

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДИСГОРМОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в среде акушеров-гинекологов отмечается значительное увеличение интереса к проблемам здоровья и патологии молочных желез (МЖ). Это связано как с необходимостью внедрения ранней диагностики заболеваний МЖ, так и с наличием тесной взаимосвязи между состоянием этого органа и гормональными нарушениями в организме женщины [4, 8].

В структуре патологии МЖ до 80% составляют так называемые дисгормональные заболевания МЖ (ДЗМЖ). Это понятие объединяет группу заболеваний МЖ, наиболее распространенными симптомами которых является боль в МЖ, выделения из сосков и/или наличие уплотнений в МЖ неопухолового характера [6].

Согласно МКБ-10, различают следующие формы ДЗМЖ:

- **N60 Доброкачественная дисплазия МЖ, включая фиброзно-кистозную мастопатию**
- N60.0 Солитарная киста МЖ
- N60.1 Диффузная кистозная мастопатия (исключая с пролиферацией эпителия, N60.3)
- N60.2 Фиброаденоз МЖ (исключая фиброаденому, D24)
- N60.3 Фибросклероз МЖ
- N60.4 Эктазия протоков МЖ
- N60.8 Другие доброкачественные дисплазии МЖ
- N60.9 Доброкачественные дисплазии МЖ неуточненные
- **N64 Другие заболевания МЖ**
- N64.3 Галакторея, не связанная с родами
- N64.4 Мастодиния
- N64.8 Другие уточненные болезни МЖ: галактоцеле, субинволюция МЖ (постлактационная)

В возникновении и развитии ДЗМЖ огромная роль отводится состоянию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов в гормонозависимых органах, в т.ч. в тканях МЖ, которые являются мишенью для стероидных гормонов яичников, пролактина, плацентарных гормонов и, опосредованно, для гормонов других эндокринных желез организма. Многие исследования подчеркивают роль повышения уровня пролактина в патогенезе

ДЗМЖ [1, 2, 10]. Наиболее частые признаки гиперпролактинемии представлены выделениями из сосков (70%), болью в МЖ (60%), нарушениями менструального цикла (МЦ) и бесплодием (около 50%).

Решающая роль в патогенезе ДЗМЖ отводится нарушению соотношения между эстрогенами и прогестероном – так называемому синдрому доминирования эстрогенов [7, 9, 12]. Чрезмерная эстрогенная стимуляция тканей МЖ при одновременном недостатке защитного эффекта прогестерона имеет основное значение в генезе доброкачественных неопухоловых поражений.

Эстрадиол стимулирует пролиферацию эпителия протоков и стромы МЖ. В настоящее время описано три равноценных и, возможно, одновременных механизма пролиферативного воздействия эстрогенов на МЖ:

- прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет прямого взаимодействия эстрадиола с рецепторами к эстрогенам и затем с ядерной ДНК;
- косвенный механизм за счет индукции факторов роста, которые влияют на эпителий МЖ ауто- или паракринно;
- нивелирование эффектов ингибиторов факторов роста.

Кроме того, эстрадиол стимулирует васкуляризацию и способствует гидратации стромы железы.

Целый ряд публикаций посвящен исследованию нарушения метаболизма эстрогенов с образованием патологических метаболитов, таких как 16 α -гидроксиэстрон, обладающих стимулирующим клеточную пролиферацию действием. Повышение синтеза патологических метаболитов эстрогенов происходит под влиянием таких неблагоприятных факторов, как табакокурение, загрязненность окружающей среды продуктами промышленности, урбанизация, нарушения пищеварительной функции, хронический стресс. Повышение концентрации 16 α -гидроксиэстрона является доказанным маркером риска развития эстрогенозависимых опухолей [3, 14].

