

# ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ МАСТАЛГИИ У ПАЦИЕНТОК С ДИСГОРМОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Актуальность изучения дисгормональных заболеваний молочной железы (ДЗМЖ) обусловлена широким спектром их клинических проявлений и частой встречаемостью этой патологии, которая по данным различных авторов в общей популяции составляет 50-72% [7, 9]. Так, патологические изменения в молочных железах (МЖ) встречаются у 93,7-95% пациенток с гинекологическими заболеваниями, у 80,6% – с миомой матки в возрасте 30-45 лет, у 87,4% – с эндометриозом, у 32,1% – с гиперпролактинемией, у 9-12% лиц при гипопункции щитовидной железы [1, 4, 5, 10].

Наиболее частым клиническим проявлением ДЗМЖ является масталгия, или мастодиния – болезненное напряжение тканей. Это состояние, которое рассматривается как пограничное между нормой и патологией. Морфологическим субстратом мастодинии является гиперплазия железистых долек, венозный застой и отечность стромы МЖ [1, 5, 8].

В зависимости от патогенетических механизмов различают циклическую и нециклическую масталгию [9], что требует различной врачебной тактики. Так, если при нециклической масталгии высокоэффективно применение симптоматической терапии, то при циклической масталгии, которая является основным симптомом фиброзно-кистозной гиперплазии МЖ, необходим комплексный подход к коррекции гормонального гомеостаза, так как именно дисгормональные нарушения являются пусковым механизмом в ее патогенезе.

Однако на сегодняшний день все еще не существует четких рекомендаций и схем лечения циклической масталгии как при фиброзно-кистозных мастопатиях, так и при других гинекологических заболеваниях [1, 5, 7, 12].

Отличительной особенностью МЖ является ее высокая чувствительность к гормональным колебаниям и прямая зависимость от психоэмоционального статуса женщины [4, 5]. Следует отметить, что циклическая масталгия является также одной из самых распространенных жалоб в структуре предменструального синдрома у женщин позднего репродуктивного возраста. Высокий риск развития ДЗМЖ у каждой второй женщины обуславливают гинекологические нарушения, связанные с недостаточностью лютеиновой фазы, сопровождающиеся выраженным предменструальным синдромом [3].

По данным большинства авторов [6, 7, 13, 14], ведущей в патогенезе циклической масталгии является относительная или локальная гиперэстрогемия. Локальный метаболизм эстрогенов в эпителии МЖ обеспечивают эстрадиолконвертирующие ферменты (сульфатаза, ароматаза, 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа), запускающие процессы локального стероидогенеза из андрогенов, эстрона сульфата и эстрона, что в свою очередь формирует состояние местной гиперэстрогемии и активирует патологическую пролиферацию [6]. При этом циклическая продукция прогестерона, которая усиливает дифференциацию протоковых и дольковых структур ткани МЖ, вступает в антагонизм с пролиферативным воздействием эстрадиола на эпителий железистой паренхимы [1-3]. Именно абсолютная или относительная прогестероновая недостаточность на фоне локальной гиперэстрогемии сегодня рассматривается как один из основных причинных факторов развития масталгии у женщин, страдающих предменструальным синдромом, клиническим проявлением которого, как правило, является циклическая мастодиния.

Эстрадиол определяет большинство морфологических изменений в тканях МЖ, в частности стимулирует дифференцировку и развитие эпителия ее протоков, усиливает синтез ДНК и митотическую активность эпителия [5, 14]. Этот гормон стимулирует васкуляризацию и степень гидратации соединительной ткани, поэтому нарушение гормонального баланса по типу относительной гиперэстрогемии вызывает отек и гипертрофию интралобулярной соединительной ткани, содержащей большое количество фибробластов и коллагеновых волокон.

В этой связи в обеспечении функционального состояния МЖ чрезвычайно важную роль играет соотношение концентрации эстрадиола и прогестерона именно в тканях железы. Прогестерон противодействует увеличению проницаемости капилляров, обусловленному эстрогенами, и уменьшает циклический отек соединительнотканной стромы. В пределах эпителия протоков прогестерон предотвращает пролиферацию и обеспечивает дифференцировку на дольки и альвеолы [5, 9].

