

**Минздравсоцразвития России
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
и социального развития Российской Федерации**

МАСТОПАТИЯ НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ

**Научный редактор
доктор медицинских наук, профессор Л.С. Сотникова**

**Все права защищены. Никакая часть данного издания не может быть
воспроизведена без ссылки на авторов и разрешения ООО «Биолит»,
г. Томск, пр. Академический, 3, тел. 8(3822)49-29-71
<http://biolit.info> info@biolit.info**

**Томск
2011**

УДК 618.19
ББК 57.15
С674

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор *Л.А. Азаркова*
доктор медицинских наук, профессор *Е.В. Уткин*

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ:

Сотникова Лариса Степановна, д-р мед. наук, акушер-гинеколог, маммолог, врач высшей категории, профессор кафедры акушерства и гинекологии Сибирского государственного медицинского университета

Удут Елена Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патологической физиологии и экспериментальной медицины НИИ фармакологии СО РАМН

Насырова Регина Фаритовна, к. м. н., старший научный сотрудник отделения профилактической психиатрии НИИ психического здоровья СО РАМН

Федосова Лидия Николаевна, акушер-гинеколог

ЭльАкад Елена Викторовна, акушер-гинеколог

Тонких Ольга Сергеевна, к. м. н., рентгенолог

Драничникова Оксана Степановна, к. м. н., невролог

Агафонова Анна Владимировна, к. м. н., акушер-гинеколог

Оккель Юлия Владимировна, к. м. н., акушер-гинеколог

Голубятникова Екатерина Владимировна, акушер-гинеколог

Литвинович Мария Сергеевна, акушер-гинеколог

Никитин Андрей Николаевич, фитотерапевт

Мастопатия. Новые аспекты в лечении / науч. ред. Л.С. Сотниковой –
С674 Новосибирск: – ООО «Альфа Ресурс», 2011. – 148 с.: ил.
ISBN 978-5-905601-01-9

Монография посвящена вопросам этиопатогенеза, оптимизации диагностики и лечения фиброзно-кистозной болезни молочных желёз. В ней представлены результаты изучения состояния нейрогуморальной регуляции при различных формах диффузной мастопатии. Освящены современные вопросы диагностики при доброкачественной патологии молочных желёз. Впервые представлены результаты клинических исследований применения отечественных растительных субстанций производства компании «Биолит» (г. Томск): Токсидонт май, Семена лопуха, Венорм и геля Мамавит как средств для профилактики и комплексной терапии мастопатии.

Утверждена методической комиссией факультета повышения квалификации и постдипломной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России.

Для акушеров-гинекологов, онкологов, терапевтов, преподавателей и студентов медицинских институтов.

УДК 618.19

ББК 57.15

ISBN 978-5-905601-01-9

© Коллектив авторов, 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1. Доброкачественная дисгормональная дисплазия молочной железы. Актуальность проблемы на современном этапе	8
1.2. Современные аспекты этиопатогенеза доброкачественной дисплазии молочной железы	12
1.3. Роль гормональных нарушений в патогенезе доброкачественной дисплазии молочной железы	15
1.4. Современные методы диагностики доброкачественных изменений молочных желез	22
1.5. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе мастопатии	28
1.6. Нейроэндокринные механизмы формирования дисгормональных заболеваний молочных желез	33
1.7. Основные принципы терапии мастопатии	36
1.8. Перспективы в лечении мастопатии	46
Глава II. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ МАСТОПАТИ	49
2.1. Клинические и функциональные особенности течения доброкачественной дисплазии молочной железы	49
2.2. Особенности состояния гормонального статуса в зависимости от формы мастопатии	58
2.3. Метаболизм эстрогенов при доброкачественной дисплазии молочной железы	62
2.4. Особенности состояния вегетативной нервной системы в зависимости от формы мастопатии	65
2.5. Особенности состояния общего адаптационного синдрома при мастопатии	76
2.6. Клинико-реабилитационные аспекты психических нарушений при пролиферативной гинекологической патологии	84

Глава III. ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МАСТОПАТИИ	90
3.1. Клиническая эффективность применения «Токсидонт-май» в терапии мастопатии	90
3.2. Клиническая эффективность применения «Токсидонт-май» и геля «Мамавит» в терапии мастопатии	95
3.3. Клиническая эффективность применения «Венорм» в качестве вегетокорректора при мастопатии	101
3.4. Клиническая эффективность применения «Семена лопуха» в терапии мастопатии	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	120
ПРИЛОЖЕНИЕ	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134

ПРЕДИСЛОВИЕ

Тема предлагаемой читателям работы чрезвычайно актуальна на современном этапе не только в медицинском, но и в социальном плане. Среди патологии репродуктивной системы мастопатии занимают лидирующую позицию. Несомненно, что на современном этапе следует рассматривать мастопатию как фоновое заболевание для развития рака молочных желёз. Рак молочных желёз в настоящий момент занимает первое место в онкологической заболеваемости и смертности женщин в России.

С 2008 года выявление и лечение доброкачественной патологии молочных желёз входит в обязанности специалиста акушера-гинеколога (приказ № 623 от 24.09.2008 «О мерах по усовершенствованию акушерско-гинекологической помощи населению РФ», приказ № 808н от 2.10.2009 «Об утверждении оказания акушерско-гинекологической помощи»). Однако практическая реализация должного встречает определённые затруднения.

В данной работе представлены результаты исследований, выполненных в рамках межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» (Сибирский государственный медицинский университет, НИИ фармакологии СО РАМН, НИИ психического здоровья СО РАМН, Департамент Здравоохранения Томской области).

ВВЕДЕНИЕ

*Природа может научить всему,
нужно только правильно задавать ей вопросы.*

Парацельс

Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин на территории Российской Федерации. Статистика очевидна: на сегодняшний день почти каждая десятая женщина имеет риск в течение жизни заболеть раком молочной железы. У каждой второй имеется риск развития доброкачественной опухоли или фиброзно-кистозной мастопатии. Следует учесть такой немаловажный факт, что рак молочной железы занимает второе место среди причин смертности женщин (после сердечно-сосудистых заболеваний).

Прослеживается отчетливая тенденция роста, как заболеваемости, так и смертности. Ежегодное увеличение впервые диагностируемых случаев рака молочной железы увеличивается в среднем на 2 % (50 000 новых случаев в год). Ежегодная смертность от рака молочной железы – 23 000 случаев. В связи с этим проблема профилактики рака молочной железы стоит в ранге актуальных проблем здравоохранения.

Среди факторов риска рака молочной железы особое место занимает мастопатия, которая чаще всего развивается по причине гормональных нарушений в организме. По сути, мастопатия – это зеркало, отражающее общее состояние здоровья женщины. Ткани молочной железы чутко реагируют на так называемые гормональные качели, которые запускаются в организме женщины с началом полового созревания и останавливаются через некоторое время после менопаузы. «Качели» эти, в свою очередь, испытывают значительное влияние со стороны множества внешних и внутренних факторов риска.

В тактике лечения и профилактики мастопатий, рака молочной железы особое место отводится так называемым модификаторам биологических реакций – группе препаратов растительного происхождения, действие которых направлено как на опухолевые клетки, так и на регуляцию нейроэндокринной системы организма. Ассортимент

предлагаемых препаратов с комплексным действием на патогенетические механизмы мастопатии весьма ограничен, и поэтому становятся актуальными разработка и внедрение в медицинскую практику средств, обладающих регулирующим действием на нейроэндокринную систему, активностью в отношении опухолевых клеток и отвечающих критериям безопасности. В представленной работе отражены результаты исследований применения биологически активных добавок на основе растений производства компании ООО «Биолит» (г. Томск): **ТОКСИДОНТ-МАЙ** (экстракт корня лопуха), **СЕМЕНА ЛОПУХА** (капсулы), **ВЕНОРМ** (гранулы) и геля **МАМАВИТ** как средств для профилактики и комплексной терапии мастопатий.

Непосредственным успехом следует считать разработку и внедрение в клиническую практику лечения мастопатии комплекса растительных субстанций впервые именно российского производства.

Особую искреннюю благодарность за сотрудничество приносим академику РАЕН, доктору химических наук, профессору, генеральному директору ООО «Биолит» Валентине Николаевне Бурковой.

профессор Сотникова Л.С.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Доброкачественная дисгормональная дисплазия молочной железы

Актуальность проблемы на современном этапе

В последние годы в России отмечается возрастающий интерес к проблеме заболеваний молочных желез. Доброкачественные изменения молочных желез относятся к наиболее распространенным заболеваниям и включают различные по клиническим, морфологическим и этиологическим признакам процессы. Отличительной особенностью молочной железы является сложность четкой дифференцировки физиологических и патологических изменений. Это обусловлено тем, что нормальное строение молочной железы характеризуется большой вариабельностью в зависимости от возраста, состояния репродуктивной системы и периода менструального цикла, а также значительным увеличением назначения гормональных препаратов (контрацептивов, заместительной гормональной терапии, для лечения бесплодия, проведения вспомогательных репродуктивных технологий и др.), влияние которых на молочную железу окончательно не установлено и не всегда прогнозируемо.

По определению ВОЗ (Женева, 1984) мастопатия (доброкачественная дисплазия молочных желез) определяется как фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов. Все многообразие изменений в молочных железах в ответ на патологическое воздействие характеризуется неравномерным ростом эпителия и соединительной ткани, подавлению процессов физиологического роста и нарастанию преждевременных инволютивных процессов.

Мастопатии представляют собой группу гетерогенных заболеваний, имеющих сложную клиническую и гистологическую картину, что весьма затрудняет не только диагностику, но и терминологическое обозначение диффузных процессов. Наибольший удельный вес среди доброкачественных дисплазий молочных желез в репродуктивном возрасте составляет фиброзно-кистозная мастопатия. Если по

поводу классификации узловых образований значительных разногласий у специалистов не возникает, то в отношении диффузных форм имеются определенные сложности, не позволяющие ввести довольно широкий спектр изменений в жесткие классификационные рамки. В отечественной литературе в понятие мастопатия вкладываются все доброкачественные изменения молочных желез, а именно заболевания молочной железы вне беременности, объединяемые общим термином «мастопатия» или «дисгормональными дисплазиями». Данный термин, не отличающийся точностью, отражает в какой-то степени патогенез и отчасти морфологические изменения.

На сегодняшний день существует большое число классификаций доброкачественных дисплазий молочных желез, каждая из которых более или менее полно отражает прогрессивные и регрессивные изменения. Но ни одна, из доступных нам классификаций в полной мере не отражает многообразие морфологических изменений в тканях молочных желез.

В последние годы большее распространение вследствие простоты и удобства для постановки диагноза получила клинкорентгенологическая классификация мастопатии, созданная Н.И. Рожковой (1993).

КЛАССИФИКАЦИЯ (Рожкова Н.И., 1993)/

1. Диффузная мастопатия.

1.1. Диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз).

1.2. Диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента.

1.3. Диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента.

1.4. Смешанная форма диффузной мастопатии.

1.5. Склерозирующий аденоз.

2. Узловая мастопатия.

2.1. Фиброаденома (липوما, фибролипوما).

2.2. Солитарная киста.

В клинической практике такое деление легко позволяет выделить диффузные и узловые формы с помощью ультразвукового сканирования и маммографии. Выделение этих форм имеет принципиальное значение, т.к. определяет дальнейшую тактику ведения больных.

По международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10):

N60 – доброкачественная дисплазия молочной железы (включена: фиброзно-кистозная мастопатия).

N60.0 – солитарная киста молочной железы.

N60.1 – диффузная кистозная мастопатия (исключена: с пролиферацией эпителия).

N60.2 – фиброаденоз молочной железы (исключена: фиброаденома молочной железы).

N60.3 – фибросклероз молочной железы (кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия).

N60.4 – эктазия протоков молочной железы.

N60.8 – другие доброкачественные дисплазии молочной железы.

N60.9 – доброкачественная дисплазия молочной железы неуточненная.

В отечественной литературе наиболее употребляемым термином и самым частым диагнозом остается мастопатия, в это понятие вкладывают все доброкачественные изменения молочной железы. Разделение мастопатии на диффузную и узловую формы удобно для клиницистов, однако морфологически при доброкачественных дисплазиях различают две основные формы – непролиферативную и пролиферативную, в основу которых положена гистологическая классификация опухолей молочных желез ВОЗ (1969). Поэтому эта классификация большее значение имеет для онкологов-маммологов.

При непролиферативной форме участки фиброзной ткани сочетаются с кистозными полостями, при этом патологические изменения развиваются в пределах протоководольковой единицы, и кисты формируются при дилатации мелких протоков (дуктулей – альвеол). Кисты выстланы «эпителием выстилки» – атрофическим эпителием, или эпителием, подвергшимся апокринизации. Иногда процесс фиброзирования превалирует, и образуются опухолеподобные узлы, главным образом, за счёт увеличения бесклеточной гиалинизированной фиброзной ткани, окружающей атрофичные дольки и протоки – очаговый фиброз. При пролиферативной форме мастопатии выделяют эпителиальный, миоэпителиальный и фиброэпителиальный варианты пролиферации. Степень риска развития рака молочной железы возрастает с появлением и развитием кист и зависит от выра-

женности пролиферации протокового, внутريدолькового эпителия, а также «эпителия выстилки» кист.

Существует классификация, основанная на делении мастопатии по степени выраженности пролиферации.

I степень – фибронокистозная мастопатия без пролиферации;

II степень – фибронокистозная мастопатия с пролиферацией эпителия без атипии;

III степень – мастопатия с атипической пролиферацией эпителия.

Причём II и III степени относят к предопухолевым состояниям. По данным К. Prechtel и соавт., (1979), на долю мастопатии I степени приходится 70 %, II степени – 21 % и III степени – 5 % случаев. Существует мнение, что непролиферативная форма мастопатии может также играть определённую роль в канцерогенезе молочной железы. Ряд авторов описывают слизистую метаплазию эпителия кист и обращают особое внимание на этот вид метаплазии, как на фактор, повышающий степень риска развития рака. Риск малигнизации при непролиферативной форме составляет 0,86 %, при умеренной пролиферации – 2,34 %, при резко выраженной пролиферации – 31,4 %. По данным гистологических исследований операционного материала, рак молочной железы сочетается с дисгормональной дисплазией молочной железы в 46 % случаев.

Еще недавно мастопатия считалась болезнью женщин зрелого возраста. Сегодня, к сожалению, она существенно омолодилась и встречается даже у пятнадцатилетних. Известно, что пациентки с диагнозом «мастопатия» относятся к группе лиц с повышенной опасностью возникновения раковых заболеваний. Это особенно важно в связи с ростом за последние десятилетие показателей заболеваемости рака молочной железы в России, соответственно с 33,7 до 40,9 случаев на 100 000 населения.

По существующим статистическим данным диффузная мастопатия регистрируется у 20-60 % женщин, причем 60-80 % пациенток относятся к репродуктивному возрасту – 25-45 лет. По данным Т.Т. Тагиевой (2004), доброкачественные заболевания диагностируются у каждой 4-й женщины в возрасте до 30 лет и у 60 % в возрасте после 40 лет, при том, что половину всех клинических случаев составляют различные варианты диффузной дисгормональной дисплазии молоч-

ных желез. По данным ВОЗ, к концу столетия раком молочных желез ежегодно будут болеть около 750 тысяч женщин, что может являться главной причиной **смертности** женщин в **возрасте от 40 до 55 лет**. Результаты исследований последних лет доказана высокая частота патологических изменений в молочных железах при различных гинекологических заболеваниях. Было показано, что у 60-92 % женщин гиперпластические процессы женских половых органов сочетаются с диффузными доброкачественными заболеваниями молочных желез, что связано с единством патогенеза и морфологических процессов, происходящих в органах-мишенях: матка и молочные железы.