Распространенность ДЗМЖ в популяции составляет от 25 до 60%. По данным ряда авторов, частота сочетанной патологии МЖ и гениталий достигает 76–97,8%. Частое соче-

С.А. ЛАСАЧКО

к. мед. н., медицинский центр
«Верум», г. Киев

И.Н. ШАКАЛО

к. биол. н., младший научный
сотрудник отделения эндокринной
гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад.
Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»,
г. Киев
ORCID: 0000-0002-6340-5668

Контакты:

Шакало Ирина Николаевна
ГУ «ИПАГ им. акад.
Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»,
отделение эндокринной гинекологии
04050, Киев, П. Майбороды, 8
Тел.: +38 (044) 483 80 87
email: ipag.gyn@femina-health.org

тание гинекологических заболеваний и патологических процессов в МЖ свидетельствует об общности патогенеза и рассматривается как генерализованный гиперпластический процесс в репродуктивной системе. Таким образом, и подход к терапии таких заболеваний должен быть системным, учитывающим состояние как МЖ, так и органов репродуктивной системы пациентки [11, 13].

В этой связи с целью лечения ДЗМЖ перспективным представляется дальнейшее изучение возможностей применения комбинированного препарата растительного происхождения Индол-Ф® (ООО ПТФ «Фармаком», Украина). Согласно результатам исследований, прием препарата Индол-Ф® приводит к нормализации гормонального фона путем влияния на соотношение метаболитов эстрогенов, регулирует апоптоз, сопровождается антиоксидантным действием [5, 15]. Индол-Ф® является комбинированным средством, в состав которого входят индол-3-карбинол (ІЗС) 90 мг, смесь овощей семейства крестоцветных 238 мг, экстракт брокколи 10 мг, витамин С 50 мг. ІЗС блокирует гормонозависимые и гормононезависимые механизмы, активизирующие патологический клеточный рост в тканях МЖ и матки. Кроме того, этот компонент оказывает избирательное действие на клетки с высоким пролиферативным потенциалом. Антипролиферативный эффект ІЗС реализуется несколькими механизмами, основной из которых заключается в нормализации метаболизма и баланса эстрогенов, снижении образования патологического метаболита 16 α -гидроксиэстрогена путем активации определенных изоформ цитохрома P₄₅₀. ІЗС оказывает влияние на систему цитоплазматических протеинкиназ, передающих сигнал с поверхности к ядру клетки (эпидермальный фактор роста и фактор роста фибробластов, ядерный фактор транскрипции NF- κ B). Антипролиферативное действие осуществляется также путем ингибирования эффектов провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина 1).

Цель исследования заключалась в клинической оценке эффективности применения препарата Индол-Ф® в качестве монотерапии у пациенток репродуктивного возраста с ДЗМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 136 пациенток в возрасте 24–44 лет с дисплазией МЖ (ДМЖ). Из них основную группу составили 86 женщин, которые принимали Индол-Ф® по 1 капсуле дважды в день на протяжении 3 мес. В группу сравнения вошли 50 пациенток, пребывавших под динамическим наблюдением. Критериями исключения из исследования являлись: злокачественные новообразования любой локализации в настоящее время или в анамнезе, использование гормональной или внутриматочной контрацепции в настоящее время (минимальный интервал после отмены для включения в исследование – 3 мес), гиперпролактинемия, беременность, наличие тяжелой (инвалидизирующей) соматической патологии.

Среди участниц проводилось анкетирование, полное клиническое обследование, включая осмотр, пальпацию МЖ и гинекологическое обследование, УЗИ органов ма-

лого таза. Характер менструальной функции оценивали по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов PALM-COEIN (2011). Нормальным считали цикл продолжительностью 24–38 дней с длительностью менструального кровотечения 4,5–8 дней.

Для объективизации оценки мастодии и болезненно-го нагрубания МЖ использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ), согласно которой 0 баллов означает отсутствие боли, 10 баллов – наличие очень сильной, нестерпимой боли. С целью объективного определения степени выраженности ДМЖ по данным осмотра и пальпации мы применяли шкалу Л.Н. Сидоренко. В соответствии с этой шкалой 0 баллов характеризует отсутствие патологического процесса в МЖ, 1–2 балла – наличие ДМЖ легкой степени, 3–4 балла – средней степени, 5 и 6 баллов – выраженной ДМЖ, причем 6 баллов соответствует узловой форме [7].

