

Негормональная терапия диффузной фиброзно-кистозной мастопатии

В последние годы отмечен возрастающий интерес к дисгормональным заболеваниям молочных желез, в первую очередь к диффузной фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ). Распространенность этой патологии, по данным различных источников, составляет 36-50% в общей популяции, а среди женщин репродуктивного возраста, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, достигает 67-95%, что обуславливает постоянное внимание к ней со стороны практикующих врачей. Как относиться к ФКМ врачам и пациенткам? Каковы современные взгляды на этиологию, патогенез, профилактику и лечение ФКМ? С этими и другими вопросами мы обратились к заведующей кафедрой перинатологии и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктору медицинских наук, профессору Ольге Валентиновне Грищенко.



О.В. Грищенко

— С чем, по вашему мнению, связано постоянное внимание к дисгормональным заболеваниям молочных желез?

— Значимость проблемы заключается в том, что пролиферативные формы мастопатии большинством исследователей рассматривают как маркеры риска развития рака молочной железы (РМЖ), который в 3-5 раз чаще возникает при диффузных изменениях паренхимы молочных желез и в 30-40 раз — при наличии в ней узловых образований.

В развитии доброкачественных ФКМ, прежде всего диффузной ФКМ, немаловажная роль отводится факторам риска, к которым относятся: данные репродуктивного анамнеза, например искусственное прерывание беременности на ранних сроках гестации; перенесенный лактационный мастит; нарушения менструального цикла, способствующие развитию гиперплазии железистого компонента, образованию фиброзных изменений и нарушению трофики тканей; гиперпластические процессы эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста, которые сопровождаются нарушением полноценной циклической трансформации эндометрия, и др.

— Как на молочные железы влияют эстрадиол, прогестерон, пролактин?

— Традиционно развитие гиперпластических процессов в молочной железе принято связывать с повышением уровня эстрогенов в крови. Однако обращает на себя внимание тот факт, что анализ результатов исследований, посвященных изучению этих вопросов, демонстрирует совершенно разные, иногда взаимоисключающие данные. Тем не менее влияние эстрогенов на ткань молочной железы признается всеми и, бесспорно, является важным.

Не вызывает сомнений, что эстрогены стимулируют рост и пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы, влияют на развитие не только соединительной ткани, но и протоков. Именно этими эффектами объясняется участие эстрогенов в развитии данной патологии. В то же время экспериментально не подтверждено стимулирующее действие эстрадиола на ткань молочной железы.

В литературе описано три равнозначных и не противоречащих друг другу механизма пролиферативного действия эстрогенов.

Первый — прямая стимуляция клеточной пролиферации эстрадиолом, обусловленная взаимодействием гормона с рецептором, что стимулирует ядерную ДНК.

Второй — индукция синтеза факторов роста, оказывающих влияние на эпителий молочной железы ауто- и паракринно.

Третий — стимуляция клеточного роста путем отрицательной обратной связи, когда эстрогены нивелируют эффекты ингибирующих факторов роста.

Для объяснения роли эстрогенов в этиологии различных опухолей молочной железы предложена гипотеза эстрогенного окна. «Первое открытое эстрогенное окно» относится к периоду от начала развития молочной железы (телархе) до установления нормального менструального цикла. Окончательную нормализацию гормональной секреции связывают с первой беременностью (если она доношенная и завершается последующей лактацией).

Время второго открытого эстрогенного окна — пременопауза — характеризуется длительной секрецией эстрогенов при дефиците прогестерона. Именно этим возможно объяснить высокий риск развития РМЖ у женщин с поздним наступлением менопаузы.

Влияние эстрогенов на ткань молочной железы может быть опосредовано факторами роста, так как они стимулируют пролиферацию, дифференцировку клеток и тормозят апоптоз. Выделяют эпидермальный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, трансформирующий фактор роста α и др. Местная регуляция роста наименее изучена и требует дальнейших исследований.

Определенную роль в реализации биологических эффектов эстрогенов отводят состоянию рецепторного аппарата в тканях молочной железы. Так, количество α - и β -эстрогеновых рецепторов в эпителии молочных желез снижается в лютеиновую фазу, в то время как число прогестероновых рецепторов высоко в течение всего цикла. При увеличении доли жировой ткани в молочных железах уменьшается количество рецепторов. В то же время эта ткань является своеобразным депо эстрогенов, прогестагенов и андрогенов.