Нарушение соотношения уровня эстрадиола и прогестерона (по типу относительной гиперэстрогемии) вызывает сначала

## Т.Ф. ТАТАРЧУК

д.мед.н., профессор, член-кор.  
НАМН Украины, заместитель  
директора по научной работе,  
заведующая отделением  
эндокринной гинекологии  
Института педиатрии,  
акушерства и гинекологии  
НАМН Украины

## Л.В. КАЛУГИНА

д.мед.н., ведущий научный  
сотрудник отделения  
эндокринной гинекологии  
Института педиатрии,  
акушерства и гинекологии  
НАМН Украины

## О.А. ЕФИМЕНКО

к.мед.н., старший научный  
сотрудник отделения  
эндокринной гинекологии  
Института педиатрии,  
акушерства и гинекологии  
НАМН Украины



Включение в комплексную схему лечения ДЗМЖ фитопрепарата Тазалок™ повышает ее эффективность

функциональные (мастодиния), а затем и морфологические изменения в МЖ (фиброзная реакция соединительной ткани, формирование кист, пролиферация эпителия и относительная регрессия альвеолярно-лобулярной ткани). Корреляция между мастодинией и мастопатией в настоящее время очевидна, причем большинство исследователей [9, 13, 14] сходятся во мнении на том, что одной из основных причин этих изменений является прогестероновая недостаточность. Дефицит этого гормона, независимо от причины, приводит к отеку соединительной ткани МЖ в результате увеличения капиллярного кровотока, что обуславливает болезненное напряжение МЖ. Затем возникают дистрофические изменения внутри реорганизованной соединительной ткани, что можно наблюдать на рентгенограммах в виде повышения маммографической плотности [1, 13].

Однако, как свидетельствует клиническая практика, применение только гестагенов для лечения масталгии на фоне ДЗМЖ хотя и патогенетически обоснованно, но не всегда оказывается эффективным. В последние годы появляется все больше данных о роли провоспалительного звена в возникновении ДЗМЖ [14]. Под влиянием избытка простагландинов происходит локальная дилатация сосудов, отек, экссудация, сенсбилизация рецепторов к медиаторам боли (гистамину, брадикинину), понижая порог болевой чувствительности. По данным P. Rolland (1984), уровень простагландина  $E_2$  в крови больных мастопатией в 7-8 раз выше, чем у здоровых женщин.

Поэтому мы сочли целесообразным наряду с гестагенами включить в схему лечения препарат, регулирующий кровоснабжение, трофику, метаболизм и функциональное состояние ЦНС, а также обладающий гормон-моделирующим действием. В данном контексте представляет интерес фитокомплекс Тазалок™ («Про-Фарма») в виде настойки (1:10) смеси селективных фитомолекул корня лабазника шестилепесткового, свежего корня петрушки кудрявой, свежего корня сельдерея, травы подмаренника настоящего, травы ленка обыкновенного и цветков календулы. Растительные компоненты препарата Тазалок™ обладают широким спектром фармакологических эффектов. Биологически активные молекулы – флавоноиды, терпеноиды и фитостеролы (лабазник, ленок, петрушка и сельдерей) – устраняют состояние относительной гиперэстрогении, тем самым проявляя прогестеронмоделирующее действие. Салициловая кислота (лабазник, календула) оказывает противовоспалительное действие, блокирует синтез простагландинов, уменьшает отек и болевой синдром в ткани МЖ. Подмаренник

также обладает выраженным противовоспалительным эффектом, который обусловлен снижением синтеза интерлейкинов 2-го типа, спленоцитов и провоспалительных цитокинов (Churin A.A., 2006). Биологически активные молекулы календулы и подмаренника проявляют мягкое успокаивающее действие на ЦНС. Высокое содержание витаминов  $B_1$ ,  $B_2$ , К, РР, С, фолиевой кислоты в петрушке и в корне сельдерея оказывает общеукрепляющее действие на организм женщины и повышает ее адаптационные возможности. Мочегонный эффект, присущий лабазнику, петрушке, сельдерею, подмареннику, ленку и календуле, способствует уменьшению отека ткани МЖ.

