Расширение возможностей этиотропного лечения доброкачественных дисплазий молочных желез (обзор литературы)

Л. В. Покуль, д.м.н., врач-онколог, акушер-гинеколог[1,2]
Н. А. Чугунова, врач акушер-гинеколог, директор[3]

[1]ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар
[2]ООО «Современные диагностические технологии», г. Краснодар
[3]ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр» ФМБА России, г. Новороссийск

Expanding possibilities of etiotropic treatment of benign mammary dysplasia (literature review)

L. V. Pokul, N. A. Chugunova

Krasnodar Regional Clinical Oncology Centre, Krasnodar; Modern Diagnostic Technologies Co., Krasnodar; Novorossiysk Clinical Centre, Novorossiysk; Russia

Резюме

В статье приведен обзор литературы, посвященной основным этиопатогенетическим механизмам развития доброкачественных дисплазий молочных желез у женщин различных возрастных периодов. Описаны механизмы патологической пролиферации молочных желез. Приведена связь доброкачественных дисплазий молочных желез с соматической патологией.

Ключевые слова: ***доброкачественные дисплазии молочных желез, менопаузальная гормональная терапия, пролиферация, биологические активные растительные вещества, гомеопатия, мастопол.***

Summary

The article contains a review of the literature devoted to the main etiopathogenetic mechanisms of development of benign dysplasia of mammary glands in women of different age periods. The mechanisms of pathological proliferation of mammary glands are described. The connection of benign dysplasia of mammary glands with a somatic pathology is resulted.

Key words: ***benign dysplasia of mammary glands, menopausal hormonal therapy, proliferation, bioactive plant substances, homeopathy, Mastopol.***

На протяжении последних 20 лет, несмотря на произошедшую эволюцию взглядов на доброкачественные дисплазии молочных желез (ДДМЖ), продолжают активно обсуждаться причины и возможности терапии заболевания. Привычное понимание проблемы, связанное с прямым влиянием эстрогенов на ткань молочной железы, не всегда оправданно, так как возможна и их опосредованная стимуляция за счет индукции факторов роста (ауто- и паракринно); стимуляции клеточного роста, при которой эстрогены выступают блокаторами ингибирующих факторов роста и способствуют тем самым стимуляции клеточной пролиферации (индукция инсулиноподобных факторов роста I и II [ИФР]; эпидермального фактора роста [ЭФР]; α-трансформирующего фактор роста [ТФРα]) и протоонкогенов. Немаловажная роль отводится и влиянию на молочные железы и организм женщины в целом метаболитов эстрогенов, в частности, 16-α гидроксиэстрона (16-αOH1); 4-гидроксиэстрона (4-OH1) [2]. Патологическое влияние на молочную железу реализуется через их способность прямого генотоксического воздействия на ядерную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК).

Интенсивное развитие иммунологии дало толчок к изучению влияния на пролиферативные процессы в ткани молочной железы про- и противовоспалительных цитокинов. В частности, отмечается, что из широкого спектра цитокинов интерлейкины -4 и -10 (ИЛ-4, ИЛ-10), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерерон гамма (ИФН-гамма) принимают участие в реализации механизмов «неправильной» пролиферации клеток, и их экспрессия коррелирует со стадией рака молочной железы [16, 20, 21].

Возвращаясь к вопросу гормонального влияния на молочные железы, необходимо отметить, что не только эстрогены ответственны за активацию процессов гормональной пролиферации, но и прогестерон, пролактин и соматотропный гормон (СТГ). Опосредованно на ткани молочной железы действуют тиреоидные гормоны и инсулин. Прогестерон снижает экспрессию рецепторов эстрогенов, уменьшает локальную концентрацию активных эстрогенов, тем самым ограничивая пролиферацию ткани молочной железы. Его опосредованное влияние реализуется также через факторы роста: под влиянием прогестерона повышается экспрессия ТФРα и ЭФР, при этом снижается экспрессия ТФРβ и ИФР-I. Актуальность данного феномена весьма важна, так как ЭФР, ТФРα и ИФР-I вызывают пролиферацию эпителия, в то время как ТФРβ ингибирует ее. Молекулярно-генетические исследования показали неоднозначное влияние прогестерона на ткани молочной железы, связанное с его воздействием на различные типы рецепторов прогестерона: А и В. Несмотря на то что оба рецептора морфологически связаны с прогестероном, функциональная активность у них различна. Биологическая активность В-рецептора проявляется в эффектах прогестерона на клетку, тогда как А-тип супрессирует его активность.

