Onkogynecology* 1 (2016): 4–11.
8. Симоновская, Х.Ю. Фитопрепараты в терапии доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез / Х.Ю. Симоновская, Т.Е. Рыжова // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2017. — № 4 (40). — С. 89–97. Simonovskaya, H.Y., Ryzhova, T.E. "Phytoreparations in the treatment of benign and malignant diseases of the mammary glands." *StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics. Sterile marriage* 4.40 (2017): 89–97.
9. Татарчук, Т.Ф. К вопросу о профилактике и терапии гормонзависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина // Здоровье женщины. — 2013. — № 7 (83). — С. 51–57. Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V. "On the prevention and treatment of hormone-dependent hyperproliferative diseases in women." *Women's health* 7.83 (2013): 51–7.
10. Шурпак, С.О. Оцінка ефективності таргетної терапії в жінок із гіперпластичним гінекологічним синдромом та коморбідною патологією / С.О. Шурпак // Репродуктивна ендокринологія. — 2016. — № 5 (31). — С. 90–96. Shurpyak, S.O. "Evaluation of the effectiveness of targeted therapy in women with hyperplastic gynecological syndrome and comorbid pathology." *Reproductive endocrinology* 5.31 (2016): 90–6.
11. Эльзакад, Е.В. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии / Е.В. Эльзакад, Л.С. Сотникова, О.С. Тонких // Мать и дитя на Кубассе. — 2011. — № 1. — С. 342–346. Elakad, E.V., Sotnikova, L.S., Tonkikh, O.S. "Hormonal regulation state in fibrocystic mastopathy." *Mother and Child on Kubzass* 1 (2011): 342–6.
12. Auborn, K.J., Fan, S., Rosen, E.M., et al. "Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen." *J Nutr* 133 Suppl 7 (2003): 2470–5.
13. Brandi, G., Paiardini, M., Cervasi, B., et al. "A new indole-3-carbinol tetrameric derivative inhibits cyclin-dependent kinase 6 expression, and induces G1 cell cycle arrest in both estrogen-dependent and estrogen-independent breast cancer cell lines." *Cancer Res* 63.14 (2003): 4028–36.
14. Dyrstad, S.W., Yan, Y., Fowler, A.M., Colditz, G.A. "Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis." *Breast Cancer Res Treat* 149.3 (2015): 569–75.
15. Firestone, G.L., Bjeldanes, L.F. "Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane antiproliferative signaling pathways control cell-cycle gene transcription in human breast cancer cells by regulating promoter-Sp1 transcription factor interactions." *J Nutr* 133.7 (2003): 2448–55.
16. Jung, Y.D., Ellis, L.M. "Inhibition of tumour invasion and angiogenesis by epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea." *Int J Exp Pathol* 82.6 (2001): 309–16.
17. Koçoğlu, D., Kurşun, S., Akin, B., Altıntug, K. "Mastalgia and associated factors: a cross-sectional study." *Agri* 29.3 (2017): 100–8. DOI: 5505/agri.2017.91069
18. Legeay, S., Rodier, M., Fillon, L., et al. "Epigallocatechin Gallate: A Review of Its Beneficial Properties to Prevent Metabolic Syndrome." *Nutrients* 7 (2015): 5443–68.
19. Samoli, E., Trichopoulos, D., Lagiou, A., et al. "The hormonal profile of benign breast disease." *Br J Cancer* 108 (2013): 199–204. DOI: 10.1038/bjc.2012.493
20. Socolov, D., Anghelache, I., Ilea, C., et al. "Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years." *Rev Med Chir Soc Med Nat lasi* 119.1 (2015): 135–40.
21. Thomson, C.A., Ho, E., Strom, M.B. "Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane in breast cancer: evidence from experimental and human studies." *Nutr Rev* 74.7 (2016): 432–43. DOI: 10.1093/nutrit/nuw010
22. ACOG. "The ACOG Practice Bulletin No. 164 Summary: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders." *Obstetrics and gynecology* 127.6 (2016): 1181–3.
23. Van Die, M.D., Burger, H.G., Teede, H.J., Bone, K.M. "Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials." *Planta Med* 79.7 (2013): 562–75.
24. Vigontina, O.G., Efimenko, O.A., Yakovenko, L.F., et al. "Chaperon Hsp-60 as autoantigen in development of dys hormonal breast diseases." *Experimental Oncology* 24.2 (2002): 112–5. □

### ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНИХ БІОАКТИВНИХ ІНДОЛО- І ПРУТНЯКОВІСНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНОЇ ДИСПЛАЗІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

**В.І. Пирогова**, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького, м. Львів  
**С.О. Шурпак**, д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького, м. Львів  
**А.Г. Місюра**, к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького, м. Львів

**Мета дослідження.** Порівняння ефективності терапії фіброзно-кістозної хвороби молочної залози (ФХМЗ) в жінок репродуктивного віку різними комплексними біоактивними індоловмісними і прутняковмісними препаратами.

**Матеріали і методи.** У дослідження були залучені 80 пацієнток із ФХМЗ, які отримували Епігалін Брест (I група, 40 жінок) і Депапілін (II група, 40 жінок). Методи дослідження включали антропометрію, гормональний профіль, УЗ дослідження МЗ і органів малого таза, бальну оцінку мастодінії.

**Результати і обговорення.** За ехографічними характеристиками серед пацієнток I і II груп переважала дифузна дистормональна дисплазія МЗ. За ступенем вираженості мастопатії пацієнтки були розподілені на рівні групи. Гормональні обстеження засвідчили наявність відносної гіперестрогенії, гіпопрогестеронемії та транзиторної гіперпролактинемії. Через три місяці отримана повна редукція больового синдрому в 70,0% пацієнток I групи і 37,5% II групи. Через 6 місяців відсутність проявів масталгії відмітили 90,0% пацієнток I групи і 75,0% пацієнток II групи. Позитивні зміни при УЗД після тримісячного курсу терапії у 81,8% пацієнток I групи з дифузною мастопатією з переважанням залозистого компонента і 73,7% жінок II групи характеризувалися відсутністю візуалізації гіперпроліферативних залозистих часточок, розширених молочних протоків, однак повна нормалізація сонографічної картини МЗ через 6 місяців спостерігалась тільки в пацієнток I групи (100,0%).

**Висновки.** Порівняльне дослідження засвідчило високу ефективність комплексного біоактивного препарату Епігалін Брест: клінічна ефективність з повною редукцією больового синдрому в 70,0% пацієнток через три місяці і в 90,0% через шість місяців терапії. Незаперечна перевага препарату Епігалін Брест — наявність у його складі 3,3'-диіндоліметану, який є готовим продуктом перетворення індол-3-карбінолу, характеризується більш високою біодоступністю і стабільністю, що забезпечує виражений клінічний ефект та чітке дозування епігаллокатехін-3-галлату.

**Ключові слова:** фіброзно-кістозна хвороба, дистормональна дисплазія молочних залоз, мастопатія, індол-3-карбінол, епігаллокатехін-3-галлат, Епігалін Брест.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНЫХ БИОАКТИВНЫХ ИНДОЛО- И ПРУТНЯКОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.И. Пирогова**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО ЛНМУ имени Данила Галицкого, г. Львов  
**С.А. Шурпак**, д. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО ЛНМУ имени Данила Галицкого, г. Львов  
**А.Г. Мисюра**, к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО ЛНМУ имени Данила Галицкого, г. Львов

**Цель исследования.** Сравнение эффективности терапии фиброзно-кистозной болезни молочной железы (ФХМЖ) у женщин репродуктивного возраста различными комплексными биоактивными индолосодержащими и прутнякосодержащими препаратами.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 80 пациенток с ФХМЖ, которые получали Эпигалин Брест (I группа, 40 женщин) и Депапилин (II группа, 40 женщин). Методы исследования включали антропометрию, гормональный профиль, УЗ исследование МЖ и органов малого таза, бальную оценку мастодии.