Таким образом, фармакологические эффекты, свойственные препарату Тазалок™, позволили включить его в комплексную схему лечения диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, сопровождающейся мастодинией.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу исследования положено наблюдение за 98 небеременными женщинами в возрасте от 25 до 39 лет с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией, сопровождающейся мастодинией, находившихся на амбулаторном лечении в отделении эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины. Все участницы исследования методом рандомизации были разделены на две группы. Основную группу составили 49 женщин, которые получали комбинированную терапию: исследуемый препарат Тазалок™ (настойка производства компании «Про-Фарма») по 30 капель за 30 мин до еды 3 раза в сутки и местную терапию трансдермальным 1-процентным гелем с микроионизированным прогестероном. Контрольную группу составили 49 пациенток, пролеченных по стандартной схеме: трансдермальный 1-процентный гель с микроионизированным прогестероном. Продолжительность лечения – 12 нед.

Проведена предварительная проверка данных на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка, согласно которому гипотеза о нормальности распределения не отклонялась (при  $p = 0,05$ ), и в таком случае использовались параметрические методы статистического анализа – непарный и парный двусторонний критерий Стьюдента. Для установления различия между процентным соотношением частоты определенного признака среди двух статистических выборок использовали специальный статистический метод – углового  $\phi$ -преобразования Фишера. При множественном сравнении использован критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Группы были сопоставимы по возрасту, данным экстрагенитального и гинекологического анамнеза (табл. 1, 2, 3).

В обеих группах пациентки имели отягощенный гинекологический анамнез с преобладанием воспалительных заболеваний гениталий и гиперпролиферативных процессов матки.

Анализ экстрагенитальной патологии выявил заболевания печени и желчевыводящих

ТАБЛИЦА 1. ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА ИССЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН\*

Группы исследования	Возраст, лет					
	25-30		30-35		35-39	
	п	%	п	%	п	%
Основная (n = 49)	9	18,37	17	34,69	23	46,94
Контрольная (n = 49)	10	20,41	15	30,61	24	48,98

\* p &gt; 0,05 во всех случаях

ТАБЛИЦА 2. ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ В АНАМНЕЗЕ У ЖЕНЩИН ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП\*

Экстрагенитальная патология в анамнезе	Группа женщин			
	основная (n = 49)		контрольная (n = 49)	
	п	%	п	%
Заболевания печени и желчевыводящих протоков	26	53,06	24	48,98
Заболевания мочевыделительной системы	9	18,37	8	16,32
Заболевания нервной системы	13	26,53	17	34,69
Патология щитовидной железы	16	32,65	19	38,77
Заболевания сердечно-сосудистой системы	8	16,33	6	12,24
Заболевания опорно-двигательного аппарата	2	4,08	3	6,12

\* p &gt; 0,05 во всех случаях

ТАБЛИЦА 3. ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В АНАМНЕЗЕ У ЖЕНЩИН ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП\*

Гинекологические заболевания в анамнезе	Группа женщин			
	основная (n = 49)		контрольная (n = 49)	
	п	%	п	%
Воспалительные заболевания гениталий	28	57,14	24	48,98
Эндометриоз	11	22,45	8	16,33
Доброкачественные опухоли матки	6	12,24	5	10,2
Доброкачественные опухоли придатков	7	14,28	6	12,24
Доброкачественные изменения на шейке матки	12	24,49	15	30,61

\* p &gt; 0,05 во всех случаях

протоков у 26 (53,06%) женщин основной и у 24 (48,98%) контрольной группы; патологию щитовидной железы у 16 (32,65%) пациенток основной и у 19 (38,77%) контрольной группы, а также заболевания нервной системы у 13 (26,53%) женщин основной и у 17 (34,69%) контрольной группы.

В ходе исследования всем пациенткам проводили клиничко-лабораторные обследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ МЖ, объективное обследование (гинекологический осмотр, пальпацию МЖ), осмотр онколога. Выраженность мастодинии (болевого синдрома) оценивали в динамике по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в баллах.

До начала лечения у всех женщин как основной, так и контрольной групп при пальпации МЖ определяли болезненность, диффузные уплотнения в виде тяжести, мелкой зернистости, пальпируемые в различных отделах, чаще в верхненаружных квадрантах. При осмотре онкологом у них не было выявлено узловых образований, увеличения лимфатических узлов.