Маммография выполнялась всем женщинам старше 40 лет и по показаниям с 35 лет. УЗИ МЖ проводили на аппарате Siemens G 50 (Германия) с использованием серой шкалы и линейного датчика с частотой 10 МГц в соответствии с общепринятой методикой в реальном масштабе времени с 7-го по 14-й день МЦ. Также выполняли цитологическое исследование отделяемого из сосков и материала, полученного при тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ).

Обследование пациенток проводили до лечения, через 3 мес лечения/наблюдения и еще через 3 мес дальнейшего наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы были сопоставимы по возрасту, основным данным анамнеза, степени выраженности ДМЖ. Средний возраст в основной группе был равен $34,1 \pm 0,6$ года, в группе сравнения – $32,9 \pm 0,8$. От 1 до 2 родов в анамнезе имели 59 (68,6%) женщин основной группы и 35 (70,0%) – группы сравнения. Аборты присутствовали в анамнезе у 30 (34,9%) и 18 (36,0%) женщин соответственно, спонтанный аборт – у 16 (18,6%) и 10 (20,0%).

По форме ДМЖ женщины распределились следующим образом (рис. 1):

- основная группа: кистозная форма у 21 (24,4%) пациентки, железистая ДМЖ – у 25 (29,1%), фиброзная – у 6 (7,0%), смешанная – у 34 (39,5%);
- группа сравнения: кистозная форма – у 15 (30,0%) женщин, железистая ДМЖ – у 10 (22,0%), фиброзная – у 5 (10,0%), смешанная – у 19 (38,0%).

Основные жалобы пациенток представлены в таблице 1. Самыми частыми (52,2%) жалобами были боль и нагрубание МЖ; у большинства (81,7%) пациенток боль носила циклический характер. Средняя оценка боли по ВАШ в основной группе составила $5,7 \pm 0,4$ балла, в группе сравнения – $5,1 \pm 0,7$ ($p > 0,05$).

Второй по частоте (19,9%) была жалоба на наличие уплотнений в МЖ. В то же время 37,5% женщин не имели на момент обследования никаких жалоб со стороны МЖ.

Выделения из сосков при объективном осмотре обнаружены у 24 (27,9%) женщин основной группы и у 16 (32,0%) – группы сравнения ($p > 0,05$). У большинства из них это были молозивные выделения – по группам у 16 (66,7%) и

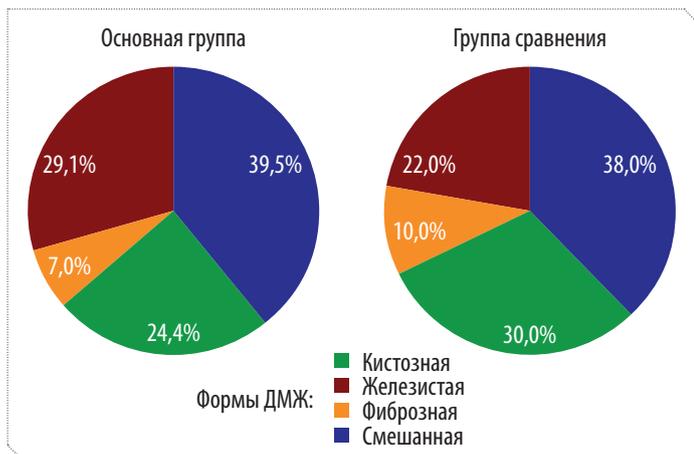


Рисунок 1. Распределение пациенток в группах по клинико-морфологическим формам ДМЖ

Таблица 1. Основные жалобы больных ДМЖ до начала лечения*

Жалобы		Основная группа, абс. ч. (%)	Группа сравнения, абс. ч. (%)
Боль и нагрубание МЖ	Наличие боли и нагрубания	46 (53,5)	25 (50,0)
	Не связаны с МЦ	7 (8,1)	6 (12,0)
	За 7 и менее дней до менструации	21 (24,5)	13 (26,0)
	Больше чем за 7 дней до менструации	18 (20,9)	7 (14,0)
Наличие уплотнений в МЖ		18 (20,9)	9 (18,0)
Наличие выделений из сосков		10 (11,6)	7 (14,0)
Отсутствие жалоб		31 (36,0)	20 (40,0)

* достоверной разницы между группами не зарегистрировано, $p > 0,05$

12 (75,0%) женщин соответственно. У остальных пациенток выделения носили серозный характер и имели зеленовато-бурый цвет. При цитологическом исследовании клетки эпителия протоков обнаружены у восьми (33,3%) женщин основной группы, из них в 5 случаях (20,8%) с признаками пролиферации; в группе сравнения – у 5 (31,2%) и 3 (18,8%) обследуемых соответственно.