Известно, что решающую роль в возникновении мастопатии играет снижение концентрации прогестерона. Выявлено несколько механизмов прогестеронового контроля митоза и активности эпителиальных клеток молочной железы.

- Повышение активности ферментов, обеспечивающих постоянную конверсию эстрадиола в эстрон и связывание эстрона в относительно неактивный эстронсульфат (17 β -гидроксистероиддегидрогеназа и эстронсульфотрансфераза).

- Дозревание и дифференциация эпителия альвеол с последующим клеточным распределением.

- Индукция клеточного созревания и редукция клеточных митозов.

- Сокращение количества эстрогеновых рецепторов и, следовательно, снижение способности эстрогенов к активации митоза.

При дефиците прогестерона эффективность этих механизмов снижается.

Показано, что непрерывная секреция прогестерона обеспечивает рост альвеол, в них формируются кистозные полости. Кроме того, прогестерон прекращает митотическую активность и обеспечивает дифференцировку эпителия, тем самым ограничивая действие эстрогенов на ткань молочной железы.

В случае высокого эстроген-прогестеронового соотношения, что часто наблюдается при мастопатии, дефицит прогестерона приводит к пролиферации не только эпителиальных клеток, но и соединительнотканного компонента молочной железы. Подобная пролиферация может привести к обструкции протоков.

Изучение образцов ткани молочной железы, полученных после лечения женщин эстрадиолом и прогестероном, подтверждает, что экзогенный прогестерон тормозит *in vivo* пролиферацию, вызванную эстрадиолом. Так, местное применение больших доз прогестеронового геля способствует снижению пролиферации нормальных эпителиальных клеток молочной железы. Протекторным действием на ткань

молочной железы обладают также препараты гормональных контрацептивов, содержащие в основном гестагены.

Однако, несмотря на упоминавшееся защитное действие прогестерона, именно во вторую фазу менструального цикла (на фоне высокой концентрации прогестерона) больные отмечают клинические симптомы мастопатии, такие как мастодиния, нагрубание молочных желез. Этот симптомокомплекс получил название предменструального синдрома. Получены данные о том, что период более интенсивной пролиферации соответствует именно лютеиновой фазе цикла. При этом установлена прямая корреляция между выраженностью пролиферации и уровнем прогестерона в крови.

Эффекты прогестерона в значительной степени зависят от функционального состояния α - и β -рецепторов. Известно, что рецепторы β -типа обеспечивают влияние прогестерона на клетку, а α -тип подавляет результат действия гормона. Именно соотношение числа и активности этих типов рецепторов в тканях-мишенях может менять чувствительность к действию прогестерона. В норме соотношение этих двух типов рецепторов примерно равно. В случае же патологических процессов в ткани наблюдается преобладание одного из типов, что обуславливает тот или иной эффект прогестерона. Антипролиферативное действие прогестерона осуществляется посредством экспрессии эстрогенных рецепторов, снижения содержания прогестероновых рецепторов и стимуляции синтеза гидроксистероиддегидрогеназы, способствующей образованию менее активного эстрона.

Несмотря на разнонаправленность воздействия прогестерона, опыт успешного широкого клинического применения препаратов прогестерона позволяет отнести их к эффективным средствам лечения ФКМ.

Среди гормонов передней доли гипофиза, влияющих на маммогенез, особая роль принадлежит пролактину. Пролактин, циркулирующий в крови, гетерогенен. Существуют четыре изоформы молекулы пролактина:

- малая (Mг~22 кДа) — это мономерная форма гормона с высокой рецепторсвязывающей и биологической активностью;
- большая (Mг~48 кДа) — димерная и тримерная формы;
- большая-большая (Mг~150 кДа);
- гликозилированная (Mг~25 кДа).

Причиной гетерогенности служат химические изменения цепи. Способностью вырабатывать пролактин обладает не только гипофиз, но и клетки децидуальной ткани и иммунной системы. В тканях содержатся рецепторы пролактина, в связи с чем он может выполнять иммуномодулирующую функцию. Кроме иммунной системы, рецепторы пролактина обнаружены во многих органах, например в нормальной и опухолевой ткани молочной железы, ткани яичников, матки, плаценты, печени, фоторецепторах сетчатки, надпочечниках, почках, кишечнике, островках поджелудочной железы, гипоталамусе, черной субстанции головного мозга и др.

