

ТЕРАПИЯ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

Н.В. Кулагина

Кафедра акушерства и гинекологии № 2 МАПО, Санкт-Петербург

ТHERAPY FOR FIBROCYSTIC BREAST DISEASE IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

N.V. Kulagina

Obstetrics and Gynecology Department Two, Medical Academy of Postgraduate Education, Saint Petersburg

Examination of 112 patients with uterine myoma revealed the high rate of concomitance of uterine and breast hyperplastic processes due to the commonness of the pathogenesis of these processes. Different forms of fibrocystic disease (FCD) were identified in 76.8% of the patients with uterine myoma; diffuse FCD with a predominance of a fibrous component was more common (54.7%). The efficacy of Indinol in the treatment of FCD was evaluated in the patients with uterine myoma. The clinical symptoms of mastodynia were relieved in 63.4% of the patients; 33.7% of the women had positive X-ray changes a year after start of therapy, as evidenced by mammography.

Key words: fibrocystic disease, uterine myoma, medical nonhormonal therapy, Indinol

Результаты исследований последних лет показали высокую частоту патологических изменений, происходящих в молочной железе при различных гинекологических заболеваниях. У 60—92% женщин гиперпластические процессы женских половых органов сочетаются с доброкачественными заболеваниями молочной железы [1—5]. Среди больных мастопатией встречаемость гинекологических заболеваний составляет 84,6% [6]. Это обусловлено единством патогенеза процессов, происходящих в органах- мишенях — матке и молочной железе.

Основными звеньями патогенеза миомы матки и доброкачественных заболеваний молочной железы являются нарушения гормонального фона, активация сигнальных путей клеточной пролиферации, связанных с экспрессией факторов роста и неопластического, а также подавление апоптоза. В связи с этим представляет интерес поиск терапевтических методов, воздействующих на механизмы, вовлеченные в развитие патологического процесса.

В настоящее время для фармакологической коррекции в основном используются гормональные препараты: это агонисты и/или антагонисты половых гормонов — гестагены (дериваты прогестеронового и норстероидного ряда), антигестагены, антиэстрогены, антигонадотропины и агонисты гонадолиберина. Общим патофизиологическим феноменом воздействия перечисленных препаратов является временное и обратимое угнетение функции яичников и, в большинстве случаев, наступление псевдоменопаузы, на фоне которой могут наблюдаться некоторый регресс опухоли и купирование клинических симптомов миомы. Однако, несмотря на клинический эффект гормональной терапии (ГТ), длительное ее применение ограничено из-за риска развития побочных явлений, обусловленных в том числе гипоестрогенией и, соответственно, повышением риска возникновения метаболических нарушений, сердечно-сосу-

дистых заболеваний и остеопороза. Попытки предупреждения симптомов развивающейся гипоестрогенности назначением препаратов, предназначенных для проведения заместительной ГТ, сводят на нет достигнутый клинический эффект [7]. По мнению ряда авторов, применение ГТ является необоснованным, так как в ответ на прекращение гормонального воздействия может наблюдаться экспансивный рост опухоли [8]. Кроме того, необходимо определить степень риска развития онкопатологии при назначении гормональных препаратов. Использование гормональных средств требует тщательного предварительного обследования и правильного выбора препаратов, поскольку при неудачном подборе ГТ могут наблюдаться обострение болевого синдрома, пролиферация тканей молочной железы вплоть до развития узловых образований, возникновения кист и т.д. [9].

Этим определяется значимость поиска и разработки эффективных негормональных консервативных методов лечения пациенток, имеющих миому матки и доброкачественные заболевания молочной железы.

Цель исследования — изучение состояния молочной железы у больных с миомой матки, закономерностей сочетания опухоли матки с различными формами доброкачественных заболеваний молочной железы и их динамики на фоне негормональной консервативной терапии миомы матки.

Комплексное гинекологическое и маммологическое обследование и лечение прошли 112 пациенток, страдавших миомой матки. Критериями включения больных в исследование являлось наличие миомы матки, протекавшей с маловыраженной клинической симптоматикой, что позволило проведение консервативного лечения. Критерием исключения служило обнаружение злокачественной патологии органов репродуктивной системы или другой локализации.

Возраст женщин колебался от 28 до 49 лет (средний возраст $46,6 \pm 0,5$ года). Из них 5,8% пациенток находились в репродуктивном возрасте, 38,4% — в позднем репродуктивном и 55,8% — в пременопаузальном.