При УЗИ были обнаружены различные формы диффузных изменений МЖ (табл. 4). При этом в обеих группах преобладали кистозные изменения.

ТАБЛИЦА 4. ФОРМЫ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ДЗМЖ, ВЫЯВЛЕННЫЕ ПРИ УЗИ\*

Формы ДЗМЖ	Основная группа (n = 49)		Контрольная группа (n = 49)	
	п	%	п	%
Диффузная фиброзно-кистозная гиперплазия с преобладанием фиброза	17	34,70	16	32,65
Диффузная фиброзно-кистозная гиперплазия с преобладанием кистозных изменений	20	40,8	19	38,78
Смешанная форма гиперплазии	12	24,5	14	28,57

\* p &gt; 0,05 во всех случаях

Клиническое наблюдение осуществлялось в динамике – до лечения, на 28-й, 56-й и 84-й день исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований наблюдалось значительное снижение степени выраженности масталгии как в основной группе, так и в группе контроля.

Следует отметить, что в основной группе снижение степени выраженности болевого синдрома наступало достоверно раньше в сравнении с монотерапией 1-процентным гелем с

микроионизированным прогестероном в виде местных аппликаций. Уже после первого месяца терапии пациентки отметили позитивную динамику, о чем свидетельствует рисунок 1.

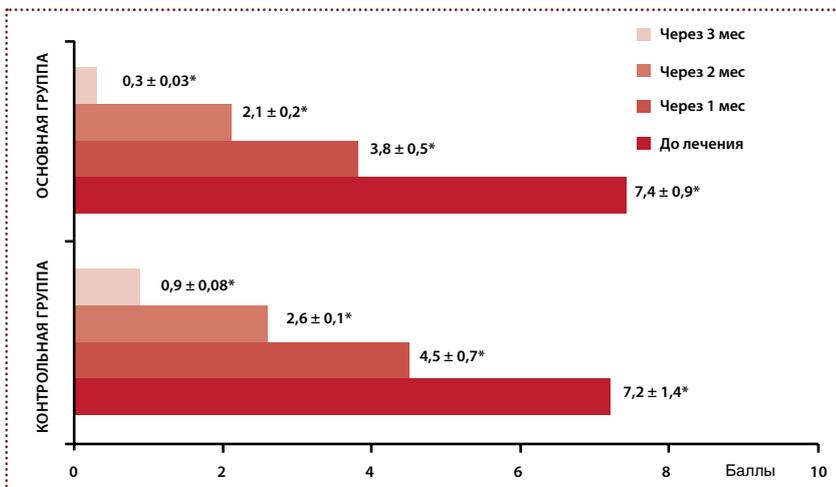


РИС 1. ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПО ВАШ \* разница достоверна относительно показателя до лечения (p < 0,05)

Большинство женщин как в основной (45, 91,84%), так и в контрольной (36, 73,47%) группах после проведенного лечения перестали жаловаться на масталгию.

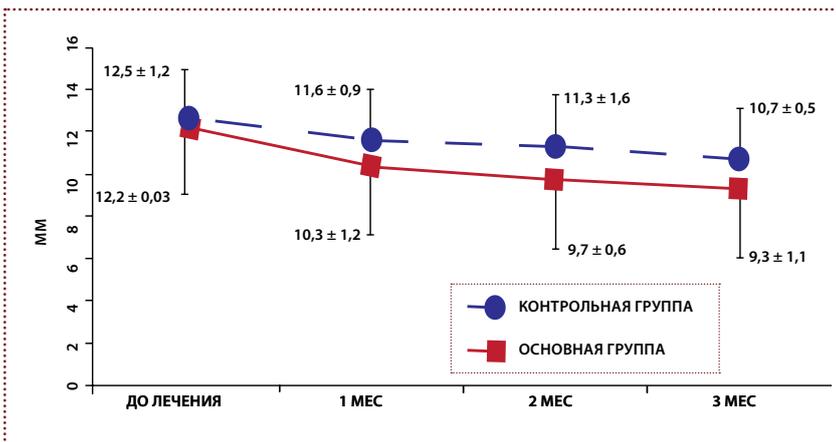


РИС 2. ДИНАМИКА СРЕДНЕГО ДИАМЕТРА БОЛЬШИХ КИСТ

По окончании исследования у 26 (53,06%) пациенток основной группы и у 16 (32,65%) контрольной наблюдали позитивную динамику пальпаторных признаков в виде уменьшения плотности, тяжести и напряжения тканей МЖ, а также снижения болезненности при пальпации.