Говоря о гормональной регуляции морфофункциональных изменений

молочных желез, следует подчеркнуть и значительную роль пролактина. Пролактин, вызывая активный рост клеток, повышает чувствительность к эстрогенам, что приводит к росту пролиферативных процессов в молочной железе. При этом под действием пролактина происходит гиперэкспрессия эстрогеновых рецепторов (ЭР), что приводит к развитию как ДДМЖ, так и рака молочной железы (РМЖ) [15].

Продолжает активно изучаться и влияние гормонов щитовидной железы (тироксин, трийодтирозин) на морфогенез и дифференцировку эпителиальных клеток молочной железы. Действие последних реализуется прямым и опосредованным путями. Состояние гипотиреоза сопровождается небольшим повышением пролактина у 49% больных и повышением пролактина более 1 000 МЕ у 10% больных [18].

Причиной ДДМЖ и канцерогенеза в молочных железах может стать избыточная активность надпочечников. В этой связи обсуждается повышенный уровень глюкокортикоидов. Длительно сохраняющийся избыток глюкокортикоидов приводит к гипергликемии, изменениям жирового обмена, что повышает риск ожирения, сахарного диабета, атеросклероза, гипертонической болезни [18].

Инсулинорезистентность при сахарном диабете второго типа и ожирении сопровождается хронической компенсаторной гиперинсулинемией, которая повышает риск возникновения рака молочной железы. Предполагают, что канцерогенез в молочных железах может инициироваться у женщин с ожирением в результате синергических влияний гиперинсулинемии и повышенных концентраций эстрогенов, образующихся в результате происходящей в жировой ткани реакции ароматизации андрогенов (источником которых в постменопаузе служат надпочечники) в эстрогены. Эти влияния могут стимулировать локальную молекулярную и биохимическую активность клеток, приводящую к возникновению инвазивной активности в пренеопластически измененных тканях молочной железы.

В целом отметим, что на сегодняшний день не сложилось единого мнения об этиопатогенетических механизмах ДДМЖ и РМЖ. Мы привели наиболее исследуемые этиологические факторы развития ДДМЖ, однако их список пополняется. При этом основная роль отводится патологической, избыточной пролиферации, которая, в свою очередь, может идти как по гормональному, так и по опосредованному пути. Задача клинициста сводится к своевременному скринингу заболевания и рациональной высокоэффективной терапии, способствующей нивелированию избыточной пролиферации.

В настоящий момент в России зарегистрированы несколько препаратов с целевым показанием терапии ДДМЖ: трансдермальная форма микронизированного прогестерона, сочетанное применение которого в комплексной терапии позволяет повысить терапевтический эффект до 78–83% [5]. Однако, по мнению И.М. Ордиянц, В.В. Кардановой (2013), применение оральных препаратов натурального прогестерона при лечении ДДМЖ у больных в сочетании с миомой матки способно провоцировать быстрый рост последней [9]. Экстракт плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) положительно влияет на гормональный фон, обеспечивая нормализацию содержания пролактина в крови на фоне умеренной гиперпролактинемии (не более 1 000 мМЕ/мл в двух раздельно взятых пробах). При использовании препаратов витекса священного нормализуется концентрация прогестерона при недостаточности лютеиновой фазы цикла, тем самым исправляется гормональный дисбаланс, связанный с относительной гиперэстрогенией [14]. Применяется также препарат на основе индолов, нормализующий дисбаланс метаболитов эстрогенов [1]. До сих пор сохраняются схемы лечения традиционными методами, такими как йодистый калий, бромкамфора, комплексы витаминов А, B_1, B_6, С. Однако эффективность представленных схем не превышает 47–54% [9].