В связи с этим, очевидно, что в последние годы значительно возрос интерес к доброкачественным заболеваниям молочной железы. Снижение заболеваемости дисгормональной дисплазией молочных желез – это реальный путь к снижению частоты рака молочной железы, лидера онкологической заболеваемости и смертности женщин. На современном этапе ответственность за здоровьем молочных желез доверена акушерам-гинекологам. Понятно, что без знаний в области гинекологической эндокринологии выполнение конкретных задач нереально.

1.2. Современные аспекты этиопатогенеза доброкачественной дисплазии молочной железы

Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что данная патология может явиться промежуточной стадией в развитии злокачественного процесса. Поскольку доброкачественные заболевания и рак молочных желез имеют много общего в этиологических факторах и патогенетических механизмах, факторы риска развития дисгормональной патологии и рака молочных желез во многом идентичны.

Факторы риска развития рака молочных желез:

1. Наличие дисгормональной дисплазии молочных желез.
2. Семейный анамнез (РМЖ).
3. Первая беременность и роды в зрелом возрасте (30 лет и старше).
4. Раннее менархе (до 12 лет) и поздняя менопауза (после 51 года).
5. Эндокринные нарушения менструальной функции.

6. Стрессовые ситуации с нарушением нейро-эндокринной регуляции.

8. Продолжительный период кормления грудью (лактация более 1-2 лет).

9. Рождение крупных детей (масса тела 4000г и более).

10. Повышенная масса тела женщин (более 70 кг).

11. Отсутствие, короткий или очень длительный период вскармливания.

12. Патология щитовидной железы.

13. Первичное бесплодие.

14. Высокая заболеваемость злокачественными опухолями среди родственников по материнской линии.

15. Перенесенный послеродовой мастит, особенно леченный консервативно.

16. Травмы молочной железы.

Однако на сегодняшний день не выявлено ни одного специфического фактора риска развития этой патологии, поскольку мастопатия – мультифакторное заболевание, связанное как с генетическими факторами, так и с факторами окружающей среды.

Вопросы этиологии и патогенеза доброкачественной дисплазии МЖ широко обсуждаются. Одно несомненно, что это заболевание полиэтиологической природы. Главной причиной столь широкого распространения мастопатии в настоящее время, как и рака молочной железы, является изменение так называемого акушерского портрета женщины, а именно ранние менархе (до 12 лет); репродуктивный возраст возрос в 2 раза (до 40 лет); рожают и кормят 1-2 ребенка; поздняя менопауза (после 50 лет). Таким образом, современная женщина испытывает значительно более длительное воздействие эстрогенов, находится в состоянии хронической гиперэстрогении.

Причины дисгормональных расстройств условно можно разделить на основополагающие факторы, прямо или опосредованно влияющие на гормональный гомеостаз:

А. Факторы внешней среды:

1. Стрессовые ситуации:

а) психоэмоциональный стресс, возникший под влиянием различных ситуаций с участием третьих лиц, за исключением заболеваний нервной системы, психических расстройств;

б) стресс, причиненный физическими факторами, в том числе травмами, за исключением черепно-мозговых;

в) социально-экономические факторы (социальное положение, уровень материального благополучия, работа по специальности, семейное положение и т.д.).

2. Черепно-мозговые травмы, инфекции.

3. Интоксикации, отравления, связанные с действием окружающей среды (тяжелые металлы, радиоактивное воздействие, алкоголь, др.).

4. Диетические факторы (установлено влияние характера питания и диеты на метаболизм стероидных гормонов). Употребление продуктов питания, содержащих значительное количество жира, мясных, консервированных, соленых и копченых продуктов приводит к повышению уровня эстрогенов и потенциальному увеличению выработки канцерогенных веществ.

Б. Факторы внутренней среды:

1. Заболевания эндокринных органов, не связанные с установленным фактом черепно-мозговой травмы (дисфункция щитовидной железы, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет 1 и 2 типа, гиперпролактинемия и др.).

2. Факторы репродуктивного характера (количество беременностей, родов, аборт, возраст при беременности и родах, рождение крупного плода, длительность лактации, время появления менархе и наступления менопаузы и др.); воспалительные заболевания органов малого таза и другие гинекологические заболевания.

3. Патологические процессы в печени и желчных путях.

4. Наследственная (генетическая) предрасположенность.

5. Заболевания и состояния, приводящие к венозному полнокровию и застою вен, венозных коллекторов малого таза (гиподинамия, уровень сексуальной активности, заболевания вен нижних конечностей, системные нарушения венозного кровотока, состояния, сопровождающиеся нарушением перистальтики толстого кишечника и др.).

Многообразие причин мастопатии прямо или опосредованно приводит к дисбалансу половых гормонов в женском организме. Дисгормональная дисплазия молочной железы вызывает абсолютное или относительное преобладание эстрогенов – гиперэстрогения, избыточная выработка пролактина, недостаток тиреоидных гормонов,

нарушение работы факторов роста. В возникновении и развитии дисгормональных заболеваний молочных желез огромная роль отводится состоянию гипоталамо-гипофизарной системы. Нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов в гормонально-зависимых органах, в том числе и в тканях молочных желез, которые являются мишенью для стероидных гормонов яичников, пролактина, плацентарных гормонов и опосредованно гормонов других эндокринных желез организма. Многочисленными клиническими наблюдениями подтверждается, что доброкачественные заболевания молочных желез в 70 % случаев сочетаются с различными нарушениями в нейроэндокринной и репродуктивной системах.

1.3. Роль гормональных нарушений в патогенезе доброкачественной дисплазии молочной железы

Значительную роль в патогенезе развития доброкачественных дисгормональных заболеваний молочных желез играет нарушение соотношения между эстрогенами и прогестероном. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, способствует усилению активности фибробластов и пролиферации соединительной ткани молочной железы, в то время как прогестерон противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности. Наиболее важную роль в развитии МЖ играет эстрадиол. Его концентрация в соединительной ткани МЖ в 2-20 раз выше, чем в плазме крови. В настоящее время предполагаются три равноценных и не исключających друг друга механизма пролиферативного действия эстрогенов на молочную железу: эстрогены оказывают преимущественно пролиферативное влияние на процессы в молочной железе путем прямой стимуляции клеток или опосредованной – через экспрессию полипептидных факторов роста, действующих на эпителий молочной железы в качестве ауто- и паракринных стимуляторов пролиферации. Кроме того, стимуляция клеточного роста возможна путем отрицательной обратной связи, согласно которой эстрогены нивелируют эффекты ингибирующих факторов роста. Известно, что эстрадиол стимулирует дифференцировку и развитие эпителия протоков молочной же-

лезы, усиливает синтез ДНК и митотическую активность эпителия, а в более высоких концентрациях индуцирует формирование ацинуса, стимулирует васкуляризацию, повышает гидратацию соединительной ткани, вызывая гипертрофию стромы железы, что может привести к перегибу протока, образованию замкнутых участков и формированию кист. Под действием эстрогенов увеличивается количество электролитов (натрия) в клетке, которые захватывают воду, вызывая отек тканей и появление боли. На увеличение выработки эстрогенов влияет фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Влияние эстрогенов на клеточную пролиферацию может осуществляться опосредованно – через факторы роста. Стимулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток молочной железы и тормозят апоптоз следующие факторы роста и протоонкогены: эпидермальный фактор роста (ЭФР); инсулиноподобные факторы роста типов I и II (ИПФР-I и ИПФР-II); α -трансформирующий фактор роста (ТФР- α) и протоонкогены: c-fos, c-myc, c-jun. Стимулятором апоптоза и ингибитором роста эпителиальных клеток молочной железы является β -трансформирующий фактор роста (ТФР- β).

Прогестерон ограничивает влияние эстрогенов на ткань молочной железы. В зависимости от дозы и продолжительности воздействия прогестерон потенциально может: видоизменять ответ как нормальных, так и раковых клеток молочной железы на разных уровнях посредством стимуляции продукции 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые быстро окисляют эстрадиол в менее активный эстрон и затем, связывая последний, превращают его в неактивный эстрона сульфат; созревания и дифференцировки эпителия альвеол, который подвергается дальнейшему клеточному делению; down-регуляции эстрогенных рецепторов в эпителии молочных желез, что проявляется снижением пролиферации клеток, стимулированной эстрогенами; модуляции апоптоза клеток модулирования митогенных протоонкогенов, таких как c-myc и c-fos. Таким образом, наряду со снижением экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерон уменьшает локальный уровень активных эстрогенов, ограничивая тем самым стимуляцию пролиферации и тканей молочной железы. Так, он повышает экспрессию α -ТФР и ЭФР и снижает экспрессию β -ТФР и ИПФР-I. Указанные выше факторы преимущественно вырабатываются стромой молочной железы под воздействи-

ем прогестерона. Установлено, что ЭФР, α -ТФР и ИПФР-1 вызывают пролиферацию эпителия, в то время как р-ТФР ингибирует ее. ИПФР-1 потенцирует действие гонадотропинов, усиливая их стероидную активность. Повышенное содержание ИПФР-1: увеличивает чувствительность яичников к гонадотропинам; способствует чрезмерному росту фолликулов и повышенной продукции эстрогенов; стимулирует клеточную пролиферацию; тормозит функциональную дифференцировку; снижает уровень рецепторов к пролактину в эпителии молочных желез. Инсулиноподобный фактор роста служит регулятором роста и процесса дифференцировки эпителиальных клеток молочных желез.

После воздействия прогестерона эффекты факторов роста проявляются отсрочено, причем между самими факторами роста существуют взаимодействия, которые выражаются в изменении их экспрессии и связи с рецепторами. Разнонаправлено влияя на пролиферацию, индуцируемые прогестероном факторы роста, вероятно, обуславливают противоположные эффекты прогестерона на ткани. Отмечено, что избыточная экспрессия факторов роста может проявиться транзиторным возрастанием пролиферации с последующим ее ингибированием.

Неоднозначное действие прогестерона на ткани молочной железы также связано с его влиянием на α - и β -типы рецепторов прогестерона. Хотя оба типа рецепторов связываются с прогестероном, функциональная активность их различна. В то время как β -тип обеспечивает влияние прогестерона на клетку, α -тип – супрессирует его активность. В разных тканях-мишенях соотношение различных типов рецепторов прогестерона может определять чувствительность этих тканей к действию данного гормона. Установлено, что в норме соотношение этих двух типов рецепторов равное, однако, при развитии диспластических процессов в молочной железе в ее тканях начинает преобладать один тип рецепторов, обеспечивая тем самым чувствительность молочной железы к воздействию прогестерона, причем соотношение двух типов рецепторов варьирует у разных пациенток.

В неизменной ткани молочной железы количество рецепторов минимально. На фоне нарушения гормонального равновесия, у одних женщин изменения в молочных железах могут не выходить за рамки физиологической нормы, тогда как у других, при условии активации рецепторного аппарата, способны перейти в патологический процесс

с последующим развитием пролиферативных процессов. Жировая ткань молочной железы содержит гораздо меньше рецепторов и является в качестве депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Под влиянием ароматазы андрогены превращаются в эстрадиол и эстрон. Этот процесс с возрастом усиливается, что является одним из факторов увеличения риска развития заболеваний молочных желез.

Роль гиперэстрогении в формировании гормонально-зависимых заболеваний молочных желез подтверждается многими клиническими наблюдениями о наличии мастопатии у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями, ановуляторным бесплодием, миомой матки, эндометриозом, т.е. при патологии, для которой характерна гиперэстрогения. Известно, что у 97,8 % женщин репродуктивного возраста с нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями выявлена патологическая перестройка молочных желез. Отмечено, что у женщин с нерегулярным менструальным циклом преимущественно по типу олигоменореи поражение молочных желез отмечается в 64,5 %, причем гиперпластические процессы в молочных железах обнаруживаются в 2 раза чаще, чем в эндометрии. При гинекологических заболеваниях, сопровождающихся дисфункциональными маточными кровотечениями, сопутствующее поражение молочной железы обнаруживается в 57,6 % случаев. При вторичной аменорее патология молочных желез встречается у 43,6 % пациенток, среди пациенток с синдромом поликистозных яичников – в 25 % случаев.

Полученные данные позволили сформулировать концепцию о единстве патогенетических механизмов, приводящих к изменениям в молочных железах и гениталиях при различных формах нейроэндокринной патологии. Частота и выраженность патологических изменений молочных желез коррелирует с частотой и длительностью гинекологических заболеваний. Поэтому больные с дисфункцией яичников, гиперпластическими процессами эндометрия, хроническим аднекситом, генитальным эндометриозом и миомой матки составляют группу высокого риска по развитию заболеваний молочных желез.

В генезе развития патологии молочных желез среди гормонов передней доли гипофиза особое место занимает пролактин. Пролактин стимулирует обменные процессы в тканях молочных желез на протяжении всей жизни женщины. Совместно с эстрогенами и прогестероном контролирует не только формирование, но и функциональную

активность молочной железы, стимулируя лактацию. Повышенное содержание последнего в сыворотке крови является только маркером центральных, гипоталамо-гипофизарных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции, но избыток пролактина оказывает прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях.

Известно, что хроническая гиперпролактинемия нарушает циклическое выделение гонадотропинов, уменьшает частоту и амплитуду секреции лютеинизирующего гормона, ингибирует действие гонадотропинов на половые железы. При этом галакторея является частым, но не обязательным симптомом. Как уже указывалось, пролактин способен повышать содержание рецепторов эстрадиола в ткани молочной железы, а также оказывать прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах репродуктивной системы, реализующийся путем усиления синтеза эстрогенов в яичниках.

Таким образом, гиперпролактинемия как самостоятельный фактор и особенно в сочетании с гиперэстрогенией обуславливает высокий риск развития заболеваний молочных желез.

Накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о сочетании ФКМ с заболеваниями щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) играют важную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. Действие тиреоидных гормонов на молочную железу может реализоваться различными путями, непосредственно или через действие на рецепторы к другим гормонам, в частности пролактину. У 64 % пациенток с различными формами мастопатии выявлена патология щитовидной железы. Гипофункция щитовидной железы повышает риск возникновения мастопатии в 3,8 раза. Эмоциональные стрессы и заболевания нервной системы могут приводить к изменению функционального состояния щитовидной железы. Щитовидная железа существенно влияет на формирование и функционирование репродуктивной системы. На связь репродуктивной и тиреоидной систем указывает изменение активности щитовидной железы в критические периоды женщин: пубертатный период, беременность, лактация, климакс. Тиреотропин-релизинг-гормон является стимулятором секреции не только тиреотропного гормона (ТТГ), но и пролактина. Стрессовые

ситуации, заболевания иммунной системы, инфекции приводят к нарушению биосинтеза тиреоидных гормонов и, как следствие, к нарушению функции щитовидной железы.