При обследовании были использованы общепринятые методы: клиничко-анамнестический, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочной железы и гениталий, рентгеномаммография (в том числе с тонкоигольной стереотаксической биопсией), гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием эндометрия, цитологическое исследование выделений из соска.

У 86 (76,8%) из 112 больных с миомой матки диагностированы доброкачественные заболевания молочной железы.

Патологические изменения, выявленные при изучении состояния молочной железы у больных с миомой, представлены в табл. 1.

В 47 (54,7%) из 86 наблюдений обнаружена диффузная фиброно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента, встречающаяся с одинаковой частотой у женщин позднего репродуктивного ($n=18$, 54,5%) и пременопаузального ($n=29$, 60,4%) возраста ($p>0,1$). Узловая форма фиброзного фиброаденоматоза отмечена у 5 (15,2%) больных позднего репродуктивного возраста, в других возрастных группах она не встречалась ($p=0,014$). Диффузный фиброно-кистозный фиброаденоматоз с преобладанием железистого компонента (аденоз) выявлен в 10 (11,6%) случаях: у 2 (40%) пациенток репродуктивного возраста и у 8 (24,2%) из 33 женщин — позднего репродуктивного возраста. Таким образом, эта форма ФКБ достоверно чаще встречалась у больных в возрасте до 44 лет ($p<0,001$). У 7 (14,6%) пациенток пременопаузального возраста диагностирована ФКБ с преобладанием кистозного компонента ($p<0,049$). Смешанная форма диффузного фиброно-кистозного фиброаденоматоза выявлена у 10 (11,6%) из 86 больных. Восемь (16,7%) из них были

пременопаузального возраста и 2 (40%) — находились в репродуктивном периоде ($p<0,009$). Еще одна форма ФКБ — склерозирующий аденоз — обнаружена у 4 (8,3%) из 48 пациенток, находившихся в пременопаузальном периоде ($p>0,10$).

У 3 (3,5%) больных верифицирована фиброаденома — у 1 (20%) — репродуктивного и у 2 (6,1%) — позднего репродуктивного возраста ($p>0,10$), в связи с чем им было проведено хирургическое лечение в объеме секторальной резекции молочной железы с морфологической верификацией диагноза.

Основными клиническими проявлениями ФКБ у обследованных пациенток являлись: мастодиния — у 71 (82,6%) из 86 женщин, характеризовавшаяся более или менее выраженными болевыми ощущениями в одной или обеих молочных железах, отечностью, увеличением размеров молочных желез, усиливающимися в предменструальном периоде, и выделения из сосков, наблюдавшиеся у 13 (15,1%) больных. Выделения были в виде молозива или серозные. Больные с фиброаденомой молочной железы жалоб не предъявляли.

При морфологическом исследовании материала, полученного при выполнении тонкоигольной стереотаксической биопсии под рентгенологическим контролем у больных с узловой формой фиброзного фиброаденоматоза, обнаружено разрастание фиброзной гиалинизированной соединительной ткани — «очаговый фиброз» без гиперплазии эпителиальных структур, что позволило провести этим пациенткам консервативную терапию с последующим маммографическим динамическим наблюдением.

При цитологическом исследовании выделений из сосков ни в одном случае не выявлено атипичии клеток — отмечена лишь простая пролиферация.

Длительность существования миомы у обследованных пациенток, по данным анамнеза, составила у 43 (50%) женщин менее 3, у 22 (25,6%) — от 4 до 5 и у 21 (24,4%) — более 5 лет.

Таблица 1. Частота встречаемости различных форм доброкачественных заболеваний молочной железы у больных с миомой матки в разных возрастных группах

Заболевание молочной железы ($n=86$)	Возраст, годы			P
	< 34 ($n=5$)	35–44 ($n=33$)	45–49 ($n=48$)	
ФКБ:				
диффузная форма с фиброзным компонентом	—	18 (54,5)	29 (60,4)	$>0,1$
узловая форма — «очаговый фиброз»	—	5 (15,2)	—	0,014
диффузная форма с железистым компонентом	2 (40)	8 (24,2)	—	$<0,001$
диффузная форма с кистозным компонентом	—	—	7 (14,6)	0,049
Смешанная форма диффузной ФКБ	2 (40)	—	8 (16,7)	$<0,009$
Склерозирующий аденоз	—	—	4 (8,3)	$>0,1$
Фиброаденома	1 (20)	2 (6,1)	—	$>0,1$

Примечание. Представлено число больных, в скобках — процент. ФКБ — фиброно-кистозная болезнь.