При всем многообразии лекарственных препаратов, используемых при лечении ДДМЖ, несомненно главное: лечение должно быть комплексным, длительным, учитывающим соматический статус пациентки. Важным моментом является отсутствие у предлагаемого препарата неблагоприятных эффектов. Исходя из тенденций сегодняшнего дня, самыми безопасными с точки зрения побочных реакций являются биологические активные растительные вещества и полученные на их основе лекарственные препараты, в том числе и гомеопатические.

Лечение растительными компонентами разнообразных заболеваний, в том числе и злокачественных новообразований, известно давно. В рукописях, датируемых периодом правления Ярослава Мудрого, обнаружены данные о лечебных свойствах болиголова, белены, аконита. В манускриптах Древнего Китая, Египта, Тибета, Индии описывается опыт врачевания на основе трав и их составляющих [13]. В современной цивилизации лекарственные травы и гомеопатические вещества также широко использовались в онкологической практике. К примеру, терапия рака груди основывалась на приеме дягиля лекарственного, ириса желтого и болиголова пятнистого. Из препаратов растительного происхождения в онкологической практике нашли широкое применение цитостатики растительного происхождения, прежде всего, алкалоиды. Целебные свойства лекарственных растений и гомеопатических препаратов обусловлены наличием в их составе биологически активных веществ (БАВ), вызывающих терапевтический эффект. В растениях эти вещества содержатся в небольшом количестве, но оказывают выраженное влияние на клеточно-гуморальном уровне [3].

Вторая половина XX века ознаменовалась ростом реестра фитопрепаратов: от 30% в 70-е годы до 55% в 2000 году. Как отметили В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц (2014), в этом «проявляется интересная тенденция новейшей фармакологии — обращение к резервам фармакогнозии, науке о лекарственных растениях. Данные доказательной медицины подтверждают эффективность растительных и гомеопатических препаратов в лечении мастопатии и других гипертрофических дисплазий у женщин; в зависимости от клинической формы заболевания фитотерапия обеспечивает значимое улучшение или выздоровление 40–87% пациенток» [14].