Несомненно, важной причиной патологической гиперпролактинемии являются заболевания, сопровождающиеся нарушением функции гипоталамуса (инфекции, травмы), аденомы гипофиза (пролактиномы), эктопическая секреция гормона, гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, климактерический синдром, недостаточность надпочечников, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, опоясывающий лишай, внутриматочная контрацепция, воздействие токсических факторов, а также различные стрессовые ситуации, которые могут сопровождаться эпизодами гиперпролактинемии. Повышение уровня пролактина, кроме влияния на органы–мишени, приводит к изменению вегетативных реакций: мигреноподобные головные боли, отеки конечностей, боли и вздутие живота. В репродуктивный период андрогены в той или иной степени снижают интенсивность циклических изменений, создавая субстрат для формирования гормонозависимого патологического процесса. Следует отметить, что андрогены надпочечников способны оказывать влияние на гормоночувствительные ткани как путем периферической конверсии в эстрон, так и при контакте с соответствующими рецепторами. Роль надпочечниковых гормонов состоит в индукции рецепторов к пролактину и последующей активации роста эпителиальных клеток и протоков в синергизме с пролактином, который в свою очередь увеличивает концентрацию эстрогенных тканевых рецепторов в железе.

В возникновении дисгормональной патологии молочных желез опосредованную роль играют заболевания печени. Как известно, в печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов. Выявлено неблагоприятное действие избытка половых гормонов на функцию печени. Заболевания гепатобилиарного комплекса чаще всего инициируют развитие хронической гиперэстрогении вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени. Эти данные подтверждаются большой частотой гиперпластических процессов в молочных железах при заболеваниях печени.

Значительная роль в регуляции молочных желез отводится гормонам поджелудочной железы, в частности инсулину, который совместно с прогестероном, пролактином и кортикостероидами обуслови-

вает развитие протоков в молочных железах. Инсулин действует на МЖ опосредованно через инсулиноподобные факторы роста.

Имеются данные и о роли простагландинов в возникновении доброкачественной дисплазии МЖ. Под влиянием избытка простагландинов изменяется просвет сосудов железы, проницаемость сосудистой стенки, нарушаются гемодинамика и водно-солевой обмен, что приводит к тканевой гипоксии. Простагландины способствуют развитию симптомов масталгии – болей в молочных железах, особенно в предменструальные дни, вызывают отек тканей.

Таким образом, можно отметить, что основные биологические процессы в молочной железе протекают под воздействием различных гормональных факторов путем их непосредственного взаимодействия друг с другом через различные механизмы и нарушение сложных гипофизарно-тиреоидно-надпочечниково-яичниковых взаимоотношений изменяет чередование циклических процессов в женском организме. Поломка их приводит к возникновению заболеваний, морфологическим субстратом которых является пролиферация эпителия выводных протоков и железистых структур молочных желез.

С другой стороны, доказано наличие прямого и опосредованного влияния вегетативной нервной систем на гормональный статус и иммунную систему. Таким образом, изучение функционального состояния вегетативной нервной системы при дисплазии МЖ является актуальной проблемой.

Актуальным является изучение состояния иммунитета, в том числе, цитокинового профиля при диффузной дисгормональной дисплазии МЖ, так как известно, что цитокины являются ростовыми факторами, которые через гормочувствительные рецепторы регулируют процессы пролиферации и апоптоза. По мнению ряда авторов, одним из факторов влияния на инициацию и развитие гиперпластических процессов является снижение иммунного статуса организма, усугубляющееся, как правило, развитием сопутствующих инфекционных заболеваний, имеющих тенденцию к нарастанию. При этом организм поражается сразу несколькими инфекциями. Особенно это выражено среди лиц с теми или иными урогенитальными патологиями – носителями, так называемых СПИД-маркерных инфекций (хламидий, цитомегаловируса, ВПГ-1 и ВПГ-2, плазмид, токсоплазм, гарднерелл, трихомонад и др.).

Нервная, иммунная и эндокринная системы являются основными системами жизнедеятельности организма, обеспечивающими гомеостаз. Поэтому изучение состояния данных систем при доброкачественной дисгормональной дисплазии молочных желез весьма актуально и с позиций современного развития нейро-иммуно-эндокринологии. Несомненно, именно гормональная регуляция является ведущей в формировании доброкачественной дисплазии молочной железы. На современном этапе отсутствует комплексная оценка механизмов гормональной регуляции основных эндокринных систем при различных вариантах диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез.

1.4. Современные методы диагностики доброкачественных изменений молочных желез

Фиброзно-кистозная болезнь, являясь предопухолевым заболеванием, диагностируется у каждой четвертой женщины в возрасте до 30 лет и у 60 % женского населения после 40 лет. Значительная часть информации о характере и распространенности патологического процесса в молочной железе получается с использованием лучевых методов диагностики. Результаты инструментального осмотра в решающей мере определяют возможность проведения консервативной терапии и/или объем хирургического вмешательства.

Проблема диагностики доброкачественных заболеваний молочных желез связана с поиском идеальной методики. Хотелось бы обладать диагностическим приемом, позволяющим максимально рано, малоинвазивно, высокоинформативно, недорого и доступно поставить диагноз: фиброзно-кистозная болезнь и её форму. Это особенно важно для акушеров-гинекологов, обязанных вести пациенток с диффузными формами мастопатии. До настоящего времени, к сожалению, такая технология отсутствует, но комплексное применение различных методов позволяет значительно повысить качество диагностики. Вышесказанное приводит к необходимости поиска более эффективных методов диагностики как злокачественных, так и доброкачественных образований и изменений в структуре молочной железы.

Основными методами объективной оценки состояния молочных желез являются ультразвуковая и рентгеновская маммография, а их

сочетание позволяет распознавать патологические изменения молочных желез в 95-97 % случаев.

Ультразвуковое исследование имеет следующие преимущества: отсутствие лучевой нагрузки, достаточно высокая разрешающая способность при применении линейных датчиков с высоким разрешением, возможность неоднократного повторного исследования для наблюдения за динамикой процесса и оценки эффективности лечения, дешевизна метода. Всё это делает данный метод диагностики ведущим у женщин моложе 35 лет, с выраженным фиброгландулярным слоем, который ограничивает диагностические возможности рентгеновской маммографии. Чувствительность УЗИ в диагностике опухолей молочной железы варьирует по данным различных авторов, от 58 до 97,1 %, специфичность – от 65 до 97 %, а точность – от 78 до 94 %. Недостатками метода являются операторозависимость, субъективность оценки, сложность выявления микрокальцинатов, малая информативность при жировой инволюции молочных желез, которая характерна для женщин старше 40 лет, когда именно возрастает заболеваемость раком молочной железы.

Показания к УЗИ молочных желез:

- исследование МЖ у женщин в репродуктивном периоде (до 35 лет) при наличии жалоб;
- изучение локальных болезненных участков при мастопатии;
- уточнение характера образования, выявленного на РМ или пальпаторно;
- исследование образований, недоступных маммографии из-за их локализации (область субмаммарной складки, аксиллярная и подключичная зоны, ретромаммарное пространство);
- исследование кист с целью выявления внутрикистозных опухолевых разрастаний;
- динамическое наблюдение за опухолями в ходе консервативного лечения;
- пункционная биопсия под контролем УЗИ;
- исследование протезированных МЖ.

Эхографические симптомы диффузной мастопатии:

1. Симптом гиперплазии железистой ткани требует четких количественных нормативов. В репродуктивном периоде используют усредненную пороговую величину толщины интактной железистой

ткани – 15 мм. Этой толщины железистая ткань в условиях нормального полового развития достигает ранее достижения женщиной репродуктивного периода – уже в 13-летнем возрасте. Следует отметить, что этот показатель соотносится с общим объемом железы.

2. Эхографический симптом наличия участков (фибро) аденоматоза характеризуется гипоехогенными зонами неправильной формы без четких контуров и границ. Нередко это сочетается с нарушением общей эхоархитектоники органа и искажением УЗ-морфотипа.

3. Дуктэктазии – расширение протоков (галактофоров 1 и 2 порядков) более 2,5-3 мм в первую фазу цикла. Регистрация симптома дуктэктазии галактофоров 1 и 2 порядка осуществляется только за пределами зоны сосково-ареолярного комплекса.

4. Наличие множественных кист – наличие в структуре молочных желез округлых анэхогенных, аваскулярных с тонкой стенкой образований с четкими ровными наружными контурами.

5. Линейный фиброз – множественные линейные включения в железистой и жировой тканях, обусловленные утолщением волокнистых элементов. Степень выраженности фиброзных волокон отражает этапность процесса. Как правило, линейный фиброз является частным проявлением общего процесса фиброзирования соединительной ткани и поэтому сочетается с другими эхографическими симптомами фиброзных изменений.

6. Уплотнение стенок млечных протоков характеризуется появлением четких линейных контуров протоков, нередко визуально воспринимаемых как параллельно расположенные гиперэхогенные линейные сигналы, окаймляющие просвет протока.

7. Уплотнение междольковых (междолевых) перегородок – появление фиброзной капсулы вокруг жировых долек у молодых женщин и формирование плотных междолевых перегородок непосредственно в железистой ткани характеризует высокую степень склерозирования фиброгландулярного комплекса. Нередко появление фиброзной капсулы вокруг железистой дольки в сочетании с гиперплазией железистой ткани является признаком развития склерозирующего аденоза.

8. Симптом уплотнения связок Купера – перпендикулярные или косые по направлению к коже гиперэхогенные волокнистые структуры, расположенные в слое премаммарной клетчатки. Места их прикрепления к передней поверхности фиброгландулярного комплекса называ-

ются гребнями Дюрета. Отчетливая дифференцировка гребней Дюрета у женщин до 30 лет является еще одним эхографическим симптомом фиброзных изменений МЖ. Этот симптом является важным диагностическим признаком фиброзных изменений даже в условиях отсутствия на эхограммах уплотненных связок Купера. Нередко появление гребней Дюрета в молодом возрасте сочетается с другими признаками мастопатии даже на протяжении одного поля зрения при УЗ-сканировании.

В последние годы стало широко использоваться 3D УЗИ, хотя в нашей стране трехмерная сонография, в основном, применяется в акушерстве и гинекологии. Некоторыми иностранными авторами показаны более высокая чувствительность и специфичность данного метода по сравнению с 2D при обследовании молочных желез, однако другие исследователи не получили статистически достоверной разницы.

Основополагающим методом диагностики патологии молочных желез у женщин старше 35 лет является маммография, которая обеспечивает достаточно хорошую визуализацию ткани молочных желез, но основным её недостатком является низкая информативность исследования в связи с высокой плотностью ткани молочных желез у пациенток с ФКБ, высокая лучевая нагрузка, а также ограничение применения возрастными рамками. По приказу Министерства Здравоохранения РФ № 154 от 26.03.2006 г. всем женщинам старше 40 лет проведение рентгеновской маммографии является обязательным 1 раз в 2 года, женщинам старше 45 лет показано ежегодное рентгеновское маммографическое обследование. По данным литературы, многопроекционная маммография информативна в 92,6 % случаях, частота ложноположительных заключений составляет 4,9 %, а ложноотрицательных – 2,5 %. Наряду с неоспоримыми достоинствами рентгенмаммографии, такими как высокая информативность, визуализация непальпируемых образований в виде узла, скопления микрокальцинатов, локальной тяжистой перестройки структуры, возможность проведения объективного сравнительного анализа маммограмм, проведенных в динамике, существуют и недостатки: снижение информативности при плотном фоне молочных желез (это особенно важно в связи с тем, что за последние 10 лет существенно увеличилось количество молодых женщин, заболевших раком молочной железы, а также возросшее в последнее время применение гормональной заместительной терапии еще больше усложняет данную проблему), лучевая нагрузка, наличие

противопоказаний для обследования у женщин младше 35 лет. Важным является то, что при выявлении образований разного характера, чувствительность отличается. Так, для выявления рака она составляет 50-92 %, фиброаденом 52-84 %. Этот показатель возрастает с увеличением узлового образования. Многие авторы отмечают невысокую специфичность и точность метода (37-56 %) при проведении дифференциального диагноза между доброкачественным и злокачественным процессом, особенно на фоне фиброзно-кистозной болезни, когда резко возрастает толщина фиброгландулярного слоя, происходит его кистозная или фиброзная трансформация, результатом которой является повышение рентгеновской плотности ткани молочных желез.

В настоящее время, еще одним из ведущих методов диагностики патологии молочной железы у женщин молодого возраста становится магнитно-резонансная томография молочных желез. Преимуществами данного метода исследования являются: неинвазивность, высокая пространственная разрешающая способность, наивысший межтканевой контраст среди всех методов медицинской визуализации, отсутствие ионизирующего излучения и лучевой дозовой нагрузки, трёхмерность получаемого изображения, отсутствие цито-, гепато-, нефротоксического и других отрицательных эффектов от введения контрастных препаратов. Структурная томография позволяет получить комплексное представление о молочной железе, выявить в различных плоскостях зоны интереса. Анализ постконтрастных томограмм позволяет оценить контуры зоны интереса, гомогенность ее структуры. Динамическое контрастирование позволяет оценить тип усиления МР сигнала выявленным патологическим процессом (график постконтрастного усиления МР сигнала), который показывает с высокой диагностической точностью тип и специфику выявленных изменений. По данным различных авторов чувствительность метода в диагностике рака молочной железы, составляет до 98 %, специфичность до 99 %. Однако, необходимо отметить, что применение данного метода существенно ограничивает стоимость исследования, наличие необходимого для его проведения оборудования, время проведения исследования. Другие методы, такие как термография, компьютерная томография в настоящее время являются либо экспресс-методами, либо играют вспомогательную роль в диагностике диффузных доброкачественных заболеваний молочных желез.

Учитывая то, что патология молочных желез является гормонально-зависимым процессом, определение гормонального статуса является обязательным компонентом в комплексном обследовании женщин с заболеваниями молочных желез для правильного выбора лечебной тактики.

В первую очередь определяют уровень пролактина в крови, поскольку данные многочисленных исследований свидетельствуют о связи между повышенной секрецией пролактина и ростом числа заболеваний молочных желез. Пролактин способствует развитию лактоцитов, секреции молока, являясь основным гормоном, обеспечивающим лактацию. Имеются сообщения, что у большинства нелеченных больных с диффузной мастопатией содержание пролактина в крови находится на верхней границе нормы.

Важным является определение уровня эстрадиола (эстрогены вызывают пролиферацию протоков и соединительной ткани молочной железы) и прогестерона (вызывает железистую трансформацию альвеол) в сыворотке крови, а также гормонов щитовидной железы (ТТГ, свободный Т4), которые играют важную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. Определение уровня кортизола, который способствует образованию рецепторов пролактина в молочных железах и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином. Один из перспективных методов исследования иммуноферментный анализ количественного определения метаболитов эстрогенов – 2-гидроксиэстрона (2-ОНЕ) и 16 α -гидроксиэстрона (16 α -ОНЕ) в моче у небеременных женщин. Установлено, что при нормальном гормональном балансе в организме женщины концентрация метаболита 2-ОНЕ₁ превышает концентрацию 16 α -ОНЕ как минимум в 2 раза. Понижение данного соотношения рассматривается как фактор риска развития рака молочной железы.

Немаловажную роль играют и факторы роста. Использование лабораторных методов диагностики для раннего и своевременного выявления данной патологии является одной из актуальных задач современной медицины. Одной из таких методик может являться определение инсулиноподобного фактора роста-I (ИПФР-1) в сыворотке крови. Рядом исследований установлено, что ИПФР-1 вызывает пролиферацию эпителия. После воздействия прогестерона эффек-

ты факторов роста проявляются отсрочено, причем между самими факторами роста существуют взаимодействия, которые выражаются в изменении их экспрессии и связи с рецепторами. Разнонаправлено влияя на пролиферацию, индуцируемые прогестероном факторы роста, вероятно, обуславливают противоположные эффекты прогестерона на ткани. Отмечено, что избыточная экспрессия факторов роста может проявиться транзиторным возрастанием пролиферации с последующим ее ингибированием. В связи с этим исследование уровня инсулиноподобного фактора роста-I (ИПФР-1) в сыворотке крови у женщин с патологией молочных желез является актуальным и требует более детального изучения.