У 4 (4,6%) из 86 больных миомой матки, сочетавшейся с патологией молочной железы, наблюдалось несколько симптомов опухолевого роста: быстрое увеличение размеров миомы, болевой синдром, нарушения функции смежных органов; у 18 (20,9%) — отмечено сочетание нерезко выраженного болевого синдрома и увеличения размеров миоматозных узлов. У 36 (41,9%) больных обнаружен рост миомы без болевого синдрома и у 28 (32,6%) — нарушения функции смежных органов.

Кроме того, у 67 (77,9%) из обследованных женщин отмечено нарушение менструального цикла: у 17 (19,8%) — ациклические маточные кровотечения и у 50 (58,1%) — гиперполименорея.

При морфологическом исследовании эндометрия у 25 (29,1%) пациенток выявлен пролиферативный, у 12 (13,9%) — секреторный эндометрий, у 17 (19,8%) — обнаружена железистая или железисто-кистозная гиперплазия, у 23 (26,7%) — полип эндометрия и у 9 (10,5%) — гипопластический или атрофичный эндометрий.

Репродуктивная функция обследованных женщин характеризовалась большим числом беременностей, значительная часть которых закончилась искусственным и/или самопроизвольным прерыванием.

Из гинекологических заболеваний у пациенток с ФКБ, помимо миомы матки, отмечен аденомиоз — в 47 (54,7%) случаях. Доброкачественные опухоли яичников (кисты) обнаружены у 12 (13,9%) обследованных больных. У 30 (34,8%) пациенток зарегистрированы проявления климактерического синдрома в легкой и средней форме.

Всем больным проведено консервативное лечение Индинолом, содержащим высокоочищенный индол-3-карбинол, в дозе 400 мг/сут в течение 6 мес.

Контроль эффективности проводимого консервативного лечения осуществляли при динамическом наблюдении, включавшем клиническое обследование, УЗИ молочной железы, проводившееся через каждые 6 мес в течение года, через 12 мес выполняли рентгеновскую маммографию.

В результате проведенной негормональной терапии у подавляющего большинства пациенток через 3 мес после начала приема индол-3-карбинола отмечен положительный клинический эффект (табл. 2). У 45 (63,4%) больных из 71, страдавших масталгией до лечения, исчез болевой син-

дром, прекратилось нагрубание молочной железы в предменструальном периоде ($p < 0,001$). У 7 (53,8%) пациенток из 13 зафиксировано прекращение выделений из сосков ($p > 0,10$).

У 16 (22,5%) из 71 женщины с болевым синдромом симптоматика стала менее выраженной. У 10 (14,1%) больных после проведенной терапии сохранились проявления мастодинии той же степени выраженности, что и до начала лечения.

Через 3 мес после начала терапии у 45 (54,2%) из 83 пациенток, по данным физикального обследования, наблюдалось улучшение состояния молочной железы при пальпации. У 38 (45,8%) женщин изменений в данных пальпаторного обследования не произошло. Три пациентки, имевшие фиброаденому молочной железы, были прооперированы. Отрицательной динамики не отмечено ни в одном случае.

При контрольном обследовании 83 пациенток через 6 и 12 мес после начала терапии обнаружен положительный эффект в ультразвуковой и рентгенологической картине. Результаты динамического маммографического наблюдения представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, при маммографическом исследовании, проводившемся через 1 год после начала терапии, у 28 (33,7%) женщин из 83 имела место положительная динамика, которая заключалась в уменьшении плотности железистого и фиброзного компонентов за счет снижения объема гиперплазированных элементов, а также отсутствовала тенденция к локализации процесса, новых узловых образований не возникало. Выраженная положительная динамика при рентгенологическом исследовании отмечалась в случаях смешанной диффузной и диффузной ФКБ с преобладанием кистозного компонента: у 12 (42,8%) больных из 28 с этими формами заболевания по сравнению со всеми остальными вместе взятыми — $n=5$ из 55, или 11% ($p < 0,001$).

При контрольных динамических УЗИ зафиксирован регресс кист: сокращение числа и диаметра, а также полное их исчезновение; уменьшение диаметра протоков.

У 55 (66,3%) пациенток из 83 выявлена стабилизация патологического процесса при рентгенологическом исследовании. Стабилизация процесса также отмечена у 36 (76,6%) из 47 больных с диффузной формой ФКБ с преобладанием фиброзного компонента и у 7 (70%) из 10 пациенток с диффузной формой ФКБ с преобладанием железистого компонента ($p > 0,10$).