В этой связи отметим исследования, посвященные лекарственному геме-

опатическому препарату Мастопол, созданному на основе биологических активных растительных компонентов *Thuja occidentalis* (туя), *Conium maculatum* (болиголов пятнистый) и *Hydrastis canadensis* (желтокорень канадский), а также *Calcium fluoratum* (флюорат кальция). Исходя из того, что основными составляющими препарата Мастопол являются эфирные масла (*Thuja occidentalis*), алкалоиды и флавоноиды (*Conium masculatum*, *Hydrastis canadensis*), логично предположить наличие широкого спектра положительных реакций при приеме данных биологически активных растительных компонентов. В частности, под действием алкалоидов происходит ингибирование деления клеток, что препятствует росту и развитию опухолей. Алкалоиды (от лат. *alcali* — щелочь) — это сложные азотсодержащие органические соединения основного характера растительного происхождения, играющие роль регуляторов и катализаторов физиологических процессов в живом организме. Алкалоиды проявляют спазмолитический, болеутоляющий, антигипертензивный эффект. Эфирные масла (смесь альдегидов, дитерпенов, катонов, лактонов, сульфидов, фенолов и др.) оказывают противовоспалительное, антисептическое действие; флавоноиды, имея широкий спектр влияния на организм, способствуют противовоспалительному процессу, изменению проницаемости и укреплению капилляров. Растительные компоненты, входящие в состав Мастопола, обладают и антиоксидантными свойствами, необходимыми для восстановления клеток путем изменения апоптоза, рецессии канцерогенного влияния экзо- и эндогенных факторов на молочную железу [10, 11]. С 2012 года были проведены ряд проспективных исследований, определивших положительное влияние Мастопола на состояние молочных желез у больных с диффузными и узловыми формами ДДМЖ, показаны возможности биологических активных растительных компонентов, входящих в препарат, в снижении риска РМЖ у женщин с высоким уровнем метаболитов эстрогенов [10]. В частности, в исследовании, проведенном В. Н. Прилепской и А. В. Лединой (2012) на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова (ФГБУ «НЦАГиП» Минздрава России), показано, что у 70% женщин, получающих Мастопол (30 женщин, средний возраст включенных 39,1 ± 0,1 года), наблюдалось ослабление признаков фиброзно-кистозной болезни ко второму месяцу лечения. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) после двух месяцев лечения у 60% женщин обнаружено уменьшение размеров кистозных образований (исходные размеры кист были не более 1,2 см в диаметре), наблюдался выраженный лечебный эффект в виде исчезновения масталгии [12]. Схожие данные имеются и в исследовании О. В. Чечулиной (2012). В частности, автором показано, что у 80% женщин, получающих Мастопол (30 женщин, средний возраст от 25 до 38 лет), наблюдалось ослабление признаков фиброзно-кистозной болезни к концу второго месяца лечения, которое проявлялось уменьшением плотности и напряжения ткани молочных желез. При приеме препарата у всех женщин отмечено снижение тревожности и беспокойства. По данным УЗИ после двух месяцев лечения у 60% и четырех месяцев у 80% женщин получено объективное подтверждение положительной динамики, выражающееся в уменьшении размеров кистозных образований [19]. Положительное влияние Мастопола на симметрию и плотность молочных желез, подтвержденное результатами УЗИ и радиотермометрии (РТМ), уменьшение масталгии были отмечены и в работе Ч. К. Мустафина (2013). Исследование проведено на базе Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования (ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России). Автором показан положительных эффект у больных от 66,7 до 90,0% на фоне терапии ДДМЖ Мастополом [8].

Интересные результаты, с точки зрения сонографических критериев, отмечены в работе Э. В. Матвеевой (2016). Исследователем впервые показано выраженное уменьшение толщины и общей плотности железистого слоя по данным эластометрии, уменьшение выраженности дуктэктазии, нормализация индекса сосудистого сопротивления молочных желез у больных на фоне приема биологических активных растительных составляющих, входящих в состав Мастопола. Более того, у пациенток с очаговой формой заболевания на фоне приема Мастопола получено снижение интенсивности кровотока в патологических локусах [7].

Безусловно инновационным прорывом в решении проблемы ДДМЖ явились исследования Л. С. Сотниковой и Е. В. Голубятниковой (2016), посвященные имуннологическим аспектам патологической пролиферации на основе оценки секреции лимфокинов. Авторами получены достоверные ($p < 0,05$) положительные результаты применения препарата Мастопол, нормализовавшего соотношения основных цитокинов, участвующих в молекулярной регуляции патологической клеточной пролиферации гормонозависимой ткани молочных желез. При этом также отмечено снижение плотности молочных желез на фоне приема препарата на основании показателей лучевой диагностики [16].

Патогенез процессов пролиферации и канцерогенеза в молочных железах при всем многообразии проводимых исследований до конца не ясен, однако все механизмы этих процессов многогранны и, безусловно, являются отдельными звеньями одной цепи. В этой связи полученные показатели повышенной секреции метаболитов эстрогенов как у больных с ДДМЖ, так и у больных с гинекологическим раком в сочетании с ДДМЖ, говорят о возможности коррекции генотоксичных фракций метаболитов на фоне приема Мастопола и вселяют надежду на возможное расширение арсенала лекарственной коррекции заболеваний молочных желез доброкачественного характера.