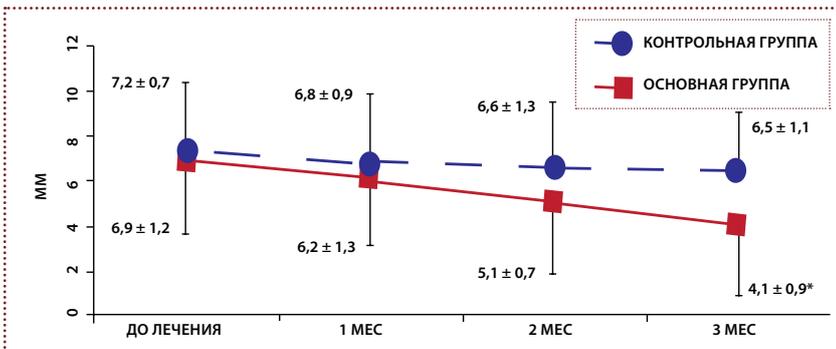


РИС 3. ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА МЕЛКИХ КИСТ ДО 5,0 мм \* разница достоверна относительно показателя до лечения (p < 0,05)

По данным УЗИ МЖ после 3-месячного лечения у 16 (32,65%) женщин основной группы и у 9 (18,37%) контрольной группы выявлена положительная ультразвуковая динамика,

ТАБЛИЦА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКАМИ\*

Эффективность лечения	Основная группа		Контрольная группа	
	п	%	п	%
Лечение эффективно	45	91,8	39	79,6
Лечение не эффективно	4	8,2	10	20,4

\*p > 0,05 во всех случаях

что проявлялось снижением экзогенности железистых структур и уменьшением толщины паренхимы с 16,9 ± 1,6 до 13,2 ± 1,1 мм у женщин основной группы и с 16,3 ± 1,2 до 14,2 ± 1,4 мм контрольной группы (p > 0,05). Было отмечено уменьшение общего количества кистозных образований (рис. 2, 3).

ТАБЛИЦА 6. ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ТАЗАЛОК™\*

Переносимость препарата	Основная группа		Контрольная группа	
	п	%	п	%
Хорошая	47	95,92	45	91,84
Удовлетворительная	2	4,08	4	8,16
Неудовлетворительная	0	0	0	0

\*p > 0,05 во всех случаях

При этом в основной группе женщин, принимавших Тазалок™, достоверно уменьшилось количество мелких кист с 6,9 ± 1,2 до 4,1 ± 0,9 (p < 0,05) в отличие от группы контроля – с 7,2 ± 0,7 до 6,5 ± 1,1 (p < 0,05).

При определении прогестерона во II фазе менструального цикла отмечалось более выраженное повышение его уровня (с 43,4 ± 7,2 до 64,5 ± 3,8 нмоль/л) в основной группе по сравнению с показателями контрольной (с 46 ± 7,6 до 51,2 ± 4,22 нмоль/л).

Эффективность полученной комплексной терапии (табл. 5) как высокую оценили 45 (91,8%) женщин, страдавших фиброзно-кистозной мастопатией с выраженным болевым синдромом. Монотерапия получила позитивную оценку у 39 (79,6%) пациенток. Не удовлетворены результатами лечения остались 4 (8,2%) больные в основной группе и 10 (20,4%) в контрольной (p<sub>1-2, 3-4</sub> > 0,05).

Динамика показателей общеклинических лабораторных обследований (общего анализа крови, мочи, биохимического исследования крови) свидетельствовала об отсутствии общетоксического и сенсibiliзирующего действия препарата Тазалок™. Существенных отличий в показателях до и после лечения не отмечено.

Переносимость комбинированной терапии (Тазалок™ + 1-процентный гель прогестерона местно) как хорошую оценили 47 (95,92%) пациенток (p > 0,05) (табл. 6).

Побочных эффектов при использовании исследуемого препарата отмечено не было.



