

Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки

Д.м.н. доцент Кулагина Н.В.

Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Медицинской академии
последипломного образования, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Проведенное обследование 112 пациенток миомой матки выявило высокую частоту сочетания гиперпластических процессов в матке и в молочных железах, обусловленную общностью патогенеза этих процессов. У 76,8% больных миомой матки обнаружены различные формы фиброзно-кистозной болезни, наиболее часто (у 54,7% женщин) отмечалась диффузная форма ФКБ с преобладанием фиброзного компонента. Оценена эффективность препарата «Индинол» в лечении ФКБ у больных миомой матки. У 63,4% больных отмечено купирование клинических симптомов мастодинии, у 33,7% женщин через год после начала терапии имела место положительная динамика рентгенологической картины по данным маммографии.

Результаты исследований последних лет показали высокую частоту патологических изменений в молочных железах при различных гинекологических заболеваниях. У 60-92% женщин гиперпластические процессы женских половых органов сочетаются с доброкачественными заболеваниями молочных желез [8, 9, 1, 2, 3]. Среди больных мастопатией встречаемость гинекологических заболеваний составляет 84,6% [7]. Это обусловлено единством патогенеза процессов, происходящих в органах мишенях: матке и молочных железах.

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

В настоящее время с целью 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 (а-ГнРГ). Общим патофизиологическим феноменом воздействия перечисленных препаратов является временное и обратимое угнетение функции яичников и в большинстве случаев наступление псевдоменопаузы, на фоне которой может наступать некоторый регресс опухоли и купирование клинических симптомов миомы. Однако,

несмотря на клинический эффект гормональной терапии, длительное её применение ограничено из-за риска развития побочных эффектов, обусловленных в том числе гипоестрогенией и, соответственно, повышением риска метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. Попытки предупреждения симптомов развивающейся гипоестрогении назначением препаратов для заместительной гормональной терапии сводят на нет достигнутый клинический эффект [11]. По мнению ряда авторов, применение гормональной терапии является необоснованным, так как в ответ на прекращение гормонального воздействия может наблюдаться экспансивный рост опухоли [6]. 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 гормонотерапии могут наблюдаться обострение болевого синдрома, пролиферация тканей молочных желез вплоть до развития узловых образований, возникновения кист и т.д. [10].

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

Целью нашего исследования явилось изучение состояния молочных желез у больных миомой матки, закономерностей сочетания опухоли матки с различными формами доброкачественных заболеваний молочных желез 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 – 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% больных – в позднем репродуктивном и 55,8% – в пременопаузальном.

При обследовании были использованы общепринятые методы: клиничко-anamnestический, ультразвуковое исследование молочных желез 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 миомой матки были обнаружены доброкачественные заболевания молочных желез.

При изучении состояния молочных желез у больных миомой матки были выявлены следующие патологические изменения, представленные в таблице 1.

В 47 (54,7%) из 86 наблюдений обнаружена диффузная кистозно-фиброзная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента с одинаковой частотой у женщин позднего репродуктивного (18 пациенток, или 54,5%) и пременопаузального возраста (29 женщин, или 60,4%) ($p>0,10$). Узловая форма фиброзного фиброаденоматоза отмечена у пяти (15,2%) больных позднего репродуктивного возраста (в других возрастных группах не встречалась) ($p=0,014$). Диффузный фиброзно-кистозный фиброаденоматоз с преобладанием железистого компонента (аденоз) выявлялся в 10 (11,6%) случаях: у двоих (40,0%) пациенток репродуктивного возраста и у восьми (24,2%) из 33 женщин – позднего репродуктивного возраста. Таким образом, эта форма фиброзно-кистозной болезни, (ФКБ) достоверно чаще отмечалась у больных до 44 лет ($p<0,001$). У семи (14,6%) пациенток пременопаузального возраста была диагностирована фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) с преобладанием кистозного компонента ($p<0,049$). Смешанная форма диффузного фиброзно-кистозного фиброаденоматоза выявлена у 10 (11,6%) из 86 пациенток. Восемь из них (16,7%) были пременопаузального возраста и двое (40,0%) – находились в репродуктивном периоде ($p<0,009$). Еще одна форма ФКБ – склерозирующий аденоз – была обнаружена у четырех из 48 пациенток (8,3%), находившихся в пременопаузальном периоде ($p>0,10$).