Распределение пациенток по степени выраженности ДМЖ по данным клинического осмотра (согласно классификации Л.Н. Сидоренко, 1991) представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение по степени выраженности ДМЖ по данным клинического осмотра до начала лечения, абс. ч. (%)*

Группы	Степень выраженности ДМЖ, баллы			
	1–2	3–4	5–6	Средний балл
Основная (n = 86)	24 (27,9)	47 (54,7)	15 (17,4)	3,4 ± 0,4
Сравнения (n = 50)	16 (32,0)	27 (54,0)	7 (14,0)	3,1 ± 0,5

* достоверной разницы между группами не зарегистрировано, $p > 0,05$

При анализе ультразвукографической характеристики МЖ мы обнаружили кисты у 44 (32,4%) обследованных. В основной группе этот показатель составил 31,4% (n = 27), в группе сравнения – 34,0% (n = 17). Кроме того, имели место неоднородность и снижение эхогенности железистого компонента, повышение гидрофильности ткани МЖ, дуктэктазия, усиление фиброзного компонента.

ТАПБ была выполнена у 33 (38,4%) пациенток основной группы и у 16 (32,0%) – группы сравнения. При цитологическом исследовании материала, полученного при ТАПБ, признаки клеточной пролиферации без атипии выявлены у 16 (48,5%) и 7 (43,8%) пациенток соответственно ($p > 0,05$).

Нарушения МЦ зарегистрированы у 33,8% пациенток с ДМЖ: у 30 (34,9%) в основной группе и у 16 (32,0%) в группе сравнения.

При монотерапии препаратом Индол-Ф® в течение 3 мес положительные результаты по совокупности признаков отмечены в 75,6% наблюдений в основной группе (рис. 2). У 18 (20,9%) пациенток основной группы установлена стабилизация состояния МЖ, что также может быть расценено как положительный результат. Как правило, ДМЖ без патогенетической терапии обычно имеет тенденцию к прогрессированию, что и подтверждают данные наблюдения в группе сравнения, приведенные ниже.

В группе сравнения только у двух (4,0%) пациенток наблюдались признаки спонтанного уменьшения клинических проявлений ДМЖ (различие с показателями основной группы достоверно, $p < 0,005$). При этом у 18 (36,0%) женщин за 3 мес наблюдения выявлена отрицательная динамика по совокупности признаков (различие с показателями основной группы достоверно, $p < 0,005$) (рис. 2).

Пациентки основной группы отмечали уменьшение отека (нагрубания) и болезненности МЖ. Доля женщин, имевших жалобы на болезненное нагрубание МЖ, через 3 мес терапии в основной группе уменьшилась вдвое – с 53,5 до 26,7%. В то же время в группе сравнения, наоборот, количество таких пациенток увеличилось за 3 мес наблюдения с 50,0 до 60,0% (рис. 2). На фоне лечения объективно имело место исчезновение выделений из сосков или уменьшение их количества. Характер отделяемого при цитологическом исследовании изменялся в сторону уменьшения разнообразия клеточного состава и признаков клеточной пролиферации. Количество пациенток с выделениями из сосков в основной группе уменьшилось вдвое – с 27,9 до 14,0%, в то время как в группе сравнения увеличилось с 32 до 38%. Число цитологических заключений с признаками пролиферации эпителия при лечении препаратом Индол-Ф® уменьшилось с 24,4 до 14,0%; в группе наблюдения, наоборот, возросло с 20,0 до 30,0% (рис. 2).