Поиск скрининговых тестов, позволяющих с определенной степенью достоверности судить о вероятности развития патологических процессов в молочных железах, в последние два десятилетия обогатился открытием опухолевых маркеров. Данные литературы свидетельствуют о повышенном уровне опухолевых маркеров в группах женщин с выраженными диффузными формами доброкачественной дисплазии МЖ. Определенные роли маркеров в прогнозировании возникновения патологии молочных желез более рационально проводить у пациенток, имеющих генетические или анамнестические факторы предрасположенности к злокачественному процессу или с пролиферативными формами мастопатии. По данным ряда авторов, такие онкомаркеры, как раково-эмбриональный антиген (РЭА), высокомолекулярные антигены СА 125 и СА 19-9, муциноподобный раково-ассоциированный антиген (МРА), BRCA1 и BRCA2 позволяют осуществлять мониторинг эффективности проводимого лечения.

На современном этапе научный и практический интерес представляет изучение особенностей гормональной регуляции и метаболизма эстрогенов при дисгормональной дисплазии молочных желез при различных формах. Актуальным является изучение состояния цитокинового профиля при дисгормональной дисплазии молочных желез, так как известно, что цитокины являются ростовыми факторами, которые через систему гормончувствительных рецепторов регулируют процессы пролиферации и апоптоза.

1.5. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе мастопатии

Одной из ведущих систем, обеспечивающих механизм саногенеза, является вегетативная нервная система (ВНС). От функционального состояния ВНС в значительной степени зависит уровень самочувствия человека.

Вегетативная нервная система – часть нервной системы, обеспечивающая деятельность внутренних органов, регуляцию сосудистого тонуса, иннервацию желез, трофическую иннервацию скелетной мускулатуры, рецепторов и самой нервной системы. Взаимодействуя с соматической нервной системой и эндокринной системой, она обеспечивает поддержание постоянства гомеостаза и адаптацию в меняющихся условиях внешней среды.

Вегетативная нервная система имеет центральный и периферический отделы. В центральном отделе различают надсегментарные (высшие) и сегментарные (низшие) вегетативные центры. Надсегментарные вегетативные центры сосредоточены в головном мозге – в коре головного мозга (преимущественно в лобных и теменных долях), гипоталамусе, обонятельном мозге, подкорковых структурах (полосатое тело), в стволе головного мозга (ретикулярная формация), мозжечке и др. Сегментарные вегетативные центры расположены и в головном, и в спинном мозге. Вегетативные центры головного мозга условно подразделяют на среднемозговые и бульбарные (вегетативные ядра глазодвигательного, лицевого, языко-глоточного и блуждающего нервов), а спинного мозга – на пояснично-грудинные и крестцовые (ядра боковых рогов сегментов $C_{VIII}-L_{III}$ и $S_{II}-S_{IV}$ соответственно).

Моторные центры иннервации гладкой мускулатуры внутренних органов и сосудов расположены в предцентральной и лобной областях. Здесь же находятся центры рецепции из внутренних органов и сосудов, центры потоотделения, нервной трофики, обмена веществ. В полосатом теле сосредоточены центры терморегуляции, слюно- и слезоотделения. Установлено участие мозжечка в регуляции таких вегетативных функций, как зрачковый рефлекс, трофика кожи. Ядра ретикулярной формации составляют надсегментарные центры жизненно важных функций – дыхательной, сосудодвигательной, сердечной деятельности, глотания и др.

Периферический отдел вегетативной нервной системы представлен нервами и узлами, расположенными экстрамурально либо интрамурально. Вегетативные узлы соединяются между собой нервами, образуя сплетения, например легочное, сердечное, брюшное аортальное сплетение. На основе функциональных различий в вегетативной нервной системе выделяют два отдела – симпатический и парасимпатический.

Вегетативной нервной системе принадлежит важная роль в жизнедеятельности организма. Во-первых, поддержание постоянства внутренней среды организма (гомеостаз), что позволяет человеку адаптироваться ко всем изменениям внешней среды. Вторым аспектом является обеспечение вегетативной нервной системой различных форм психической и физической деятельности. В период напряженной деятельности происходит существенная мобилизация энергетических ресурсов, кардиоваскулярной, дыхательной и других систем. Резко усиливаются катаболические процессы. В этой ситуации менее жесткие гомеостатические показатели далеко отклоняются от своего уровня в состоянии покоя. Осуществляется процесс, как бы противоположный удержанию гомеостатического равновесия, но необходимый для осуществления конкретных форм поведения, в том числе в экстремальных ситуациях. Расстройство вегетативного обеспечения деятельности (недостаточное или избыточное) нарушает поведение человека и обуславливает недостаточно оптимальную адаптацию.

Вегетативная нервная система весьма чувствительна к психической травме, отрицательным эмоциям, физическому и умственному переутомлению. Известно, что в эмоциональных реакциях принимают участие кора головного мозга, лимбическая система, гипоталамус, которые в свою очередь, воздействуют на вегетативную нервную систему с последующим нарушением функций симпатической и парасимпатической нервной систем, в результате чего изменяется секреторная функция эндокринных желез.

Больные с фиброзно-кистозной болезнью часто отмечают в анамнезе длительные стрессовые ситуации, как в семье, так и на работе. Конфликтные ситуации чаще всего бывают обусловлены неудовлетворенностью семейным положением, бытовыми конфликтами, взаимоотношениями в коллективе. Пациентки отмечают эмоциональную нестабильность, экстраверсию, частые депрессии, бессонницу, психические

травмы. Кроме того, болевые ощущения в молочных железах, дискомфорт, диффузное уплотнение тканей, выделения из сосков у многих пациенток вызывает чувство страха, канцерофобию, бессонницу. В результате этого в коре головного мозга образуется очаг возбуждения. Патологические импульсы, идущие из коры головного мозга, нарушают ритмичность выработки гипоталамусом рилизинг-факторов, следствием чего является изменение гормонального звена на уровне гипофиза. Нарушаются ритмические связи с симпатoadреналовой системой. Поскольку диэнцефально-гипофизарная область тесно связана с функциональной активностью надпочечников, щитовидной железы, яичников, то изменяется деятельность и этих эндокринных желез.

Недостаточная компетентность вегетативных центров ведёт к возникновению дисрегуляторных феноменов в виде снижения адаптации организма к экзогенным и эндогенным воздействиям, включая физиологический возрастной дисбаланс. В результате возникает дополнительный нагрузочный фактор на регуляторные центры. Мобилизация их деятельности в направлении формирующейся любой патологии ещё больше снижает возможность эффективно регулировать физиологические процессы. Регуляторный дисбаланс возрастает. Образуется порочный круг.

Известно, что одним из самых зависимых от состояния ВНС динамических параметров является частота сердечных сокращений. На продолжительность кардиоциклов влияют надсегментарные и сегментарные отделы ВНС. Внедрение современных технологий (метод оценки вариабельности ритма сердца при помощи аппарата ВНС-Микро) позволило существенно оптимизировать и дифференцировать получаемую информацию. С помощью данного метода есть возможность оценить функциональное состояние вегетативной нервной системы, состояния симпатического и парасимпатического отделов, оценить адаптационные резервы организма, а также уровень воздействия гуморальных факторов на состояние ВНС.

При исследовании вегетативной нервной системы важно определить ее функциональное состояние. Принципы исследования должны включать: исследование тонуса ВНС, вегетативной реактивности, вегетативного обеспечения деятельности. Вегетативный тонус и реактивность дают представление о гомеостатических возможностях организма, вегетативное обеспечение деятельности об адаптивных механизмах.

Исследование вегетативного тонуса. Под вегетативным тонусом понимаются характеристики состояния вегетативных показателей в период «относительного покоя», т.е. расслабленного бодрствования.

В методы исследования вегетативного тонуса входят: специальные опросники, таблицы, регистрирующие объективные вегетативные показатели, данные объективного исследования вегетативного статуса. Данные исследования позволяют выявить синдром вегетативной дисфункции.

Расчет вегетативного индекса Кердо (1957):

$$\text{ВИ} = (1 - \text{Д: ЧСС}) \times 100.$$

При полном вегетативном равновесии (эйтония) в сердечно-сосудистой системе $\text{ВИ} = 0$. Если коэффициент положительный, то преобладают симпатические влияния (симпатикотония); если цифровое значение коэффициента получают со знаком минус, то повышен парасимпатический тонус (парасимпатикотония).

Анализ variability ритма сердца. Variability межпульсовых интервалов ЭКГ является одним из наиболее важных маркеров активности ВНС. Ритм сердца находится под постоянным модулирующим влиянием нейрогуморальной системы, что приводит к колебаниям интервалов R-R. Основное модулирующее влияние на ритм сердца в норме оказывают парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы. Математический и графический методы анализа колебаний сердечного ритма называются исследованием variability ритма сердца. Исследование ВРС позволяет оценить общее (текущее) функциональное состояние и адаптационные резервы организма, дать характеристику симпатопарасимпатического баланса отделов ВНС и провести на этой основе стратификацию обследуемых по степени риска развития заболеваний, выработать рекомендации по проведению медикаментозной терапии с учетом фона нейрогуморальной регуляции, с последующим контролем и оценкой эффективности проводимой терапии.

Метод вариационной пульсометрии. Метод математической оценки variability ритма сердца, предложенный Р.М. Баевским. Позволяет оценить направленность вегетативного тонуса и характер симпатико-парасимпатических соотношений.

Исследование вегетативной реактивности. Вегетативные реакции, возникающие в ответ на внешние и внутренние раздражения,

характеризуют собой вегетативную реактивность. В методы исследования вегетативной реактивности входят: фармакологические пробы (введение раствора адреналина, инсулина, мезатона), физические (холодовая и тепловая пробы), воздействие на рефлекторные зоны (давление): глазосердечный рефлекс, синокаротидный. Данные пробы являются инвазивными, зачастую плохо переносятся пациентами, требуют затрат большого количества времени.

Исследование вегетативного обеспечения деятельности. В клинической физиологии методика исследования вегетативного обеспечения деятельности производится с помощью экспериментального моделирования деятельности: физической, проб положения, умственной и эмоциональной. Наиболее часто используемая из этих проб является ортоклиностатическая проба: переход из горизонтального положения в вертикальное и наоборот.

Таким образом, определенную роль в этиологии диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез отводят нарушением функционального состояния центральной нервной системы и ее вегетативного отдела. Учитывая тесную функциональную связь нервной и эндокринной систем, интерес представляет изучение состояния ВНС при диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез, что может внести вклад в проблему возможного прогнозирования течения фиброзно-кистозной болезни молочных желез при различных изменениях функционирования вегетативной нервной системы.

1.6. Нейроэндокринные механизмы формирования дисгормональных заболеваний молочных желез

Женская репродуктивная система, являясь наиболее трансформирующимся биологическим объектом, тонко реагирует на неблагоприятные внешние и внутренние факторы появлением новых адаптационных реакций, приобретающих при определенных условиях свойства патологического процесса. Усиление агрессивности среды обитания человека, необходимость приспособления к повышенным интеллектуальным и психологическим нагрузкам, гиподинамия, ухудшение экологической обстановки и связанная с этим интоксикация и аллергия на первый план выводят проблему нейроэндокринных нарушений в патогенезе заболеваний репродуктивной системы. При этом

наиболее частой причиной гипоталамической дисфункции считается именно психоэмоциональный стресс.

Морфологическим субстратом образования и проявления эмоций является лимбическая система, в которую входят древняя кора, старая кора переднего мозга, подкорковые ядра, переднее таламическое ядро. Наиболее выражены мощные связи лимбической системы и гипоталамуса, через который при проявлении эмоций подключаются вегетативная нервная система и гормональные механизмы. При психоэмоциональном стрессе нисходящие гипоталамические влияния не ограничиваются лишь одним из отделов вегетативной нервной системы. Через вегетативную нервную систему и гормоны стресса в проявления эмоций вовлекаются внутренние органы, функции которых меняются, изменяется также и метаболизм.

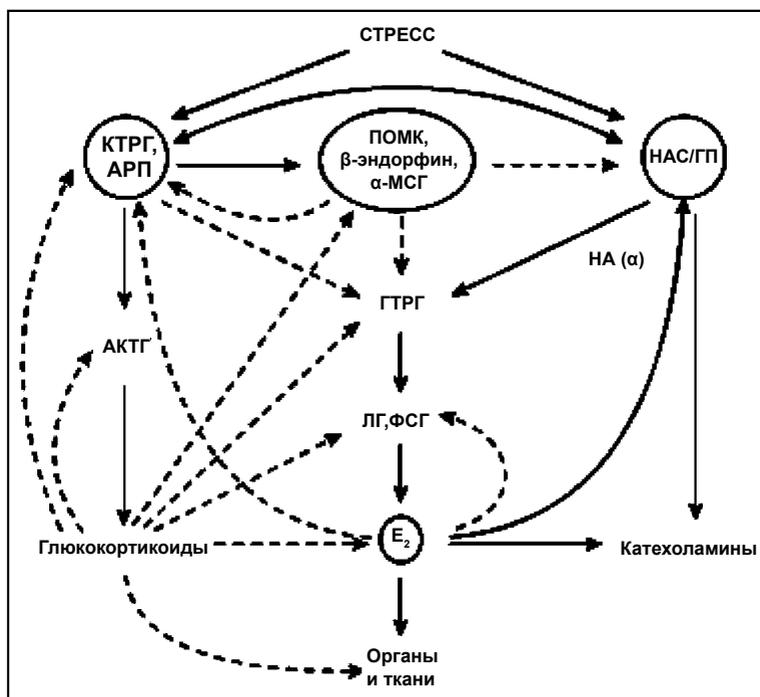


Рис. 1. Механизмы взаимодействия репродуктивной системы с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС) и норадренергической системой голубого пятна (НАС/ГП) при стрессе (по ДЖ.П. Крусос).

Нейроэндокринная система первой реагирует на экзо- и эндогенные воздействия, она же обеспечивает регуляцию репродуктивной функции. Это объясняет высокую степень зависимости репродуктивной системы от психических факторов. Уровни половых гормонов, в свою очередь, в определенной мере определяют состояние психики и поведения.

Лимбическая система, ответственная за формирование эмоций, объединяет в замкнутую нервную сеть миндалевидное тело, гиппокамп, неокортекс, средний мозг и гипоталамус. Следовательно, функция гипоталамуса неразрывно связана с активностью нейронов, входящих в лимбический круг, что свидетельствует об анатомической общности структур, ответственных как за эмоциональную сферу и стресс-реакцию, так и за репродуктивную функцию.

Нейроны гипоталамуса, секретирующие КТРГ, иннервируют расположенный здесь же, в гипоталамусе, центр регуляции половой системы, прямо подавляя его активность или действуя опосредованно, через проопиомеланокортиновые нейроны. Половую функцию угнетают глюкокортикоиды, вырабатываемые в коре надпочечников и действующие на уровне гипоталамуса, гипофиза, половых желез, других органов и тканей. Кортизол подавляет секрецию ГТРГ в гипоталамусе, лютеинизирующего гормона (ЛГ) в гипофизе и эстрадиола (E_2) в яичниках. При длительном хроническом стрессе происходит смещение расхода предшественников стероидных гормонов для синтеза глюкокортикоидов, что в итоге приводит к снижению синтеза яичниками половых гормонов, в частности к развитию недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла.