При повышенном содержании в крови пролактин провоцирует гиперплазию и жировую трансформацию молочных

желез. Таким образом, гиперпролактинемия, особенно в сочетании с гиперэстрогенией, повышает риск доброкачественных заболеваний и РМЖ.

У женщин с пролиферативными формами ФКМ статистически достоверно повышена секреция пролактина, причем концентрация гормона возрастает пропорционально прогрессированию дисплазии эпителия молочной железы.

Секреция пролактина взаимосвязана с гормонами щитовидной железы и эстрогенами. Влияние тироксина и эстрогенов косвенное — они изменяют число рецепторов тиреотропного гормона (ТТГ) на лактотрофах (тироксин по принципу отрицательной обратной связи снижает, а эстрогены увеличивают их количество и стимулируют экспрессию гена пролактина).

Таким образом, являясь органом-мишенью половых стероидов и пролактина, молочные железы структурно и функционально реагируют на изменение их соотношения и перераспределение.

— Какие виды дисбаланса гормонального профиля наблюдаются при возникновении клинических проявлений заболевания?

— К сожалению, клинические и экспериментальные данные о роли гормонов в маммогенезе и развитии мастопатии настолько разноречивы, что выделить какую-либо концептуальную позицию практически невозможно. Более того, современные исследования (например, доказывающие участие папилломавирусной инфекции в генезе некоторых типов РМЖ) вообще ставят под сомнение главенство гормональных факторов в развитии предраковых состояний молочной железы. Тем не менее большинство специалистов в настоящее время считают ФКМ гормонозависимым заболеванием, обусловленным дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе.

Абсолютная или относительная гиперэстрогения при дефиците продукции прогестерона первоначально приводит к развитию функциональных нарушений, а в дальнейшем может способствовать возникновению морфологических изменений в тканях молочной железы в виде отека и гиперплазии внутридольковой соединительной ткани. Избыточная пролиферация эпителия приводит к обструкции протоков и развитию кистозных полостей.

— В чем заключаются современные принципы лечения ФКМ?

— Консервативное лечение диффузных форм ФКМ у женщин репродуктивного возраста является достаточно трудной задачей, учитывая сложные этиопатогенетические механизмы и тесную взаимосвязь этих состояний с рядом нейроэндокринных нарушений. Арсенал фармакологических препаратов представлен незначительной группой препаратов системного и локального действия.

Следует указать, что для эффективности терапевтических мероприятий немаловажной является коррекция жизненного уклада пациентки, например изменение социально-бытовых условий, недопущение возникновения фрустрирующих ситуаций, выработка режима питания, выбор нижнего белья и др.

Рекомендации по питанию при ФКМ сводятся к следующему:

- низкий уровень потребления насыщенных жиров;
- основу рациона должны составлять фрукты, овощи, продукты из злаков, особенно желательны плоды цитрусовых и богатые каротином овощи (капуста, морковь);

• минимальное потребление консервированных, соленых и копченых продуктов.

Кроме того, значимым является ограничение в рационе продуктов питания, которые содержат метилксантины (кофе, чай, шоколад, какао, кола), а лучше полный отказ от них, что может существенно уменьшить боль и чувство нагрубания молочных желез. Коррекция диеты рассматривается как одно из основных условий положительного эффекта лечения мастопатии. При этом следует учитывать индивидуальную чувствительность к метилксантинам, которая колеблется в достаточно широком диапазоне и зависит как от физических, так и от психоэмоциональных факторов, провоцирующих стресс.

На развитие ФКМ может оказывать влияние снижение перистальтики, нарушение биоценоза кишечника и др. Пациенткам с ФКМ следует употреблять достаточное количество клетчатки и жидкости (не менее 1,5-2 л в день), что необходимо для нормального обмена эстрогенов, в котором принимает активное участие печень. Погрешности диеты, затрудняющие нормальную деятельность гепатобилиарной системы (холестаз, жирная пища, алкоголь и другие гепатотоксические вещества), со временем могут привести к возникновению гормонального дисбаланса.