Анализ эффективности использования препарата Мастопол выявил стабилизацию «защитного» 2-OHE1 гидроксиметаболита на фоне достоверного снижения митогенного 16α-OHE1. Обращают на себя внимание и высокодостоверные различия в концентрации метаболитов 2α-OHE1 и 16α-OHE в показателях по обследуемым группам ($p < 0,0001$). Уровень снижения экскреции 16α-OHE1 гидроксиметаболита от 1,6 до 2,2 раза отмечен во всех исследованных группах [10].

Представления о молекулярных механизмах развития ДДМЖ в последнее время существенно дополнены

данными исследований, посвященных оценке роли перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиокислительной активности (АОА). Определена, в частности, роль растительных веществ в патогенетически обоснованной коррекции ПОЛ [17]. ПОЛ — непрерывный физиологический процесс, поддерживаемый на стационарном уровне благодаря сложной системе нейтрализации. Появление в клеточных мембранах высоких концентраций ПОЛ меняет их структуру, проницаемость и устойчивость липид-белковых комплексов, вызывает инактивацию ферментов, разрушение белков, а главное, изменение функциональной активности мембран [4]. Накопление продуктов пероксидации липидов и белков на фоне дисфункции АОС является важным патофизиологическим механизмом развития эндогенной интоксикации. Представленные результаты показателей ПОЛ у больных ДДМЖ обнаружили достоверные их превышения референтных значений. Показано, у больных ДДМЖ усилены процессы свободнорадикального окисления биомолекул, что косвенно свидетельствует об интенсивности пролиферативных процессов в ткани молочной железы. Однако после курсового лечения Мастополом констатирован выраженный рост антиоксидантной системы ($p < 0,001$) со снижением в 2,0–2,5 раза секреции ПОЛ [11].

Важным аспектом улучшения качества жизни женщин менопузального возраста и больных после тотальной гистероовариэктомии является возможность проведения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [6]. Однако часто одним из сдерживающих факторов является канцерофобия, опасения пациента и врача относительно риска рака молочной железы. Масталгия, появляющаяся на фоне МГТ, доставляет дискомфорт и повышает тревожность пациентов. В этой связи безусловным решением проблемы является назначение антипролиферативного и антиоксидантного препарата Мастопол у женщин, принимающих МГТ. Назначение по одной таблетке три раза в сутки в течение двух месяцев достоверно нивелирует болезненность в молочных железах, снижает уровень генотоксических фракций метаболитов эстрогенов [10].

Таким образом, перекрестные исследования свидетельствуют о многообразии патогенетических механизмов ДДМЖ и РМЖ. При этом, несмотря на то, что дисгормональная природа заболеваний молочных желез не вызывает сомнений, данные литературы о патогенезе различны. Учитывая неоднозначность факторов, ведущих к развитию заболеваний молочных желез, необходимы более глубокие исследования, раскрывающие причину их возникновения, позволяющие создать единую модель патогенетической терапии, позволяющей дать рекомендации практическому врачу по выбору рациональных медикаментозных комплексов. В этой связи проведение основанной на доказательной базе, эффективной, с минимальными побочными эффектами лекарственной терапии БАВ является одним из вариантов выбора, который можно предложить практическому врачу. К числу таких средств относится гомеопатический лекарственный препарат Мастопол. Приведенный обзор литературных источников демонстрирует возможность длительного как самостоятельного, так и комбинированного (в сочетании с другими этиопатогенетическими средствами) лечения ДДМЖ Мастополом. При этом для поиска оптимальных, прогностически благоприятных методов коррекции ДДМЖ целесообразно продолжить исследования в данном направлении в виде совместной работы гинекологов, онкологов, клинических фармакологов с созданием клинических протоколов терапии ДДМЖ.