У троих (3,5%) пациенток обнаружена фиброаденома – у одной женщины (20,0%) репродуктивного возраста и у двоих (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.

Таблица 1

Частота встречаемости различных форм доброкачественных заболеваний молочных желез у больных миомой матки в разных возрастных группах

Заболевания молочных желез (n=86)	Возраст (годы)			p
	До 34 (n=5)	От 35 до 44 (n=33)	От 45 до 49 (n=48)	
Диф. ФКБ с фиброзным компонентом	-	18 (54,5%)	29 (60,4%)	$>0,10$
Узловая ФКБ «очаговый фиброз»	-	5 (15,2%)	-	$=0,014$
Диф. ФКБ с железистым компонентом	2 (40,0%)	8 (24,2%)	-	$<0,001$
Диф. ФКБ с				

кистозным компонентом	-	-	7 (14,6%)	=0,049
Диф. ФКБ смешанная форма	2 (40,0%)	-	8 (16,7%)	<0,009
Склерозирующий аденоз	-	-	4 (8,3%)	>0,10
Фиброаденома	1 (20,0%)	2 (6,1%)	-	>0,10

Основными клиническими проявлениями фиброзно-кистозной болезни у обследованных пациенток были: 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 больных (15,1%). Выделения были в виде молозива или серозные. Больные с фиброаденомой молочной железы жалоб не предъявляли.

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

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

Длительность существования миомы у обследованных пациенток. по данным анамнеза, составила у 43 женщин (50,0%) – до 3 лет; у 22 (25,6%) – от 4 до 5 лет и у 21 (24,4%) пациенток – более 5 лет.

У четырех (4,6%) из 86 больных миомой матки, сочетавшейся с патологией молочных желез, наблюдалось несколько симптомов опухолевого роста: быстрое увеличение размеров миомы, болевой синдром, нарушения функции смежных органов; у 18 (20,9%) женщин 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 было 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%) женщин выявлен пролиферативный эндометрий, у 12 (13,9%) – секреторный эндометрий, у 17 (19,8%) – обнаружена железистая или железисто-кистозная

гиперплазия, у 23 (26,7%) – полип эндометрия и у девяти (10,5%) – гипопластический или атрофичный эндометрий.

Репродуктивная функция обследованных женщин характеризовалась большим количеством 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 пациенток (34,8%) зарегистрированы проявления климактерического синдрома в легкой и средней форме.

Всем пациенткам проведено консервативное лечение препаратом «Индинол», содержащем высокоочищенный индол-3-карбинол, в дозе 400 мг в сутки в течение 12-16 недель.

Контроль эффективности проводимого консервативного лечения осуществляли при динамическом обследовании, включавшем клиническое обследование, ультразвуковое исследование молочных желез через каждые шесть месяцев в течение года, через 12 месяцев производилась рентгеновская маммография.

В результате проведенной негормональной терапии у подавляющего большинства пациенток был отмечен положительный клинический эффект через 3 месяца после начала приема Индинола. У 45 (63,4%) больных из 71, страдавших масталгией до лечения, исчез болевой синдром, прекратилось нагрубание молочных желез в предменструальном периоде ($p < 0,001$). У семи пациенток из 13 (53,8%) было отмечено прекращение выделений из сосков ($p > 0,10$) (таблица 2).