Взаимодействие системы, обеспечивающей реакцию организма на стресс, и репродуктивной системы у женщин:

1. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система:

– кортикотропин-релизинг-гормон подавляет секрецию гонадотропин-релизинг-гормона;

– β -эндорфин подавляет секрецию гонадотропин-релизинг-гормона;

– кортизол подавляет секрецию гонадотропин-релизинг-гормона;

– кортизол подавляет секрецию лютеинизирующего гормона;

– кортизол подавляет биосинтез эстрадиола и прогестерона;

– кортизол подавляет активность эстрадиола.

2. Норadrenergическая система голубого пятна:

– норадrenалин стимулирует секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона.

3. Репродуктивная система:

– эстрадиол стимулирует синтез кортикотропин-рилизинг-гормона;

– эстрадиол стимулирует секрецию кортизолсвязывающего глобулина;

– эстрадиол усиливает действие норадrenalина.

В большей части случаев для стресса характерно: функциональная гиперпролактинемия, гиперкортизолемиа, недостаточность лютеиновой фазы, что является основными моментами патогенеза дисгормональных заболеваний молочных желёз. Необходимо отметить, что обусловленные стрессом изменения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы сохраняются длительно после окончания воздействия стресс-фактора.

1.7. Основные принципы терапии мастопатии

История изучения мастопатии насчитывает более ста лет, тем не менее, до настоящего времени не существует общепринятой точки зрения на лечение этой патологии. Не разработана единая патогенетическая терапия, не существует клинических рекомендаций по выбору рациональных медикаментозных комплексов. Поэтому терапия должна быть индивидуальной в каждом конкретном случае.

Ведение пациенток с диффузной мастопатией должно быть прерогативой гинекологов (приказ № 808 МЗ РФ, 2009), а тесное сотрудничество последних с рентгенологами и онкологами станет залогом успешной профилактики рака молочной железы.

Следует отметить, что терапевтические мероприятия при диффузной форме мастопатии должны основываться на ряде принципиально важных положений.

Установление этиологических и патогенетических факторов, гормонально-метаболического статуса пациентки (лечение у гинеколога при наличии патологии репродуктивной системы с обязательным дополнительным консультированием у эндокринолога – пациенток с эндокринной патологией, у терапевта – если присутствует органиче-

ская патология пищеварительного тракта и печени, у психотерапевта или невролога – при центральном генезе мастопатии).

Лечение должно быть длительным и непрерывным. Окончание его возможно только при исчезновении субъективных жалоб больной и показателей объективных исследований (пальпация, УЗИ, маммография).

В комплексном лечении особое место должно отводиться решению социально бытовых и сексуальных конфликтных ситуаций.

Немедикаментозное лечение:

Нормализация половой и репродуктивной функции. Всем женщинам следует рекомендовать по возможности нормализовать половую жизнь; при рождении ребенка кормить грудью не менее года.

Коррекция диеты должна быть направлена на нормализацию функции печени, кишечника, устранение метаболического и гормонального дисбаланса.

Следует включать в рацион:

– продукты, содержащие растительную клетчатку (зелень, хлеб грубого помола,

– фрукты и овощи, богатые витаминами, бета-каротином и калием (плоды цитрусовых, шиповник, морковь, капуста, изюм, курага),

– рыбу, морепродукты, содержащие ненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды, йод),

– свести до минимума потребление соленых, консервированных, копченых продуктов.

Необходимо соблюдать рациональный режим физической активности, что способствует нормализации метаболизма, преодолению стрессовых ситуаций, улучшению психоэмоционального состояния.

Ограничение воздействия вредных физических факторов (избегать длительного пребывания на солнце, ограничивать посещение солярия).

Медикаментозная терапия фиброзно-кистозной болезни включает:

1. Гормональные препараты (гестагены, андрогены, комбинированные оральные контрацептивы).
2. Средства, влияющие на усиление или угнетение выработки гормонов (антиэстрогены, ингибиторы синтеза пролактина, агонисты ГнРГ).
3. Фитопрепараты (фитоэстрогены, фитодиуретики).

4. Средства, контролирующие обмен веществ (микроэлементы, препараты йода, витамины, диуретики, энзимы).
5. прочие лекарственные средства (нестероидные противовоспалительные препараты, седативные и психотропные средства, иммуномодуляторы).

При начальных стадиях мастопатии под наблюдением маммолога допустимо применение физиотерапевтических процедур (электрофорез с йодидом калия, новокаина, лазеротерапия, иглотерапия).

Витамины целесообразно назначать в связи с их способностью нормализовать метаболизм и гормональный гомеостаз организма, оказывать антиоксидантное действие, стабилизировать функции центральной и периферической нервной системы, укреплять иммунитет, улучшать функцию печени. Для лечения мастопатии наиболее часто применяют витамины А, С, Е и витамины группы В (особенно В6).

Витамин А (ретинол) активизирует превращение неактивных соединений андрогенов и гестагенов в активные, что способствует уменьшению реакции молочных желез на эстрадиол. Суточная потребность составляет 1,5 мг или 5000 МЕ, назначается в профилактических дозах – по 1 капсуле (5000 МЕ) или по 1-2 драже в день, длительность лечения – до 3 месяцев.

Витамин Е (токоферола ацетат) природный антиоксидант, участвует в важнейших процессах клеточного метаболизма, регулирует синтез белков и пролиферацию клеток. Назначают по 100 мг/сутки в течение 2 месяцев. Курс повторяют через 2 месяца.

Витамин В6 (пиридоксин) играет важную роль в обмене жиров и аминокислот, нормализует функции центральной и периферической нервной системы. Снижает уровень пролактина путем регуляции моноаминов. Применяют по 0,005 г 2 раза в сутки в течении 30 дней, курс повторяют через 3 месяца.

Витамин С (аскорбиновая кислота) участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, в синтезе стероидных гормонов, нормализует проницаемость капилляров. Назначают по 0.3 г 2 раза в день после еды в течение 20 дней, курс повторяют через 10 дней.

Нестероидные противовоспалительные средства могут назначаться в комплексном лечении мастопатии с целью торможения синтеза простагландинов, что имеет под собой патофизиологическое обоснование.

вание. Назначаются с 16-25 день менструального цикла в течение 3 месяцев следующие препараты: напроксен, ибупрофен, индометацин.

Гепатопротекторы – способствуют нормализации метаболических процессов и структурно-функциональной целостности клеточных мембран гепатоцитов. Как следствие, происходит активизация обмена половых стероидных гормонов. При мастопатии обычно применяются препараты растительного происхождения: из расторопши пятнистой-легалон, силибин (карсил), силимарин или комплексные фитопрепараты – лив-52, валилив, гепабене, гепатофальк-планта. Лечение проводят курсами по 3 месяца.

Психотропные препараты используются в комплексном лечении дисгормональных дисплазий при наличии нейрогенных факторов в этиологии. Как правило, применяются средства растительного происхождения: настойка валерианы, настойка пустырника, экстракт пассифлоры и комбинированные растительные препараты – корвалол, валокордин, ново-пассит, микстура Кватера. При наличии стресса, неглубокой депрессии, эмоциональной напряженности, тревоги назначают препараты из группы транквилизаторов, предпочтение отдают «дневным» транквилизаторам, не вызывающим сонливости, – триоксазин, эуноктин.

Фитотерапевтические средства. Наиболее эффективны у молодых женщин при диффузной кистозной мастопатии. Целесообразно использовать сборы трав, обладающих противовоспалительными, болеутоляющими, седативными, иммуностимулирующими, гепатопротекторными и спазмолитическими свойствами. Применяют корень валерианы, пустырник, шиповник, кукурузные рыльца, череду, бессмертник. При нагрубании и болях в молочной железе во второй фазе цикла целесообразно применение мочегонных средств – березовые почки, лист брусники.

Определенное место среди фитотерапевтических средств занимают фитоэстрогены. Типичные фитоэстрогены (лигнан и изофлавоны) в большом количестве присутствуют в сое, проросших зернах пшеницы, семенах и ягодах, красном клевере, цимицифуге, вечерней примуле и других растениях. Эти вещества обладают потенциальной противораковой биологической активностью, с доказанной эффективностью применяются у пациенток с начальными формами мастопатии, особенно на фоне выраженной масталгии.

Мастодинон – комбинированный растительный препарат. В терапии мастопатии с успехом применяется около 40 лет. Основное действующее начало *Agnus castus* – прутняк, или монаший перец. Обладает выраженным дофаминергическим действием, подавляет выделение пролактина, устраняет неполноценность желтого тела яичников и дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном, способствует нормализации менструальной функции, восстанавливает овуляцию. Реализация этих механизмов приводит к быстрому и стойкому устранению предменструальных болей в молочной железе, снижению объема молочивных выделений из сосков и последующему их исчезновению. Кроме того, препарат позитивно влияет на эмоциональный компонент предменструального синдрома: снижает чувство волнения, раздражительность, мигрень. По данным различных авторов эффективность «Мастодинона» в лечении различных форм фиброзно-кистозной мастопатии составила 80 %. Препарат применяют по 30 капель или по 1 таблетке 2 раза в день не менее 3 месяцев без перерыва. При галакторее мастодинон необходимо принимать до 3 раз в день в течение 6 месяцев.

Циклодинон представляет собой монопрепарат из экстракта плодов прутняка без добавления других компонентов. Механизм действия сходен с мастодиноном, но эффективность применения выше. Прием ежедневный по 40 капель или 1 таблетке 1 раз в день 2-3 месяца.

Для лечения легких и умеренно выраженных депрессивных расстройств, сопровождающихся чувством страха, нервным беспокойством, возбуждением у женщин с мастопатией и ПМС применяется препарат «Гелариум», основой препарата является экстракт зверобоя. Клиническая эффективность заключается в повышении настроения, нормализации работоспособности, повышении психической и эмоциональной устойчивости, нормализации сна, аппетита. Седативное действие отсутствует. Препарат применяется по 1 драже 3 раза в день, курс лечения не менее 3-6 недель.

Кламин – нутрицевтик (БАД), вырабатывается из липидной фракции бурой морской водоросли ламинарии, также содержит каротин, комплекс микро и макроэлементов, среди которых йод, калий, кальций, бром, фосфор и др. Кламин обладает онкопрофилактическим действием, нормализует липидный обмен, обладает иммуностимули-

рующими и гепатопротекторными свойствами. Способствует снижению болевого синдрома, пролиферативной активности железистых структур, рассасыванию кист. Назначают по 1-2 таблетки 2-3 раза в день, в течение 2-3 месяцев.

Мамоклам – лекарственный препарат, представляющий из себя липидный комплекс, получаемый из ламинарии. Состоит из липидов, главным образом эйкозопентаеновая, арахидоновая кислоты, минералов, в том числе йод, производные хлорофилла, с этими веществами и связан механизм действия мамоклама. Йод оказывает действие при гипофункции щитовидной железы, часто имеющей место у пациенток с мастопатией. Йод стимулирует выделение гипофизом ЛГ, способствуя овуляции при ановуляторных циклах, также йод угнетает эстрогенообразовательную функцию яичников. ПНЖК омега-3 через вмешательство в синтез простагландинов нормализуют баланс половых стероидов. Хлорофилл обладает антиоксидантным, антимуtagenным и антиканцерогенным действием. Мамоклам применяется в дозировке 1-2 таблетки, 2-3 раза в день, в течение 1-3 месяцев.

Индинол – БАД, содержит высокоочищенный индинол-3-карбинол. Позиционируется как средство с противоопухолевыми и противовирусными свойствами, обладающими выраженной антиэстрогенной активностью, нормализующее метаболизм эстрадиола и ингибирующее образование эстрогеновых рецепторов, уменьшая их количество на тканях мишенях. Оказывает положительное влияние при ПМС и масталгиях. Препарат назначается по 2 капсулы 2 раза в день, в течение 3-6 месяцев.

Энзимотерапия: Препарат Вобэнзим, благодаря действию ферментов, входящих в его состав, на проницаемость капиллярной стенки исчезает отек окружающей стромы. Кроме того нормализуется активность макрофагального звена, модулируется уровень цитокинов, снижается содержание патологических иммунных комплексов, препарат положительно влияет на активность комплемента и молекул адгезии. Содержащийся в препарате рутозид снижает проницаемость сосудистой стенки и тем самым способствует уменьшению отека. Вобэнзим назначают по 5-7 драже 2-3 раза в день.

Гормональная терапия

Из гормональных средств в лечении фиброзно-кистозной мастопатии используются:

антиэстрогены (тамоксифен, торимефен);
ингибиторы синтеза пролактина (бромокриптин, каберголин и др.);
производные тестостерона (даназол);
препараты прогестерона (дюфастон, утрожестан, прожестожель и др.);
комбинированные гормональные контрацептивы.

Перед назначением гормональной терапии пациентка должна пройти обследование на гормональную насыщенность организма, с последующим контролем во время лечения.

Гестагены подавляют гонадотропную функцию гипофиза, обладает антиэстрогенным воздействием, уменьшая стимулирующее пролиферацию влияние эстрогенов на ткани молочной железы. Особенно показаны гестагены пациенткам с установленной недостаточностью лютеиновой фазы и вызванной этим относительной гиперэстрогенией, ановуляторными кровотечениями, миомой матки. Лечение препаратами гестагенового ряда устраняет боль и напряженность молочных желез, а также способствует уменьшению или полному исчезновению узловых образований.

Прогестерон – гормон желтого тела. Для лечения мастопатии рекомендуется: по 1 мл. 1 % масляного раствора в/м 1 раз в день с 16-25 дни цикла, в течение 3 циклов.

Утрожестан – натуральный микронизированный прогестерон 100 мг в капсуле. Суточная доза составляет 200-300 мг в 2 приема в течение 10 дней.

Положительным свойством препаратов естественного прогестерона является мягкий седативный эффект и антиальдостероновая активность, что способствует увеличению диуреза и экскреции натрия с мочой.

Прегнин – синтетический аналог прогестерона (этистерон). Действует аналогично прогестерону, но в 5-6 раз менее активный. Назначается по 0.01 г 2-3 раза в день под язык, в течение 7 дней во вторую фазу цикла.

Норколут – производное прогестерона (норэтистерон). По 1 таблетке в день с 16-25 дни цикла в течение 6 месяцев.

Дюфастон – аналог натурального прогестерона. Не обладает андрогенным и кортикоидными побочными эффектами. Принимается по 1 таблетке (10 мг.) 2 раза в сутки с 16-25 дни цикла, в течение 5-6 циклов.

Депо-провера – производное прогестерона. Механизм действия сходен с гестагеновым компонентом оральных контрацептивов. Препарат вводится внутримышечно с трехмесячным интервалом. Препарат не оказывает отрицательного влияния на нормальную ткань молочных желез и матки, в то же время обладает лечебным эффектом при гиперпластических процессах в них. Под влиянием гестагенного компонента в гиперплазированном эпителии последовательно происходит не только торможение пролиферативной активности, но и развитие децидуалоподобной трансформации эпителия, а также атрофические изменения эпителия желез и стромы.