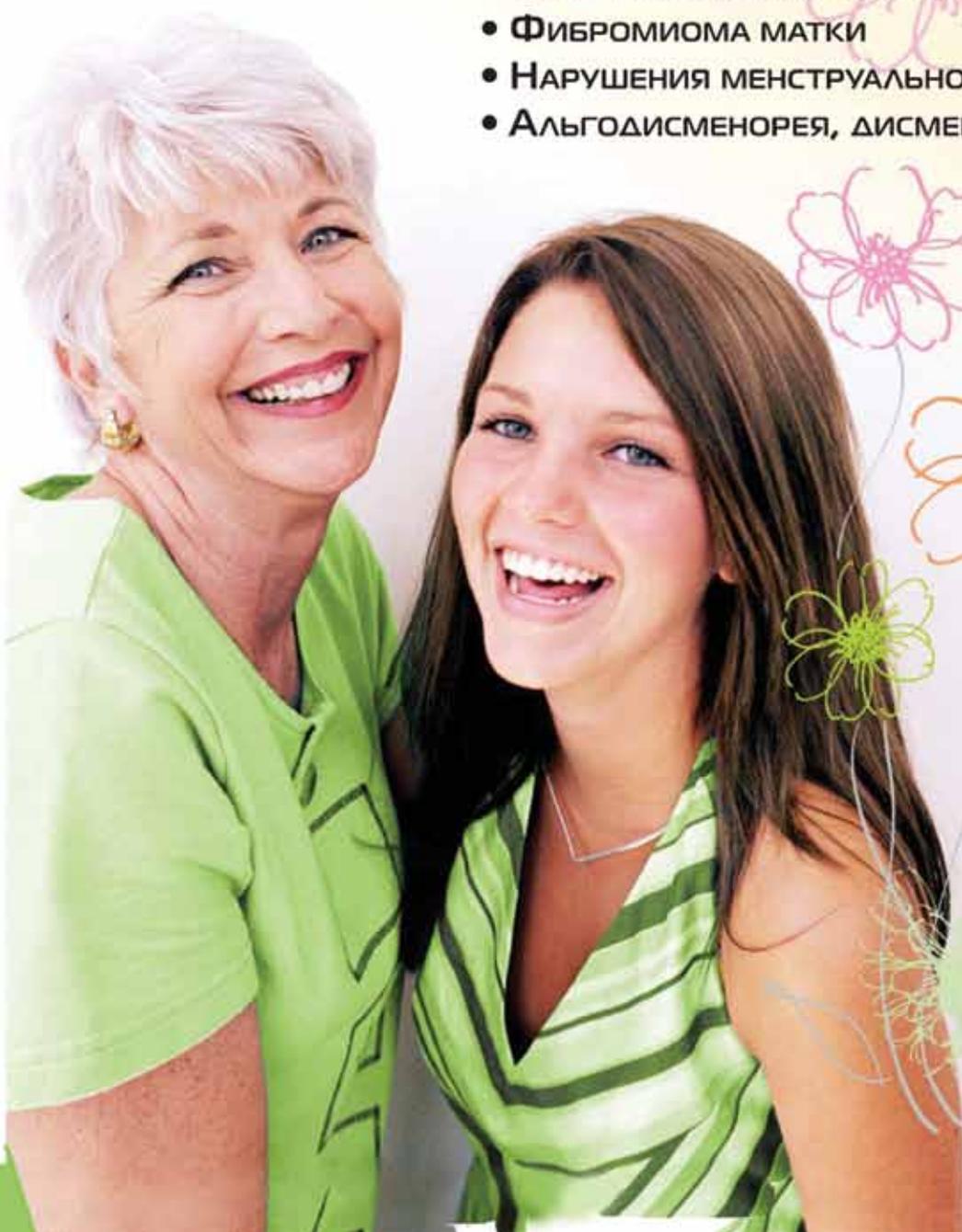
# Tazalok™

## Тазалок™

**- ПРИРОДНЫЙ ПУТЬ  
ОТ ЭСТРОГЕННОЙ ДОМИНАНТЫ  
К ДОМИНАНТЕ ЗДОРОВЬЯ**

**ТАЗАЛОК™ ПОКАЗАН ПРИ:**

- **ФИБРОЗНО-КИСТОЗНАЯ МАСТОПАТИЯ**
- **ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ**
- **КИСТОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЯИЧНИКОВ**
- **ФИБРОМИОМА МАТКИ**
- **НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА**
- **АЛЬГОДИСМЕНОРЕЯ, ДИСМЕНОРЕЯ**