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

Таблица 2

Динамика клинической симптоматики заболеваний молочных желез до и после консервативного лечения (n=86)

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

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

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

Таблица 3

Динамика состояния молочных желез на фоне консервативной терапии (по данным рентгенологического обследования)

Формы ФКБ	Положительная динамика		Стабилизация процесса	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Диффузная ФКБ с преобладанием фиброзного компонента (n=47)	11	23,4	36	76,6
Узловая ФКБ с преобладанием фиброзного компонента (n=5)	1	20,0	4	80,0
Диффузная ФКБ с преобладанием железистого компонента (n=10)	3	30,0	7	70,0
Диффузная ФКБ с преобладанием кистозного компонента (n=7)	5	71,4	2	28,6
Смешанная форма диффузной ФКБ (n=10)	7	70,0	3	30,0
Склерозирующий аденоз (n=4)	1	25,0	3	75,0
Всего (n=83)	28	33,7	55	66,3

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

При контрольных динамических ультразвуковых исследованиях был отмечен регресс кист: уменьшение их количества и диаметра, а также их исчезновение; уменьшение диаметра протоков.

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

Ни в одном случае наблюдений не отмечено ухудшения состояния молочных желез. Также не было зарегистрировано осложнений и побочных эффектов при приеме Индинола.

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования показал, что патологические изменения молочных желез у больных миомой матки выявлялись в виде различных форм фиброзно-кистозной болезни и доброкачественных опухолей. Наиболее часто встречалась диффузная форма ФКБ с преобладанием фиброзного компонента – она отмечена более чем у половины больных (54,7%), при этом с одинаковой частотой она выявлена у пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возраста ($p>0,10$).

На фоне консервативной негормональной терапии миомы матки наблюдалась выраженная положительная динамика в течении различных форм доброкачественных заболеваний молочных желез. Терапия «Индинолом» оказались эффективной в лечении пациенток с различными формами фиброзно-кистозной болезни: отмечено купирование клинических симптомов мастодинии у 63,4% больных, уменьшение их выраженности у 22,5% пациенток, нормализация психоэмоционального состояния у 26,7% пациенток. 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 молочных желез на фоне лечения больных индол-3-карбинолом может быть, в частности, связано с тем, что около 15% людей, вследствие генетического полиморфизма, относятся к категории «не отвечающих», устойчивых к лечению этим препаратом [4].

При этом нами был отмечен выраженный терапевтический эффект в уменьшении клинической симптоматики миомы матки и уменьшении размеров миоматозных узлов [5].

Индинол, используемый нами для консервативного лечения ФКБ у пациенток с миомой матки, обладает выраженной антипролиферативной активностью. Индинол является антиэстрогеном, блокирует внутриклеточные пути передачи сигналов, поступающих от ростовых факторов и цитокинов, индуцирует апоптоз в опухолевых клетках [4].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали высокую частоту сочетания миомы матки и доброкачественных гиперпластических процессов в молочных железах, 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

1. Габуния М.С., Братин А.В., Олимпиева С.П. Факторы риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы на фоне гинекологических заболеваний //Маммология. – 1988. – № 2. – С. 21-26.
2. Иванова Т.Н. Нарушения репродуктивного здоровья женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 23 с.
3. Ильин А.Б. Оптимизация методов диагностики и лечения больных дисгормональными гиперплазиями молочных желез и миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 20 с.
4. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. – М., 2005. – 48 с.
5. Кулагина Н.В., Иовель Г.Г. Альтернативная восстановительная терапия при гиперпластических процессах в матке //Амбулаторная хирургия. – 2006. – №4 (24). – С. 53-56.
6. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). /Под ред. И.С.Сидоровой – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 256 с.
7. Ордянец И.М. Профилактика и лечение рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез /Материалы II международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». – СПб., 2005. – С. 56-58.
8. Свистунова М.Н. Дифференцированный подход к лечению доброкачественных заболеваний молочных желез у гинекологических больных /Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 473-474.

9. Тагиева Т.Т. Негормональные методы лечения доброкачественных заболеваний молочных желез //Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 184-189.
10. Тагиева Т.Т., Волобуев А.И. Применение мастодинона у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией // Гинекология. – 2000. – Т. 2. – №3. – С. 84-89.
11. Rintala S., Kujansuu E., Teisala K. et al. GnRH analogues and uterine leiomyomas. Effect of hormone replacement therapy //Gynecol. Obstet. Invest. – 1999. – Vol. 48. – P. 276-279.

КУЛАГИНА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

Контактный телефон:

+7-921-992-48-15

E-mail: dr.kulagina@mail.ru