Препараты прогестерона для местного применения. Адсорбция прогестерона при его трансдермальном применении составляет около 10 %, что клинически значимо и позволяет обеспечить его высокую концентрацию в тканях молочной железы без поступления в системный кровоток. Прожестожель 1 % гель, является гормоном желтого тела, при нанесении на кожу не всасывается в кровоток молочной железы, достигает органа-мишени без метаболизма в печени. В тканях молочной железы прогестерон уменьшает проницаемость капилляров и интенсивность циклического отека соединительнотканной стромы, предотвращает пролиферацию и митотическую активность эпителия протоков. Одну дозу (2,5 г) геля наносят на кожу каждой молочной железы до полного впитывания 2 раза в сутки во второй фазе цикла, в дни менструации. Курс лечения 3-6 месяцев. Препарат положительно влияет на болевой синдром, уменьшает напряжение молочных желез уже к концу первого месяца терапии.

Комбинированные оральные контрацептивы назначаются с целью блокады овуляции и исключения циклических колебаний уровня половых гормонов, кроме того, доказано непосредственное угнетающее действие гормональных контрацептивов на функцию яичников – секреция эстрогенов снижается практически в 2 раза. Эффект прогестеронов, входящих в состав КОК – прямое антипролиферативное влияние на эпителиоциты молочной железы и подавление синтеза эстрогеновых рецепторов. Наибольшее распространение получили современные монофазные комбинированные низкодозированные оральные контрацептивы с относительно высоким содержанием гестагенного компонента.

Гестагены, входящие в состав КОК, оказывают не только прогестагенное действие, взаимодействуя с рецепторами прогестерона, но могут давать и другие эффекты. Некоторые гестагены (гестоден, дросперинон) могут взаимодействовать с рецепторами альдостерона, препятствуя задержке жидкости в организме, что положительно сказывается при нагрубании и боли в молочных железах. Также установлено, что гестоден и дезогестрел угнетают эстроген-индуцированную пролиферативную активность клеток рака молочной железы, а левоноргестрел снижает уровень циркулирующего инсулиноподобного фактора роста-1.

Учитывая то, что мастопатия в большом проценте сочетается с гинекологическими заболеваниями, важное значение имеет положительное влияние КОК на органы репродуктивной системы, а именно: снижение риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза, гиперпластических процессов (миома матки, генитальный эндометриоз, гиперпластические процессы в эндометрии).

Пекаревым О.Г. и соавт. (2010) изучалась пролонгированная схема применения КОК (63/7) при фиброзно-кистозной мастопатии. Использовался КОК, содержащий дозу эстрогенового компонента 20 мкг. Были сделаны выводы, что в 90 % случаев удалось добиться клинического улучшения состояния, уменьшения степени выраженности мастопатии.

Влияние гормональной контрацепции на риск последующего развития рака молочной железы: установлено, что риск развития рака молочной железы у женщин во время использования гормональных контрацептивов не отличается от общепопуляционного, а в ряде исследований отмечается даже снижение риска развития рака молочной железы, при лечении доброкачественных заболеваний молочных желез производными 19-норстероидов.

Сочетание эстрогенов и прогестинов. Эстрогены обладают стимулирующим пролиферацию действием, поэтому изолированно не назначаются, но при физиологическом сочетании с прогестинами они используются для лечения пролиферативных дисплазий, сочетающихся с гипогормональным синдромом (недостаточностью обеих фаз цикла). Можно применять следующие схемы: на 20-21-22 дни цикла вводится в/м 1 мл 0,1 % раствора эстрадиол-дипропионата вместе с 3 мл 1 % раствора прогестерона.

Антиэстрогенные препараты конкурентно блокируют эстрогеновые рецепторы в тканях – мишенях, в том числе гипофиза и молочной железы, не позволяя эстрогенам связываться с клеточными рецепторами и тем самым снижая их биологическую активность. Препараты используются у пациенток с повышенным эстрогенным фоном для лечения пролиферативных и непролиферативных форм диффузной мастопатии.

Тамоксифен – антиэстрогенный препарат нестероидной структуры. Назначается по 10 мг в день в течение 2-3 месяцев непрерывно. Назначение тамоксифена для лечения мастопатии нельзя считать методом выбора, так как имеется риск развития осложнений, как на фоне приема препарата, так и после его отмены. Также после отмены антиэстрогенов возможен rebound-эффект гиперпластических процессов в молочной железе (связан с резкой гиперсекрецией гонадотропинов и усилением стероидогенеза в яичниках).

Торемифен – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, антиэстрогеновый препарат II поколения, лишен побочных эффектов тамоксифена. Препарат назначается для лечения тяжелой масталгии, однако такой тактики ведения придерживаются в основном американские специалисты, назначая данный препарат пациенткам, страдающим тяжелой масталгией из группы высокого риска рака молочной железы. Для лечения мастопатии рекомендуется принимать 20 мг с 5-25 дни цикла, в течение 3-6 месяцев.

Агонисты ГнРГ (диферелин, золадекс, бусерелин) вызывают временную обратимую менопаузу. Лечение способствует торможению овуляции и функции яичников, развитию гипогонадотропной аменореи и обратному развитию симптомов мастопатии. Первый курс лечения обычно назначается в течение 3 месяцев.

Агонисты дофамина (бромокриптин, каберголин, парлодел, достинекс) назначаются при циклической гиперпролактинэмии. Достинекс является современным стимулятором центральных и периферических допаминовых рецепторов, уменьшает секрецию пролактина, соматотропного гормона, не влияя на нормальные уровни других гормонов гипофиза. Применение ингибиторов секреции пролактина обосновано у пациенток с галактореей, лабораторно доказанной гиперпролактинемией и повышенным содержанием тиротропин-рилизинг гормона. Препарат способствует нормализации менстру-

альной функции, уменьшает размеры и количество кист в молочной железе (за счет устранения дисбаланса между прогестероном и эстрогенами в молочной железе). Назначаются курсом от 1 месяца до в течение 3-6 циклов.

Производные тестостерона. Даназол относится к синтетическим производным эгестерона. Обладает выраженным обратимым антигонадотропным действием. Подавляет продукцию гипофизом ЛГ и ФСГ, оказывает прямое действие на стероидогенез в яичниках. Применяется для лечения фиброзно-кистозной мастопатии в сочетании с генитальным эндометриозом, гиперплазией эндометрия. Способствует частичному или полному исчезновению узловых образований в молочных железах, полному купированию болевого синдрома. Назначается по 200-300 мг в сутки в течение 3 месяцев. Возможны побочные эффекты, как андрогенные (себорея, гирсутизм, понижение тембра голоса, так и эстрогенные приливы).

Тиреоидные гормоны. При повышении уровня тиреотропного гормона и гиперпролактинемии показано лечение тиреоидными гормонами, по 25-50 мг в сутки в течение 3-6 месяцев, с постоянным контролем уровня ТТГ. Ряд авторов в лечении диффузной мастопатии предлагают использовать терапию тиреоидными гормонами в максимально переносимых дозах.

В настоящее время в клинических руководствах отсутствуют рекомендации по применению при заболеваниях молочных желез препаратов для коррекции вегетативной дисфункции. На современном этапе считают перспективным изучение в качестве вегетокорректоров средств растительного происхождения, обладающих низкой токсичностью, слабой выраженностью или полным отсутствием побочных эффектов, возможностью длительного применения.

1.8. Перспективы в лечении мастопатии

Следует отметить, что в настоящее время для лечения диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез не существует определенных алгоритмов или стандартов. Однако консервативное лечение показано всем пациенткам с диффузными формами мастопатии. Всеми современными авторами длительность терапии мастопатии определена в 5 месячный курс лечения с перерывом 3-4 месяца и по-

вторением курса. Это ещё раз показывает отсутствие патогенетического подхода в выборе лечебной тактики в зависимости от варианта диффузной дисплазии молочных желёз.

На современном этапе перспективным является разработка препаратов растительного происхождения для комплексного лечения и профилактики опухолевых процессов. Интересно, но в арсенале растительных средств для лечения мастопатии до настоящего времени отсутствовали растительные субстанции отечественного российского производства, а это придаёт проблеме не только медицинский и социальный, но и политический аспект. Одним из необходимых условий развития фармацевтической промышленности в России является организация производства субстанций для изготовления лекарственных средств. Стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года, утверждённая Указом Президента РФ №537 от 12.05.2009 предусматривает, что «в целях развития фармацевтической отрасли формируются условия для преодоления её сырьевой зависимости от зарубежных поставщиков».

Для решения комплекса задач по фундаментальным исследованиям и разработке патогенетически обоснованной терапии однозначно был необходим подход с интеграцией науки, образования и производства. В этом плане высокопродуктивным оказалось сотрудничество с научно-производственной компанией «Биолит» (Томск). ООО «Биолит» организован на базе академической науки в 1991 году, специализируется на разработке и выпуске препаратов на основе природного сырья, а также на разработке высокопроизводительных технологий переработки лекарственного растительного сырья и оборудования для их реализации. «Биолит» как предприятие полного цикла имеет собственные научные лаборатории, тесно сотрудничает со многими профильными научными организациями, а его инновационные разработки регулярно поддерживаются Роснаукой.

Для профилактики и комплексной терапии мастопатии учёными «Биолит» разработаны средства на основе обыкновенного лопуха. Впервые в концентрированном соке корня лопуха, кроме полисахарида инулина, был выделен аспарагин, который, как доказано при экспериментальных исследованиях, имеет выраженное противоопухолевое действие. Именно из корней лопуха, собранного в мае, компания «Биолит» по оригинальной технологии производит средство

«Токсидонт-май», который при регулярном приеме внутрь обладает кумулирующим тормозящим гормонзависимую пролиферацию действием. Антипролиферативный и рассасывающий эффекты экстракта корня лопуха в геле «Мамавит» усилены сочетанием с эфирными маслами лимона, ели и чайного дерева. При применении геля «Мамавит» также нормализуется микроциркуляция крови, повышается тонус и эластичность кожи. Было установлено, что наибольший эффект оказывает комплексное применение экстракта корня лопуха «Токсидонт-май» внутрь и геля «Мамавит» наружно на область молочных желез в сочетании с базовой терапией. Представляет также интерес применение «Семян лопуха» как источника гликозидов арктиина и арктигенина с доказанным антипролиферативным действием в лечении мастопатии. В качестве вегетокорректора заметное преимущество имеет «Венорм».

Несомненно, для выбора патогенетического лечения необходимо знать состояние основных систем жизнеобеспечения при каждом варианте диффузной дисгормональной дисплазии молочной железы. При этом основополагающим является состояние регулярных гормональных систем: гипофизарно-яичниковой, гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-надпочечниковой и их взаимосвязь с иммунной и нервной системами.

Таким образом, мы имеем в наличии целый комплекс российских растительных субстанций для изучения их эффективности и обоснования механизмов действия при фиброзно-кистозной болезни молочных желёз.

ГЛАВА II. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ НЕЙРО- ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ МАСТОПАТИИ

2.1. Клинические и функциональные особенности течения доброкачественной дисплазии молочной железы

Характерной особенностью за последние годы, является тенденция к росту патологии молочной железы, составляющая от 1-2 до 3-4 % в год. Наибольший удельный вес в данной проблеме занимает диффузная дисгормональная доброкачественная дисплазия молочных желез, которая встречается у 39-70 % женщин репродуктивного возраста. При этом рак молочной железы развивается в 3-5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний.

Основными патогенетическими механизмами развития дисгормональной патологии молочных желез являются гормональные изменения и нейрорегуляторные нарушения, а именно патология центральной и вегетативной нервной системы.

В России происходит ежегодное увеличение заболеваемости РМЖ на 3,6 %.

Развитие доброкачественной дисплазии молочной железы может быть следствием множества причин, среди которых следует выделить нейроэндокринные нарушения, факторы репродуктивного характера (отсутствие родов, аборты, поздние первые роды, нарушения менструального цикла, раннее менархе, гинекологические заболевания), стресс и т.д. Известно, что молочная железа является органом – мишенью, не только для половых стероидных, но и гипофизарных гормонов, гормонов щитовидной железы, надпочечников, что способствует повышению вероятности развития патологии молочных желез. Однако работ по изучению взаимосвязи между гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-яичниковой системами при ДДМЖ практически нет.

В настоящее время многие исследователи пытаются найти молекулярнобиологические маркеры – предикторы, необходимые для выявления пролиферативных процессов в молочной железе и диагностики опухолей в ранней стадии. Сравнительное изучение таких маркеров поможет детально понять прогноз дальнейшего течения доброкачественной дисплазии молочной железы и выявить факторы

повышенного риска развития рака молочной железы. В связи с этим, поиск и разработка новых высокоэффективных методов коррекции гормонального дисбаланса является одной из задач охраны репродуктивного здоровья женщины.

Данная работа является на текущий момент единственной попыткой выявить статистическую зависимость изменений гормонального статуса при различных формах ДДМЖ. В исследовании за период 2009-2011 гг. участвовали 1200 пациенток с диффузной дисплазией молочных желёз.

Для решения поставленных задач возникла необходимость в изучении особенностей клинического течения ДДМЖ различных форм. Полученный фактический материал позволил выявить ряд достоверных различий в развитии и течение ДДМЖ в зависимости от формы заболевания.

Проведенный анализ жалоб показал, что основной жалобой у пациенток с ДДМЖ в 75,5 % случаев являлись болевые ощущения с нагрубанием молочных желез в предменструальном периоде. Так, более выраженный болевой синдром выявлялся в группах с ДДМЖ с преобладанием железистого, кистозного компонента и смешанной формы. Появление боли в этих группах можно обосновать сдавлением нервных окончаний соединительной ткани, за счет гиперплазированной железистой ткани и кистозных образований молочной железы. Нагрубание молочных желез обусловлено отеком железистой ткани железы на фоне гормонального дисбаланса. Дефицит секреции прогестерона в секреторной фазе сопровождается задержкой жидкости и перерастяжением ткани молочной железы (В.И. Радзинский, 2010, Т.В. Овсянникова, 2005). По мере прогрессирования заболевания и увеличения возраста интенсивность болей снижается, что подтверждается уменьшением пациенток с болевым синдромом при ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента.

Анализ социально-бытовых данных пациенток с ДДМЖ показал, что в подавляющем большинстве – это лица с высшим и средне-специальным образованием (79,1 % и 17,5 %). Среди них 94,1 % – служащие, 5,9 % – рабочие. Этот факт подтверждает связь между общесоциальными проблемами и возникновением дисгормональных процессов в молочной железе, т.к. состояние нервно – психической сферы женщины, находится под влиянием различных стрессовых

ситуаций. Обращает на себя внимание на относительно большой процент (19,1 %) разведенных и не бывших замужем в исследуемой группе. Отсутствие гармоничного сочетания личностного и общественного может приводить к возникновению у женщины устойчивого очага возбуждения в коре головного мозга и постепенно – к развитию ряда соматических расстройств.

Во всех исследуемых группах женщин с ДДМЖ выявлена сопутствующая экстрагенитальная патология. Заболевания женщин не только оказывают непосредственное влияние на репродуктивное здоровье, но и являются фоном, на котором развиваются изменения в молочных железах. Различная экстрагенитальная патология диагностирована у 13,3 % женщин контрольной группы против 71,6 % женщин основной группы.

В структуре заболеваемости в группе с ДДМЖ по сравнению с контрольной достоверно чаще преобладали обменно-нейроэндокринные нарушения (ожирение, хр. тиреоидит, субклинический гипотиреоз), выявленные у 17,5 % женщины ($P < 0,05$). Хронические заболевания печени и желчного пузыря встречались у 32,5 % женщин с ДДМЖ и у 6,6 % женщин контрольной группы. Кроме того, замечено, что с прогрессированием заболевания и увеличением возраста больных отмечается значительный рост соматической патологии. Наибольшее количество женщин с сопутствующей экстрагенитальной патологией отмечалось в группе с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (Рис. 2).