Медикаментозная терапия ФКМ включает:

- гормональные средства (гестагены, андрогены, комбинированные оральные контрацептивы – КОК);
- препараты, влияющие на усиление или угнетение выработки гормонов (антиэстрогены, ингибиторы синтеза пролактина, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона – ГнРГ);
- фитопрепараты (фитоэстрогены, фитодуриетики, фитосборы);
- средства, нормализующие обмен веществ (микроэлементы, препараты йода, витамины, диуретики, энзимы);
- лекарственные средства для симптоматической терапии (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), седативные и психотропные средства, иммуномодуляторы).

Особого внимания заслуживает использование физиотерапевтических (электрофореза, магнитотерапии, фонофореза, лазеротерапии, иглоукалывания) и инвазивных методов лечения, например ретро- или интрамаммарное введение лекарственных средств.

С точки зрения доказательной медицины к препаратам, имеющим класс доказательности А («определенно эффективные», то есть эффекты были продемонстрированы по крайней мере в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании), относятся агонисты дофамина (бромкриптин), производные тестостерона (даназол), антиэстрогены (тамоксифен, торемифен), фитопрепараты, содержащие масло примулы вечерней или другие фитоэстрогены.

К лекарственным средствам с классом доказательности В («вероятно эффективные») принадлежат КОК, гестагены, агонисты ГнРГ, НПВП. К препаратам с классом доказательности С («вероятно неэффективные» – эффективность опровергнута результатами хотя бы двух исследований) относятся витамины (включая витамин Е) и диуретики.

– **В чем преимущества и недостатки гормональных методов лечения мастопатии?**

– При лечении диффузных форм ФКМ часто отдаются предпочтение КОК, которые оказывают выраженный прогестагенный эффект на ткань молочной железы. Следует отметить, что длительная системная

гормонотерапия, с одной стороны, препятствует избыточной пролиферации эпителия внутрипротоковой системы паренхимы молочной железы и тем самым улучшает трофику тканей. С другой – высокое содержание прогестагенного компонента может оказывать негативное влияние на состояние гепатобилиарной системы. При этом наблюдаются и нарушения обмена, в основном липидного и углеводного, за счет повышения уровня липопротеинов низкой плотности и снижения липопротеинов высокой плотности, что в конечном итоге способствует развитию стойких метаболических нарушений в организме женщины. Механизм положительного влияния монофазных КОК при ФКМ заключается в блокировании гонадотропных гормонов, подавлении овуляции и устранении колебаний уровня половых гормонов в организме женщины. В результате удается избежать пиковых концентраций эстрогенов и избыточной эстрогенной стимуляции органов-мишеней.

Отрицательными эффектами приема КОК может быть появление болей, напряжения, выделений из молочной железы в первые месяцы терапии. Субъективные ощущения женщины, принимающей КОК, достаточно разнообразны и зависят как от индивидуальных особенностей организма, так и от состава препарата. Мастодиния в первые месяцы приема КОК наблюдается у 6-15% женщин, у больных доброкачественными заболеваниями молочной железы – в 25-30% случаев (С.А. Ласачко, 2004).

– **Какую роль в лечении ФКМ играет фитотерапия?**

– Применение средств растительного происхождения в медицине лежит у истоков всей современной фармакологии. Лекарственные травы воздействуют не только на молочную железу, но и на организм в целом.

Рекомендации для лечения ФКМ включают использование растений, которые:

- содержат витамины Р, С, А, Е (цитрусовые, плоды шиповника, черная смородина, черноплодная рябина, вишня, малина, злаковые), улучшают кровообращение, усиливают венозный отток, обладают прогестероноподобным действием;
- обладают гепатопротекторными свойствами (артишок);
- оказывают противовоспалительное действие (хризантема, гирчевник влажный, олибанум, мирра, ликвидамбар формозский, эвкалипт, зверобой, шалфей);
- адаптогены (кошачий коготь, лимонник, женьшень);
- применяются с целью седации (пустырник, боярышник, валериана);
- обладают диуретическими свойствами (толокнянка, брусничный лист, петрушка);
- подавляют секрецию пролактина за счет дофаминергического действия (прутняк).