**NEW**

Капли для перорального применения



**Tazalok™**  
Тазалок™

100 ml

Р.С. № UA9499/01/01

**PROPHARMA**

Производитель: ОАО «Лубныфарм»  
[Полтавская обл., г.Лубны, ул.Петровского, 15].  
По заказу и согласно оригинальной рецептуре  
ООО «Универсальное агентство «Про-фарма».

**ВЫВОД**

Результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют, что использование многокомпонентного фитопрепарата Тазалок™ в комплексном лечении мастодинии у пациенток с ДЗМЖ повышает его эффективность и является патогенетически обоснованным.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Винклер У.Х., Шиндлер А.Е., Бринкман Ю.С. и др. Циклическая прогестинотерапия мастопатии и мастодинии. – 2000. – С. 19-29.
2. Озерова О.Е. Ультразвуковая маммография (дисплазия и возрастные особенности молочной железы в норме) // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 58-73.
3. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Предменструальный синдром и доброкачественные дисплазии грудных желез: реалии и перспективы // Здоровье женщины. – 2011. – № 1 (57). – С. 71-75
4. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Васильченко Л.А., Яроцкая Н.В. Энзимотерапия в лечении циклической мастодинии у женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез // Здоровье женщины. – 2010. – № 5 (51). – С. 58-61.
5. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Тутченко Т.Н. Мастодиния на фоне хронического стресса у женщин активного репродуктивного возраста // Здоровье женщины. – 2009. – № 10 (46). – С. 50-54.

6. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Ч. 1. – К.: Заповіт, 2003. – 303 с.
7. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсяникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 520 с.
8. Bauman R.A., Kant G.J. Chronic sustain stress increases level of anterior pituitary prolactin mRNA // Pharmacol. Biochem. Beha. – 2000. – Vol. 67. – P. 423-431.
9. Bieber E.J., Sanfilippo J.S., Horovitz I.R. Clinical Gynecology. 2006, ELSEVIER, 1003.
10. Breckwoldt M. et al. A new treatment option for hyperprolactinaemic disorders. XI Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embriology. – June 30, 1995. – Hamburg. – P. 24.
11. Churin A.A., Masnaia N.V. et al. Effect of Filipendulaulmaria extract on immune system of CBA/CaLac and C57Bl/6 mice // VoprPitan. 2006; 75 (2): 22-6.
12. Dittmar F.-W., Luh W. Treatment of fibrocystic mastopathy // Int. J. of Experimental and Clinical Chemotherapie. – Vol. 5, № 1. – 1999. – P. 11-22.
13. Leucht W. Teaching Atlas of breast ultracound. Stuttgart: ThiemeVerlag. – 1992.
14. Manassiev N., Whitehead M.I. Female Reproductive Health, The Parthenon Publishing Group., 2004. – P. 195.

P

**РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

АССОЦИАЦИЯ ГИНЕКОЛОГОВ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ УКРАИНЫ

*Объявляется конкурс!*

Учитывая роль становления репродуктивной системы и особенности течения пубертатного периода у девочек в генезе развития нарушений репродуктивного здоровья и формирования гормонозависимых предопухолевых и опухолевых заболеваний у женщин,

**объявляется конкурс на лучшую научную работу по проблемам гинекологии детского и подросткового возраста в двух номинациях:**

Аналитический обзор по проблеме  
Результаты собственных клинических исследований

Лучшие работы будут награждены:  
**1-е место** – участие во Всемирной научной конференции в 2013 г.  
**2-е место** – участие в Европейском конгрессе в 2013 г.  
**3-е место** – участие в Школе эндокринной гинекологии (четыре семинара на выбор)

Работы принимаются до 1 сентября 2012 г. Возраст соискателей – до 40 лет. Работы направлять на электронную почту ipag.gyn@gmail.com с пометкой «конкурс»

С более подробной информацией можно ознакомиться на сайте [www.femina-health.com](http://www.femina-health.com)