Список литературы

1. *Андреева Е. Н., Рожкова Н. И., Соколова Д. А. Доброкачественные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. М.: Редакция журнала Status Praesens (клинические лекции).— 2016.*
2. *Бурчаков Д. И., Стенько А. Г., Талыбова А. М., Гилельс А. В. Гормональное здоровье кожи // Эффективная фармакотерапия.— 2016.— № 30.— С. 28–32.*
3. *Голдберг Е. Д. Растения в комплексной терапии опухолей.— Москва: Издательство РАМН.— 2008.— 232 с.*
4. *Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. С. и др. Интенсивность хемилюминесценции, состояние антиоксидантной системы и окислительная модификация белков плазмы крови при развитии рецидива рака яичников // Сиб. онкол. журн.— 2013.— № 4, (58).— С. 45–49.*
5. *Коновалова В. Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез / В. Н. Коновалова // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.— 2009.— № 6.— С. 6–12.*
6. *Кузнецова И. В. Сохранение костной ткани у женщин в пери- и постменопаузе: роль гормональной терапии // Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск.— 2016.— № 2, (27).— С. 30–36.*
7. *Матвеева Э. В. Ассиметрия, кровоток и флюорид кальция — взгляд диагноста на репродуктивную сферу // Эффективная фармакотерапия.—2016.— № 5 (43).— С. 14–21.*
8. *Мустафин Ч. К. Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста с симптомами выраженной масталгии // Лечащий врач.—2013.— № 3.— С. 97–100.*
9. *Ордиянц И. М., Карданова В.В, Павлова Е. А., Масленникова М. Н. К проблеме лечения доброкачественных дисплазий молочных желез в сочетании с миомой матки // Ульяновский медико-биологический журнал.— 2013.— № 3.— С. 94–100.*
10. *Покуль Л. В. Природные и растительные биологические компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.— 2014.— Т. 13, № 2.— С. 16–22.*
11. *Покуль Л. В., Чугунова Н. А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции // Доктор.РУ.— 2016.— № 3 (120).— С. 17–24.*
12. *Прилепская В. Н., Ледина А. В. Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии // Лечащий врач.— 2012.— № 11.— С. 31–34.*
13. *Радзинский В. Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии.— Москва: Эксмо.— 2008.— 320 с.*
14. *Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Масленникова М. Н., Павлова Е. А. Молочные железы и гинекологические заболевания: от общности патогенетических воззрений к практическим решениями // Репродуктивная эндокринология.— 2014.— № 2 (16).— С. 72–80.*
15. *Рожкова Н. И., Подзолкова Н. М., Овсянникова Т. В. О роли пролактина в генезе заболеваний молочных желез // Status prasens.— 2016.— № 4 (33).— С. 1–9.*
16. *Сотникова Л. С., Голубятникова Е. В. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез // Эффективная фармакотерапия.— 2016.— № 4 (31).— С. 12–21.*
17. *Сутурина Л. В., Попова Л. Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании растительного препарата мастодинон // Акушерство и гинекология. 2012. № 8/1. С. 56–59.*
18. *Филиппова О. С. Доброкачественные заболевания молочных желез.— Москва: МЕД-пресс-информ.— 2008.— 112 с.*
19. *Чечулина О. В. Заболевание молочных желез, как фактор нарушения репродуктивной функции женщин // Практическая медицина.— 2012.— № 9 (65).— С. 289–291.*
20. *Kundu J. K., Surh Y. J. Emerging avenues linking inflammation and cancer // Free Radic. Biol. Med.— 2012.— Vol. 52. № 9. P. 2013–2037.*
21. *Macciò A., Madeddu C., Gramignano G. et al. Correlation of body mass index and leptin with tumor size and stage of disease in hormone-dependent postmenopausal breast cancer: preliminary results and therapeutic implications // J. Mol. Med. (Berl.).— 2010.— Vol. 88, № 7.— P. 677–686.*


Мастопол®
Негормональный
лекарственный препарат
для лечения мастопатии
и мастодинии
✓ Быстро устраняет симптомы
масталгии
✓ Уменьшает размеры кистозных
образований
✓ Нормализует гормональный фон
www.mastopol.ru
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