Через 3 мес терапии при пальпации МЖ в меньшей степени отмечались неоднородность, грубо выраженная дольчатость, тягистость, тенденция к формированию уплотнений узлового характера. Пальпаторные признаки ДМЖ присутствовали в основной группе лишь у 75,5% пациенток (до начала лечения – у 100%). При УЗ мониторинге положительная динамика характеризовалась уменьшением неоднородности железистого компонента, гидрофильности ткани МЖ, числа и степени дуктэктазии, проявлением дольчатого строения на фоне уменьшения толщины ячеистого или крупносетчатого слоя железистой ткани. У 12,8% женщин через 3 мес терапии вовсе не было обнаружено УЗ признаков ДМЖ (рис. 2).

Мы продолжили наблюдение за пациентками обеих групп еще на протяжении 3 мес после окончания лечения. В основной группе отмечалось дальнейшее улучшение клинической

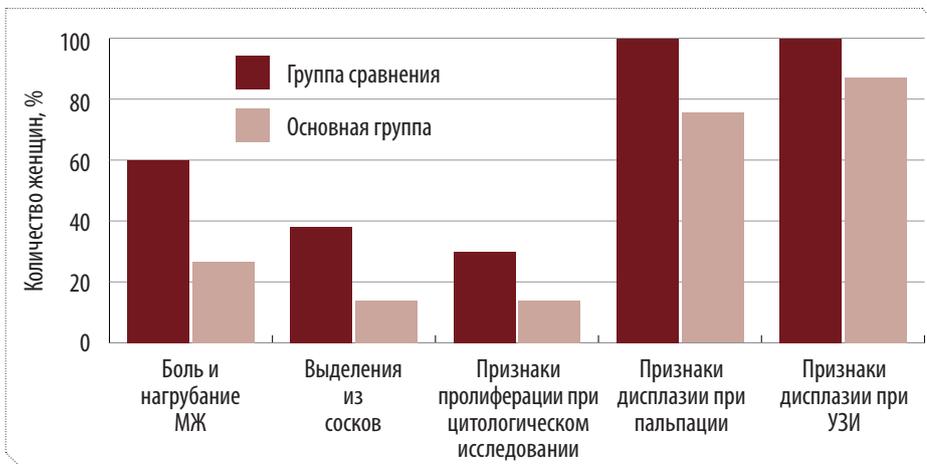


Рисунок 2. Субъективные и объективные проявления ДМЖ через 3 мес лечения/наблюдения

картины у 7 (8,1%) пациенток, у остальных зафиксировано стабильное состояние по сравнению с периодом окончания терапии. В то же время в группе сравнения мы наблюдали дальнейшее прогрессирование заболевания еще у 10 (20,0%) пациенток. В таблице 3 представлены данные оценки болевого синдрома по ВАШ и пальпации в динамике лечения/наблюдения (по классификации Л.Н. Сидоренко, 1991).

Кроме того, на фоне 3 мес лечения препаратом Индол-Ф® отмечена нормализация менструальной функции у 19 (63,3%) из 30 пациенток основной группы. В группе сравнения у всех 16

женщин нарушения МЦ сохранялись, и еще 3 пациентки отметили, что менструации стали более частыми и обильными. Еще через 3 мес дальнейшего наблюдения нарушения МЦ отмечались у 17,4% (n = 15) женщин в основной группе и у 36,0% (n = 18) – в группе сравнения (p = 0,014). Нежелательные явления при приеме препарата Индол-Ф® за время наблюдения в нашем исследовании не зафиксированы.

ВЫВОДЫ

Препарат Индол-Ф® продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в лечении дисгормональных

нарушений у женщин репродуктивного возраста с ДМЖ. На фоне терапии курсом 3 мес положительная динамика в состоянии МЖ отмечена в 75,6% случаев, нормализация менструальной функции – в 63,3%. Этот эффект сохранялся в течение последующих 3 мес наблюдения. Положительная динамика в состоянии МЖ наблюдалась в отношении как субъективных (боль и нагрубание), так и объективных (данные пальпации, улучшение УЗ картины, исчезновение выделений из сосков, уменьшение числа пациенток с пролиферацией эпителия МЖ при цитологическом исследовании) проявлений дисплазии. В то же время в группе наблюдения мы отметили спонтанное ухудшение клинической картины более чем у половины пациенток.