**Результаты и обсуждение.** По эхографическим характеристикам среди пациенток I и II группы преобладала диффузная дистормональная дисплазия МЖ. По степени выраженности мастодии пациентки были распределены на равные группы. Гормональное обследование показало наличие относительной гиперестрогении, гипопрогестеронемии и транзиторной гиперпролактинемии. Через три месяца получена полная редукция больового синдрома у 70,0% пациенток I группы и 37,5% II группы. Через 6 месяцев отсутствие проявлений масталгии отметили 90,0% пациенток I группы и 75,0% пациенток II группы. Положительные изменения при УЗИ после трехмесячного курса терапии у 81,8% пациенток I группы с диффузной мастопатией с преобладанием железистого компонента и 73,7% женщин II группы характеризовались отсутствием визуализации гиперпролиферативных железистых долек, расширенных молочных протоков, однако полная нормализация сонографической картины МЖ через 6 месяцев наблюдалась только у пациенток I группы (100,0%).

**Выводы.** Сравнительное исследование показало высокую эффективность комплексного биоактивного препарата Эпигалин Брест: клиническая эффективность с полной редукцией больового синдрома у 70,0% пациенток через три месяца и у 90,0% через шесть месяцев терапии. Неоспоримое преимущество препарата Эпигалин Брест — наличие в его составе 3,3'-дииндоліметану, который является готовым продуктом преобразования индол-3-карбінолу, характеризується більш високою біодоступністю і стабільністю, що забезпечує виражений клінічний ефект і чітке дозування епігаллокатехін-3-галлату.

**Ключевые слова:** фиброзно-кистозная болезнь, дистормональная дисплазия молочных желез, мастопатия, индол-3-карбінол, епігаллокатехін-3-галлат, Эпигалин Брест.

### COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF COMPLEX BIOACTIVE INDOL AND VITEX-CONTAINING MEDICINES IN TREATMENT OF DISHORMONAL DYSPLASIA OF THE MAMMARY GLANDS

**V.I. Pyrohova**, MD, head of the Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Faculty of Postgraduate Education of Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Lviv  
**S.O. Shurpyak**, MD, associate professor at the Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Faculty of Postgraduate Education of Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Lviv  
**A.G. Misiura**, PhD, associate professor at the Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Faculty of Postgraduate Education of Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Lviv

**Purpose of study.** Comparison the efficacy of therapy of fibrocystic breast disease (FBD) in women of reproductive age with different complex bioactive indole-containing and vitex-containing drugs.

**Materials and methods.** The study involved 80 patients with FBD who received Epigalin Brest (Group I, 40 women) and Depapillin (Group II, 40 women). Methods of study included anthropometry, hormonal profile, ultrasound examination of the breast and pelvic organs, mastodin score.

**Results and discussion.** By ultrasound characteristics diffuse dys hormonal mammary dysplasia was prevalent among patients of Groups I and II. By the degree of severity of mastopathy patients were divided into groups evenly. Hormonal examinations revealed the presence of relative hyperestrogenia, hypoprogesteronemia and transient hyperprolactinemia. Three months later a complete reduction in pain was obtained in 70.0% patients of Group I and 37.5% of Group II. After 6 months 90.0% patients of Group I and 75.0% patients of Group II noted the absence of mastalgia. Positive ultrasound changes after a three-month course of therapy in 81.8% patients of Group I with diffuse mastopathy with predominance of the glandular component and 73.7% of Group II were characterized by the lack of visualization of hypertrophied glandular lobules, enlarged milk ducts, but complete months only occurred in patients of Group I (100.0%).

**Conclusions.** A comparative study demonstrated the high efficacy of the complex bioactive drug Epigalin Brest: clinical efficacy with complete reduction of pain in 70.0% patients after three months and 90.0% after six months of therapy. The undeniable advantages of Epigalin Brest are the presence of 3,3'-diindolylmethane, which is a finished product of indole-3-carbinol conversion, characterized by higher bioavailability and stability, which provides a pronounced clinical effect and a clear dosage of epigallocatechin-3-gallate.

**Keywords:** fibrocystic disease, dishormonal dysplasia of the mammary glands, mastopathy, indole-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate, Epigalin Brest.