Ни в одном случае не наблюдалось ухудшения состояния молочных желез. Также не

Таблица 2. Динамика клинической симптоматики заболеваний молочной железы до и после консервативного лечения ($n=86$)

Клинический симптом	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Масталгия	71	82,6	26	30,2 ($p < 0,001$)
Выделения из сосков (серозные, молозиво)	13	15,1	6	7,0 ($p > 0,10$)

Таблица 3. Динамика состояния молочной железы на фоне консервативной терапии (по данным рентгенологического обследования)

Заболевание	Число больных			
	положительная динамика		стабилизация процесса	
	абс.	%	абс.	%
ФКБ:				
диффузная форма с преобладанием фиброзного компонента (n=47)	11	23,4	36	76,6
узловая форма с преобладанием фиброзного компонента (n=5)	1	20	4	80
диффузная форма с преобладанием железистого компонента (n=10)	3	30	7	70
диффузная форма с преобладанием кистозного компонента (n=7)	5	71,4	2	28,6
смешанная форма диффузной ФКБ (n=10)	7	70	3	30
Склерозирующий аденоз (n=4)	1	25	3	75
Всего (n=83) ...	28	33,7	55	66,3

было зарегистрировано осложнений и побочных эффектов при приеме индол-3-карбинола.

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования показал, что патологические изменения молочной железы у больных с миомой матки выявлялись в виде различных форм ФКБ и доброкачественных опухолей. Наиболее распространенной была диффузная форма ФКБ с преобладанием фиброзного компонента — более чем у половины (54,7%) больных, при этом с одинаковой частотой она встречалась у пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возраста ($p > 0,10$).

На фоне консервативной негормональной терапии миомы матки наблюдалась выраженная положительная динамика в течении различных форм доброкачественных заболеваний молочной железы. Терапия Индинолом оказалась эффективной у пациенток с различными формами ФКБ: отмечено купирование клинических симптомов мастодинии у 63,4% больных, уменьшение их выраженности — у 22,5%, нормализация психоэмоционального состояния — у 26,7%. Кроме того, у 33,7% женщин через год после начала терапии имела место положительная динамика рентгенологической картины по данным маммографии. Отсутствие положительной динамики в состоянии молочной железы на фоне

лечения больных индол-3-карбинолом может быть, в частности, связано с тем, что около 15% людей, вследствие генетического полиморфизма, могут относиться к категории «не отвечающих», устойчивых к лечению этим препаратом [10].

При этом нами отмечен выраженный терапевтический эффект, проявившийся в сокращении числа случаев клинической симптоматики миомы матки и уменьшении размеров миоматозных узлов [11].

Индинол, используемый нами для консервативного лечения ФКБ у пациенток с миомой матки, обладает выраженной антипролиферативной активностью: является антиэстрогеном, блокирует внутриклеточные пути передачи сигналов, поступающих от ростовых факторов и цитокинов, индуцирует апоптоз в опухолевых клетках [10].

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую частоту случаев сочетания миомы матки и доброкачественных гиперпластических процессов в молочной железе, указывающую на общность механизмов развития этих патологических состояний. Консервативная негормональная терапия, оказывающая воздействие на некоторые звенья патогенеза этих заболеваний, является эффективным и безопасным методом лечения ФКБ у пациенток с миомой матки.

ЛИТЕРАТУРА

- Свистунова М.Н. Дифференцированный подход к лечению доброкачественных заболеваний молочных желез у гинекологических больных. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. с. 473—4.
- Тагиева Т.Т. Негормональные методы лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. Гинекология 2002;4(4):184—9.
- Габуня М.С., Братин А.В., Олимпиева С.П. Факторы риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы на фоне гинекологических заболеваний. Маммология 1988;(2):21—6.
- Иванова Т.Н. Нарушения репродуктивного здоровья женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
- Ильин А.Б. Оптимизация методов диагностики и лечения больных дисгормональными гиперплазиями молочных желез и миомой матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
- Ордианц И.М. Профилактика и лечение рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез. В сб.: Материалы II международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». СПб., 2005. с. 56—8.
- Rintala S., Kujansuu E., Teisala K. et al. GnRH analogues and uterine leiomyomas. Effect of hormone replacement therapy. Gynecol Obstet Invest 1999;48:276—9.
- Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). Под ред. И.С. Сидоровой. М.: МИА, 2002.
- Тагиева Т.Т., Волобуев А.И. Применение мастодинона у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией. Гинекология 2000;2(3):84—9.
- Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М., 2005.
- Кулагина Н.В., Иовель Г.Г. Альтернативная восстановительная терапия при гиперпластических процессах в матке. Амбулат хир 2006;24(4):53—6.