Таким образом, Индол-Ф® можно рассматривать как эффективное и безопасное средство для коррекции дисгормональных нарушений у женщин, воздействующее на различные звенья их патогенеза. Препарат хорошо переносится и не оказывает побочных эффектов при длительном применении благодаря избирательному действию I3C на клетки с высоким пролиферативным потенциалом.

Перспективным также представляется дальнейшее изучение эффективности терапии дисгормональных нарушений препаратом Индол-Ф® более длительными курсами (4–6 мес) с более продолжительным периодом последующего наблюдения для разработки оптимальной тактики негормонального лечения пациенток с ДМЖ в репродуктивном периоде.

Таблица 3. Динамика оценки боли по ВАШ и степени выраженности ДМЖ согласно результатам клинического осмотра в исследуемых группах

Группы	Степень выраженности ДМЖ, баллы (M ± m)			
	Боль через 3 мес	Боль через 6 мес	По данным пальпации через 3 мес	По данным пальпации через 6 мес
Основная (n = 86)	4,1 ± 0,4	3,9 ± 0,2	3,0 ± 0,2	3,0 ± 0,3
Сравнения (n = 50)	5,9 ± 0,7	6,0 ± 0,4*	4,1 ± 0,3*	4,3 ± 0,3*

* различие с показателями основной группы достоверно, p < 0,05

Список литературы находится в редакции

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДИСГОРМОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

С.А. Ласачко, к. мед. н., медицинский центр «Верум», г. Киев

И.Н. Шакало, к. биол. н., мл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

В статье представлены результаты собственного исследования эффективности и безопасности препарата Индол-Ф® в лечении 86 пациенток репродуктивного возраста с дисплазией молочных желез на протяжении 3 мес. Сравнение проводили с 50 женщинами, находившимися под динамическим наблюдением. Улучшение состояния молочных желез (по совокупности признаков) при приеме препарата Индол-Ф® отмечено в 75,6% случаев, нормализация менструальной функции – в 63,3%. В то же время в группе наблюдения имело место спонтанное прогрессирование симптомов более чем у половины пациенток.

Ключевые слова: молочная железа, дисплазия молочных желез, нарушения менструального цикла, индол-3-карбинол, Индол-Ф.

ДОСВІД ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

С.А. Ласачко, к. мед. н., медичний центр «Верум», м. Київ

І.М. Шакало, к. біол. н., мол. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

У статті представлено результати власного дослідження ефективності та безпеки препарату Індол-Ф® у лікуванні 86 пацієнток репродуктивного віку з дисплазією молочних залоз протягом 3 міс. Порівняння проводили з 50 жінками, які перебували під динамічним спостереженням. Покращення стану молочних залоз (за сукупністю ознак) при прийомі препарату Індол-Ф® відзначено у 75,6% випадків, нормалізація менструальної функції – у 63,3%. Водночас у групі спостереження мало місце спонтанне прогресування симптомів у понад половину пацієнток.

Ключові слова: молочна залоза, дисплазія молочних залоз, порушення менструального циклу, індол-3-карбінол, Індол-Ф.

EXPERIENCE IN MANAGING PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE WITH DYSHORMONAL DISEASES OF THE MAMMARY GLANDS

S.A. Lasachko, PhD, Medical centre "Verum", Kyiv

I.M. Shakalo, PhD, junior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

This article presents the results of own research of the Indol-F® efficacy and safety in the treatment of 86 patients of reproductive age with a dysplasia of mammary glands for 3 months. Comparison was carried out with 50 women who were under dynamic observation. Improvement of mammary glands status (by a set of attributes) on treatment with Indole-F® was observed in 75,6% of patients, menstrual function normalization in 63,3% of patients. At the same time, spontaneous progression of symptoms was noted in more than a half of patients in the observation group.

Keywords: breast, mammary dysplasia, menstrual irregularities, indole-3-carbinol, Indole-F.