Эстрагенитальная патология в группах ДДМЖ

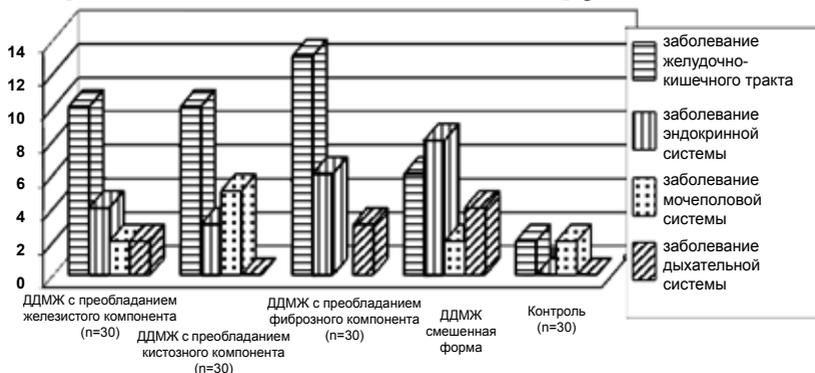


Рис. 2. Эстрагенитальная патология у женщин в группах ДДМЖ (%).

Известно, что некоторые соматические патологии рассматриваются как факторы риска дисгормональных заболеваний и являются патогенетическими этапами развития последних. Так у пациенток с дисгормональной дисплазией молочных желёз и заболеваниями печени снижается активность фермента глюкоронилтрансферазы, что ведет к нарушению конъюгации свободных эстрогенов и повышению их содержания в крови. Гиперэстрогения является одним из основных факторов, стимулирующих пролиферацию тканей молочных желёз и, следовательно, приводящая к развитию патологии. Заболевания щитовидной железы, главным образом гипотиреоз, способствуют развитию или усугублению патологических изменений в молочных железах, что связано с повышением выработки ТТГ и ФСГ, при этом наблюдается уменьшение секреции релизинг-гормонов гипоталамуса-тиреотропин-релизинг-гормона (ТРГ) и гонадотропин-релизинг-гормона (ГРГ). Данные изменения приводят к снижению содержания ЛГ, что сказывается на отсутствии овуляции, персистенции фолликула, недостаточности лютеиновой фазы цикла и как следствие, повышению уровня эстрогенов и снижении прогестерона.

Среди изученного нами контингента больных с ДДМЖ у 17,5 % были диагностированы изменения щитовидной железы. Наибольшее число пациенток выявлено в группе с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента. При оценке лабораторных методов исследования функционального состояния щитовидной железы в этих наблюдениях преимущественно выявлено гипотиреоидное состояние. Полученные зависимости подтверждают роль дисфункции щитовидной железы в этиопатогенезе ДДМЖ.

По данным литературы, в развитии ДДМЖ важная роль принадлежит функции щитовидной железы. Сниженная функция щитовидной железы увеличивает риск развития ДДМЖ более чем в 3,8 раза. Тиреогормоны действуют на молочную железу непосредственно или через действие на рецепторы других гормонов, в частности, пролактина. Так повышение секреции тиреотропин-релизинг-гормона стимулирует выработку не только тиреотропного гормона (ТТГ), но и пролактина (В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, 2004; Т.В. Малыхина, 2008). Отклонение от физиологической нормы секреции тиреоидных гормонов, которые являются модулятором действия эстрогенов на клеточном уровне, способствуют прогрессированию и формиро-

ванию гиперпластических процессов. Под их влиянием в молочной железе регулируется уровень рецепторов эпидермального ростового фактора, который стимулирует процессы пролиферации эпителиальных клеток и тормозит их функциональную дифференцировку (V. Monga, C.L. Meena, 2008; N. Shibusawa, 2008).

Кроме того, болезни гепатобилиарной системы так же имеют значение в инактивации и конъюгации эстрогенов. При дисфункции печени эта способность снижается и даже утрачивается, в результате чего относительное содержание гормонов увеличивается, что может способствовать развитию ДДМЖ.

Проведенный анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что у больных с ДДМЖ частота нарушений менструального цикла составила 14,1 % случаев. У 13,3 % женщин длительность менструального цикла превышало 30 дней, в частности, в группах с ДДМЖ с преобладанием кистозного, фиброзного компонентов и смешанной формы. У 22,5 % женщин продолжительность менструации составляла более 5 дней. Наибольшее число таких пациенток отмечено в группе с ДДМЖ с фиброзным компонентом.

При анализе акушерского анамнеза у пациенток с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (66,6 %) и женщины со смешанной формой (80 %) выявлено достоверное увеличение ($P < 0,05$) количества искусственных прерываний беременностей (80 % и 66,6 %) и самопроизвольных выкидышей (16,6 % и 20 %). Среди нерожавших женщин аборт достоверно чаще были в анамнезе у женщин в группе с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (9,9 %), с преобладанием кистозного компонента (6,6 %), смешанной формы (6,6 %). В группе с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента выявлено статистически значимое отличие у женщин, не имевших беременностей по сравнению с контрольной группой. В группах с ДДМЖ с преобладанием железистого и фиброзного компонента выявлено статистически значимое увеличение количества женщин, имевших роды после 35 лет. По мнению Л.Н. Сидоренко (1994), возникновение ДДМЖ увеличивается в 3,4 раза у женщин, в анамнезе которых отмечено 3 и более искусственных аборта, по сравнению с женщинами, не имевшими абортов. Причиной запуска гормональных перестроек в молочной железе при аборте является нарушение принципа обратной связи (яичник–гипофиз–гипоталамус), приводящей к избыточному количеству про-

гестерона, вырабатываемым желтым телом. Последующее повышение лютеинизирующего гормона растормаживает синтез фолликулостимулирующего гормона, стимулирующие процессы пролиферации, что способствует развитию ДДМЖ. Особенно велик риск заболевания при самопроизвольных выкидышах, который увеличивается в 7,2 раза.

Из анализа анамнеза выявлено, что в группе с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента достоверно продолжительнее период лактации в 66,6 % случаев по сравнению с контрольной группой. По данным В.И. Кулакова (2009) и И.Б Манухина (2010), длительный период лактации (более года) является фактором риска развития ДДМЖ. Таким образом, у большинства пациенток наблюдалось сочетание ряда неблагоприятных факторов репродуктивного характера. Нарушение функциональной активности репродуктивной системы является одним из предрасполагающих моментов для возникновения дисгормональной дисплазии молочных желез.

Результаты семейного анамнеза показали, что в группах с преобладанием железистого, кистозного и фиброзного компонентов имели отягощенную наследственность в отношении новообразований молочных желез 10,8 % женщин. О. Muhlbook (1972) утверждает, что



Рис. 3. Исходы беременностей у пациенток с ДДМЖ (%).

как генетическая предрасположенность передается неполноценность ткани молочной железы (как орган – мишень), так и гормональный дисбаланс. В органах – мишенях имеется высокая отборочная чувствительность к гормональным влияниям, что под воздействием различных факторов может реализоваться трансформацией нормальной клетки. Таким образом, отягощенная наследственность имеет значение в развитии ДДМЖ.

Проведенное исследование в группах с ДДМЖ выявило большой процент (57,5 %) пациенток с заболеваниями половых органов (миома матки, патология шейки матки и другие). Наибольшее число пациенток с сопутствующей гинекологической патологией диагностировано в группе с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (76,6 % по сравнению с контрольной группой и женщинами с ДДМЖ). В структуре заболеваний в группе с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента выявлялись кисты яичников и патология шейки матки. В группе с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента преобладали пролиферативные образования органов малого таза, такие как миома матки, генитальный эндометриоз и патология шейки матки, что составило 56,6 % случаев. У пациенток в группах с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента и смешанной формы отмечался рост числа женщин, как с воспалительными процессами (30 % и 20 % соответственно), так и пролиферативными (20 % и 10 % соответственно). Следствием перенесенных хронических заболеваний может быть устойчивое нарушение обратной связи между эффекторными эндокринными органами и диэнцефалогипофизарной зоны, что подтверждает единство патогенетических механизмов, приводящих к изменениям в молочных железах и гениталиях (Тагиева Т.Т., 2005; Адамян Л.В., 2008).

При оценке антропометрических данных в группах с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента и ДДМЖ смешанной формы выявлена избыточная масса тела ($27,5 \pm 12,01$ и $25,46 \pm 1,81$). При нарушениях метаболических процессов возникает патологическое гликемическое состояние на фоне инсулинрезистентности организма. Существующая инсулинорезистентность при избыточной массе тела и ожирении сопровождается хронической компенсаторной гиперинсулинемией, которая повышает риск развития ДДМЖ (В.И. Кулаков, 2009). Также жировая ткань является источником выработки эстрогенов.

Сочетание ДДДМЖ с гинекологической патологией объясняется 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 путей клеточной пролиферации. Для пациенток с ДДДМЖ с преобладанием железистого компонента свойственно наличие нарушений менструального цикла, кистозных образований яичников, воспалительных заболеваний органов малого таза. Для женщин же старших возрастных групп (как правило, это пациентки с ДДДМЖ с преобладанием фиброзного и кистозного компонентов) характерно преобладание в структуре гинекологической патологии миомы матки, аденомиоза, гиперплазии эндометрия.

При осмотре и пальпации молочных желез у пациенток всех групп с ДДДМЖ выявлены уплотнения тканей молочных желез, преимущественно в виде мелкой зернистости (у пациенток с железистой, кистозной, смешанной формой ДДДМЖ), и лишь у пациенток с ДДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента выявлены уплотнения в виде тяжистости. У пациенток с ДДДМЖ с преобладанием железистого компонента, а также у пациенток со смешанной формой в большем проценте случаев выявлена болезненность и отечность молочных желез, что связано, по-видимому, с увеличением массы молочной железы за счет протоков и стромы, а также перерастяжением тканей. Отделяемое из сосков обнаружено у пациенток всех обследуемых групп с ДДДМЖ. При этом наибольшее число женщин, имевших отделяемое из сосков оказалось в группах ДДДМЖ со смешанным компонентом (26,6 %) и с преобладанием кистозного компонента (20 %), отделяемое было молозивным или имело темно-зеленую окраску. У пациенток остальных групп выделения из соска были представлены в меньшем проценте: 16,6 % и 10 % у женщин с преобладанием железистого и фиброзного компонента соответственно, при этом характер отделяемого был серозный или молозивный. Выделения из соска связаны с гормональными нарушениями в гипоталамо-гипофизарной системе, в частности с гиперпролактинемией. Кроме того, отделяемое из сосков чаще встречается при наличии кист.



Рис. 4. Клинические проявления у пациенток в группах с ДДМЖ (%).

Показатели эхографических данных у женщин с ДДМЖ (мм)

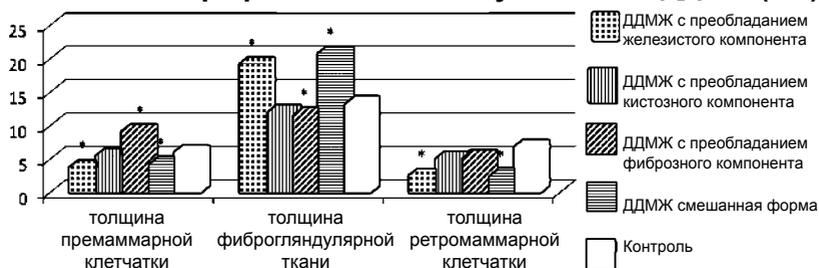


Рис. 5. Показатели эхографических данных у пациенток с ДДМЖ

По данным ультразвукового исследования молочных желез в группах с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента и ДДМЖ смешанной формы выявлено статистически значимое ($P < 0,01$) увеличение толщины фиброглангулярной ткани, по сравнению с группой контроля, а также уменьшение толщины пре- и ретромаммарной клетчатки, понижение эхогенности железистого слоя. В группе с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента основным показателем было наличие кист, средний размер которых составлял от 2 до 13 мм, встречавшиеся чаще в обеих молочных железах.

2.2. Особенности состояния гормонального статуса в зависимости от формы мастопатии

Отличительной особенностью группы с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента было повышение экзогенности железистой ткани, наличие перидуктального фиброза и фиброзирование связок Купера, а также увеличение количества жировых включений, за счет увеличения толщины преаммарной клетчатки. Вероятно, инволютивные изменения молочной железы несоответствующие возрасту у пациенток ($37,32 \pm 5,29$ лет) в группе с ДДМЖ с фиброзным компонентом связаны с развитием гипоэстрогемии на фоне длительной гиперпролактинемии и нарушением секреции гипофизарных гормонов. (Т.В. Овсянникова, 2005; В.Н. Серов, 1998).

Из выше сказанного можно предположить, что гиперплазия железистой ткани молочной железы чаще возникает в раннем репродуктивном периоде жизни (группа с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента). А у женщин более позднего репродуктивного возраста преобладают инволютивные изменения, что более характерно для группы с ДДМЖ с фиброзным компонентом. Таким образом, процессы, происходящие в молочной железе на фоне длительной гиперпролактинемии, являются последовательными стадиями патологического нарушения (В.Е. Радзинский, 2010). На фоне прогестерон – дефицитного состояния формируется отек и гипертрофия внутридольковой соединительной ткани, а также избыточная пролиферация эпителия протоков, приводящая к их обструкциям и развитию кистозных полостей в молочной железе в группах с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента и ДДМЖ смешанной формы.

Во всех исследуемых группах определялись половые гормоны, являющиеся важным фактором в развитии гормонозависимых пролиферативно-диспластических процессов в молочной железе. Данные исследования половых гормонов у изучаемых групп представлены в таблице.

При исследовании гормонального статуса у женщин во всех группах с ДДМЖ отмечалось повышение синтеза гонадотропных гормонов – пролактина, АКТГ, ТТГ, стероидных – тестостерона, а также гормонов надпочечников – кортизола и 17-гидроксипрогестерона и снижение уровня прогестерона.

Зафиксировано статистически значимое повышение ($P < 0,001$) концентрации пролактина в сыворотке крови во всех группах с ДДМЖ, нарастающая параллельно с диспластическими процессами в молочной железе. Наибольшее значение выявлено в группах с ДДМЖ с железистым и кистозным компонентом, причем более высокие показатели отмечались именно во вторую фазу менструального цикла. Наименьшие показатели уровня пролактина отмечались в первую фазу менструального цикла в группе с ДДМЖ смешанной формы и с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (Рис. 6).

По данным литературы, пролактин обладает видовой специфичностью и оказывает многообразное действие на молочную железу (Е.Ф. Кира, С.В. Бескровный, 2000; Л.М. Бурдина, 1995). Пролактин способен повышать содержание рецепторов эстрадиола в ткани молочной железы, усиливает синтез эстрогенов в яичниках и способствует активации пролиферативных процессов (В.Е. Радзинский, 2010; Т.Т. Тагиева, 2009; J. Votiga et al., 1984).

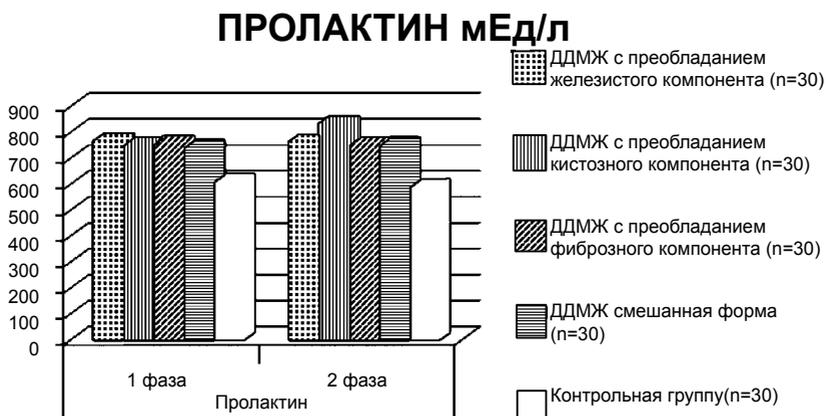


Рис. 6. Содержание пролактина в периферической крови у женщин с ДДМЖ.