По мнению многих авторов, эффективность лечения фитопрепаратами ФКМ составляет от 4 до 90%. На фоне применения перечисленных растений в виде отваров, настоек, таблеток, сиропов, чаев и пр. отмечается преимущественное уменьшение субъективных симптомов (мастодинии), хотя рентгенологическая картина у большинства больных остается прежней даже через год лечения. Реальную же эффективность фитотерапии объективно оценить тяжело, поскольку исследований с позиции доказательной медицины в этой области проводилось очень немного.

Однако в целом за последние годы в мире возрос интерес к фитотерапии в различных областях клинической медицины, в том числе и маммологии, что связано с мягким действием этих препаратов, возможностью их применения при противопоказаниях к гормонотерапии и, несомненно, появлением новых технологий в производстве фитопрепаратов.

На фармацевтическом рынке Украины представлены растительные препараты, которые оказывают положительный терапевтический эффект при ФКМ,

мастодинии и входят в комплекс лечебных мероприятий при предменструальном синдроме.

Недавно в Украине появился новый фитопрепарат Тазалок™ для эффективного лечения широкого спектра дисгормональных нарушений у женщин репродуктивного возраста. Тазалок™ представляет собой смесь лекарственного растительного сырья: корня лабазника шестилепесткового, свежего корня петрушки кудрявой, свежего корня сельдерея, травы подмаренника настоящего, травы ленка обыкновенного, цветков календулы. Вышеуказанные фитопрепараты давно используются в народной медицине и нашли официальное признание в современной фармакотерапии. Каждый растительный компонент, входящий в состав препарата Тазалок™, обладает собственной гаммой полезных свойств. Фармакотерапевтическая эффективность препарата обеспечивается наличием в его составе активных веществ, которые экстрагируются из смеси лекарственных растений и оказывают в целом следующее действие:

- противовоспалительное (за счет фармакологически активных веществ, которые содержатся в календуле лекарственной, подмареннике настоящем, лабазнике шестилепестковом);
- спазмолитическое (фармакологически активные вещества петрушки огородной и лабазника шестилепесткового);
- болеутоляющее (за счет фармакологически активных веществ подмаренника настоящего и лабазника шестилепесткового);
- седативное (подмаренник настоящий и календула обыкновенная);
- антиоксидантное, метаболическое (за счет петрушки огородной кудрявой, которая является ценным источником антиоксидантов, содержит аскорбиновую кислоту, каротин, витамины В₁, В₃, К, РР, фолиевую кислоту, соли калия, магния, железа, инулин, флавоноиды, гликозиды);

- противоаллергическое (сельдерея пахучий);
- кардиотоническое (календула лекарственная);
- гипотензивное (фармакологически активные вещества календулы лекарственной и ленка обыкновенного).

Мы наблюдали молодых женщин, страдающих мастопатией, которым в качестве лечения назначали растительный негормональный препарат Тазалок™ (ООО «Универсальное агентство «Про-Фарма»). Пациентки принимали препарат согласно инструкции производителя, то есть по 30 капель 3 раза в день в течение 3 месяцев. Как показали наблюдения, на фоне приема препарата Тазалок™ у 31 (86,1%) пациентки отмечено уменьшение проявлений предменструальной масталгии, размягчение уплотнений в молочных железах. У некоторых больных по данным эхографии наблюдался регресс кистозных образований. У части пациенток после проведенного лечения эхографически сохранялись признаки фиброза на фоне незначительно повышенной эхогенности паренхимы, несмотря на положительную динамику клинической симптоматики. На фоне применения препарата Тазалок™ у всех больных отмечено снижение уровней стероидных гормонов, значения которых приближались к показателям контрольной группы. Анализ полученных результатов показал, что комплексный негормональный препарат Тазалок™ положительно влияет на железистую ткань и стромальные элементы молочной железы, уменьшает реакцию молочных желез на изменение гормонального фона, связанное с фазами менструального цикла. Наряду с позитивным терапевтическим эффектом препарат позволяет избежать нежелательных побочных эффектов гормональной терапии.

Подготовила **Наталья Карпенко**

37

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

PROPHARMA

ООО «Универсальное агентство «ПРО-ФАРМА»,
г. Киев, ул. М.Котельникова, 1, оф. 97,
тел.: 422-50-70