В том числе, рост содержания пролактина в сыворотке крови является маркером центральных, гипоталамо-гипофизарных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции.

В группах с ДДМЖ выявлено статистически значимое повышение ($P < 0,01$) уровня ТТГ в течение всего менструального цикла (Рис. 7),

а также АТ к ТПО ($P < 0,02$) в первой фазе менструального цикла по сравнению с группой контроля (диаграмма 7). Полученные данные уровней – ТТГ и АТ к ТПО, а также эхографические данные исследования щитовидной железы коррелируют с высокой частотой выявленных эндокринных заболеваний (гипотиреоз) в группах с ДДМЖ, что в определённой степени объясняет повышение пролактина. По мнению авторов, гипотиреоидное состояние стимулирует секрецию пролактина, тем самым способствуя увеличению количества рецепторов эстрогенов в молочных железах, приводящих к пролиферативным изменениям в них (В.Е. Радзинский, 2010; И.Д. Бубликов и др., 2000; I.E. Stillman, С. Вугне, 1999).

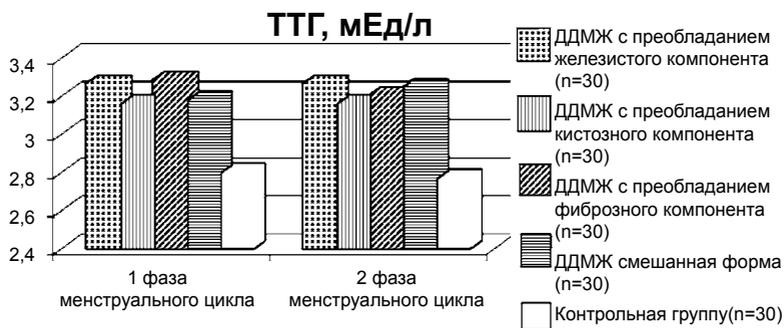


Рис. 7. Содержание ТТГ в периферической крови у женщин с ДДМЖ.

Известно, что гипотиреоз также оказывает прямое повреждающее действие на органы – мишени половой системы, т.к. гормоны щитовидной железы являются главными регуляторами метаболических процессов на уровне ядра. Эта гипотеза подтверждается и в нашем исследовании. Так нарушения стероидного синтеза гормонов выявлено в исследуемых группах с ДДМЖ. Статистически значимое снижения уровня прогестерона ($P < 0,003$) во второй фазе менструального цикла обнаружено в группах с ДДМЖ с преобладанием кистозного, фиброзного компонентов и в группе с ДДМЖ смешанной формы. В группе с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента концентрация прогестерона не достигла статистической значимости ($P > 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Содержание эстрадиола в сыворотке крови в группах с ДДМЖ и группой контроля не превышало уровня физиологической нормы и не достигло порога статистической значимости ($P > 0,05$; в первой фазе $P = 0,25$, во второй фазе $P = 0,12$). Таким образом, в нашем исследовании не выявлено абсолютной гиперэстрогении у женщин с ДДМЖ. На фоне дефицита прогестерона во второй фазе менструального цикла формируется относительная гиперэстрогения, что вызывает морфофункциональную перестройку молочной железы (И.Б. Манухин, А.Л. Тихомиров, 2010; В.Е. Радзинский, 2010). Вероятно, решающую роль в возникновении ДДМЖ играют не абсолютные величины гормонов в плазме крови, а состояние рецепторов половых стероидов в ткани молочной железы. Гормональный дисбаланс активирует рецепторный аппарат в молочной железе, что способствует возникновению патологического процесса с последующим развитием пролиферативных процессов.

Во всех исследуемых группах с ДДМЖ выявлено статистически значимое повышение ($P < 0,05$) уровня адренокортикотропного гормона и кортизола в течение всего менструального цикла.

Наибольшее значение уровня АКТГ выявлено в группах с ДДМЖ с преобладанием кистозного и фиброзного компонентов, соответственно в этих же группах с ДДМЖ определялся высокий уровень кортизола. Концентрация кортизола зависит от уровня АКТГ в крови ($P < 0,001$), а его повышение определяется стрессорным воздействием внешней и внутренней среды (В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, 2004). По мнению Бурдиной Л.М., кортизол способствует образованию рецепторов пролактина в молочной железе и в синергизме с пролактином стимулирует рост эпителиальных клеток, что приводит к пролиферации тканей.

В исследовании также выявлено статистически значимое повышение ($P < 0,05$) уровня 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови у всех обследуемых женщин с ДДМЖ, имеющих АКТГ – зависимый ритм секреции. В группе с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента концентрация 17-гидроксипрогестерона была максимальной во второй фазе, а в группе с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента в первую фазу менструального цикла по сравнению с контрольной группой (Рис. 12). Под влиянием различных ферментов 17-гидроксипрогестерон может быть представлен как промежуточный продукт для синтеза кортизола или как предшественник тестостерона и эстрогенов.

В исследовании также определялся статистически значимое повышение ($P < 0,05$) уровня тестостерона во вторую фазу менструального цикла. Наибольший уровень тестостерона в сыворотке крови выявлен в группе с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (диаграмма 12). Повышение концентрации тестостерона у женщин с ДДМЖ подтверждает концепцию о том, что тестостерон снижает интенсивность циклических изменений в тканях молочной железы, инициируемых эстрогенами и прогестинами за счет стимулирующего влияния на секрецию пролактина. В то же время (Олиня А.Я., 1981; Bradlow H.L. et al, 1986) нельзя не учитывать возможность ароматизирования тестостерона в эстрогены, с дальнейшим повышением эстрогенового эффекта и усилением пролиферативно-диспластических процессов в ткани молочной железе.

Таким образом, согласно нашим данным, в патогенезе доброкачественной дисплазии молочных желез во всех группах лежит общий механизм, заключающийся в воздействии пролактина при недостаточном влиянии прогестерона и избыточном воздействии эстрадиола на ткань молочной железы.

Выявлена обратно пропорциональная взаимосвязь между концентрацией пролактина и толщиной фиброгладулярной ткани в группе с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента ($r = -0,20$, $p = 0,288$), ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента ($r = -0,28$, $p = 0,16$) и ДДМЖ смешанной формы ($r = -0,32$, $p = 0,313$).

2.3. Метаболизм эстрогенов при доброкачественной дисплазии молочной железы

В последнее время внимание исследователей привлечено к изучению свойств гидроксиметаболитов эстрогенов. Нарушенный метаболизм эстрогенов – основная причина развития всех гормонозависимых заболеваний женской половой сферы, таких как миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия. Эстрогены вовлечены во множество пролиферативных процессов в организме женщины, поэтому существует определенный интерес к поискам способов управления гиперпластическими процессами, протекающими в женской репродуктивной системе, в том числе и молочной железе. В проведенном исследовании не выявлено достоверного повышения уровня

эстрогенов у пациенток с ДДМЖ по сравнению с группой контроля. Известно, что метаболитом эстрадиола являются эстрон, конверсия которого сопровождается появлением эстриола, а также других метаболитов разных по своим свойствам: одни из них являются мощным стимулятором пролиферации, а другие могут обладать антиэстрогенной активностью.

В конверсии эстрогенов вовлечены две изоформы цитохрома P450, CYP1A1 и CYP1B1. Первая образует 2 – гидроксипроизводные эстрогена (2-OHE1), вторая – 16-альфа-гидрокси – и 4-гидроксипроизводные эстрогена (16αOHE1). Их функции в клетке абсолютно противоположны, так 2-OHE1 не обладает пролиферативной активностью, два других метаболита являются сильнейшими активаторами транскрипции эстроген – зависимых генов (Киселев В.И., Ляшенко А.А., 2005) Проллиферативный эффект, вызываемый метаболитом 16αOHE1, усиливается многократно за счет длительного времени жизни (до нескольких дней) (Davis et al., 1997), а также способен индуцировать усиленный неконтролируемый синтез ДНК и рост клеток (Telang et al., 1992; Suto et al., 1993).

Метаболиты эстрогенов

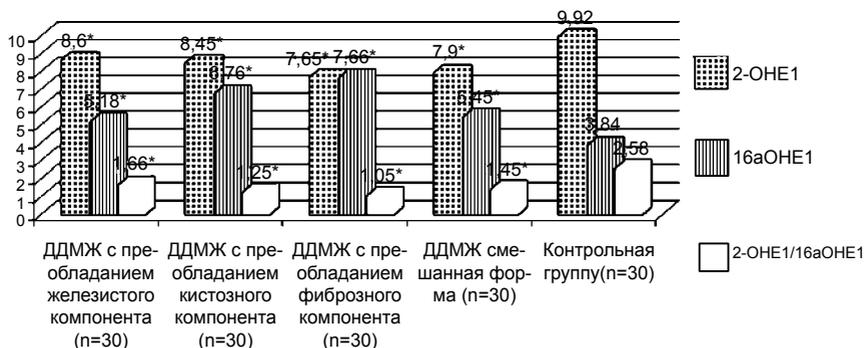


Рис. 8. Соотношение уровня метаболитов эстрогенов у женщин с ДДМЖ. * – достоверные отличия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Проведенное исследование уровней метаболитов эстрогена 2 (OHE-1) и 16 (α OHE-1) и их соотношения, показал, у всех женщин с ДДМЖ выявлены изменения концентрации обоих метаболитов эстрогена и их дискордантное соотношение (преобладание «агрессивного» 16α OHE-1 над физиологическим «хорошим» 2 OHE-1).

При этом, чем длительнее протекал процесс в молочной железе, тем выше концентрация метаболитов и сильнее дискордантность ($p < 0,05$).

При исследовании уровней и коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов в группах с ДДМЖ выявлено, что значение показателя 16α -гидроксиэстрона (16α ОНЕ1) достоверно ($p < 0,05$) повышается с изменением клинической формы ДДМЖ. Наибольшее значение «агрессивного» метаболита эстрогена определялось в группе с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента, соответственно в этой же группе был самый низкий коэффициент соотношения 2 -ОНЕ1/ 16α ОНЕ1. В группе с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента уровень 2 -ОНЕ1 составил $8,60 \pm 0,75$ нг/мл, что имело статистически значимое снижение показателя ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля, а также концентрация метаболита была наибольшей у женщин в группе с ДДМЖ. Вероятно, метаболизм эстрогенов играет важную роль при длительно протекающем пролиферативно-диспластическом процессе в молочной железе. У женщин в группах с ДДМЖ проведен однофакторный дисперсионный анализ, показавший влияние избыточной массы тела достоверно влияющий на усиление синтеза «агрессивного» метаболита эстрогена 16α -гидроксиэстрона (16α ОНЕ1). Причиной накопления этого метаболита заключается в том, что жировая клетчатка содержит большое количество фермента ароматазы – СУР 19, который превращает тестостерон, кортизол, образующиеся в надпочечниках, в эстрогены. Высокий уровень ароматазы способствует пролиферации в молочной железе, за счет локального накопления эстрогенов в этих тканях, вызывая тем самым состояние гиперэстрогении (А.А. Ляшенко, 2006; Castagnetta L.A. et al., 1996).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациенток в группах с ДДМЖ, в отличие от здоровых женщин, метаболизм эстрогенов, осуществляемый через систему цитохромов Р-450, преимущественно ориентирован на продукцию «агрессивного» метаболита 16α ОНЕ1. Подобное смещение эстрогенного баланса создаёт предпосылки для усиленного образования устойчивого гормон-рецепторного комплекса (16α ОНЕ1+ER), индуцирующего пролонгированный пролиферативный сигнал, способствующий развитию ДДМЖ.

2.4. Особенности состояния вегетативной нервной системы в зависимости от формы мастопатии

Результаты исследования вегетативной нервной системы пациенток с ДДМЖ показали, что наличие дисфункции в гипоталамо-гипофизарной системе сопровождается выраженным изменением тонуса и реактивности вегетативной нервной системы женщин, выраженность которого, видимо, во многом связана с длительностью течения заболевания.

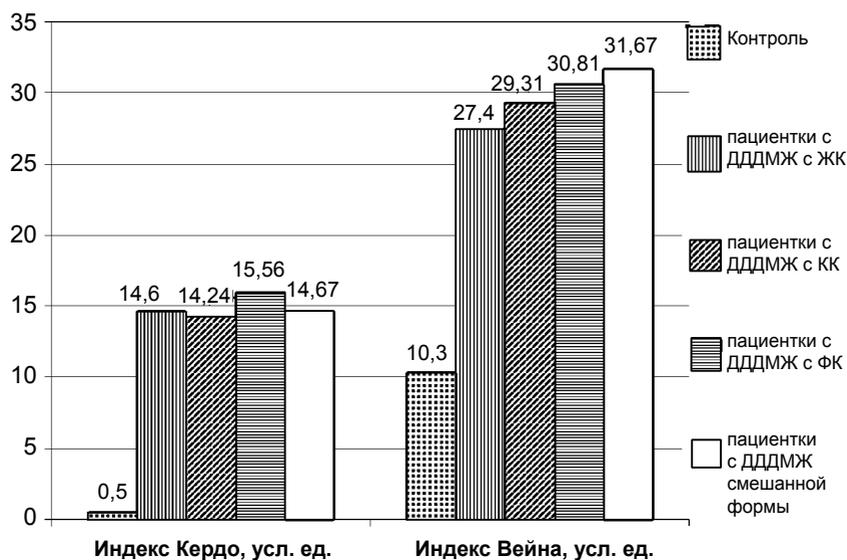


Рис. 9. Индекс Кердо и вегетативной резистентности Вейна у здоровых женщин и пациенток с ДДМЖ (усл. ед.).

Одним из показателей, характеризующих тонус ВНС, является индекс Кердо. В группе контроля он составил $0,5 \pm 2,17$ усл. ед., что соответствует практически полному равновесию в вегетативном тоне, в сторону незначительного преобладания симпатического отдела. У пациенток же с ДДМЖ индекс Кердо составил в среднем $14,6 \pm 1,20$ усл. ед., а максимально высоким оказался в группе женщин диффузной дисплазии с преобладанием фиброзного компонента (рис. 9).

Это свидетельствует о значительном преобладании тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, напряженности адаптационных возможностей организма и клинически проявляется симптомами выраженности вегето-сосудистой дистонии у обследованных женщин при проведении их анкетирования.

При оценке результатов кардиоинтервалографии было выявлено снижение парасимпатической регуляции и повышение тонуса симпатического отдела ВНС, что отразилось в статистически значимом увеличении амплитуды моды и индекса напряжения у пациенток всех обследуемых групп в сравнении с группой контроля, причем минимальные значения данных показателей зафиксированы в группе ДДДМЖ с преобладанием железистого компонента, а максимальные – в группе с преобладанием фиброзного компонента (рис. 10, рис. 11).

Кроме того, вариационный размах также достиг минимальных цифр в группе диффузной дисплазии с преобладанием фиброзного компонента и оказался в 4,5 раза ниже контроля. Мода несколько повысилась, однако не достигла статистических значений во всех группах (рис.12).

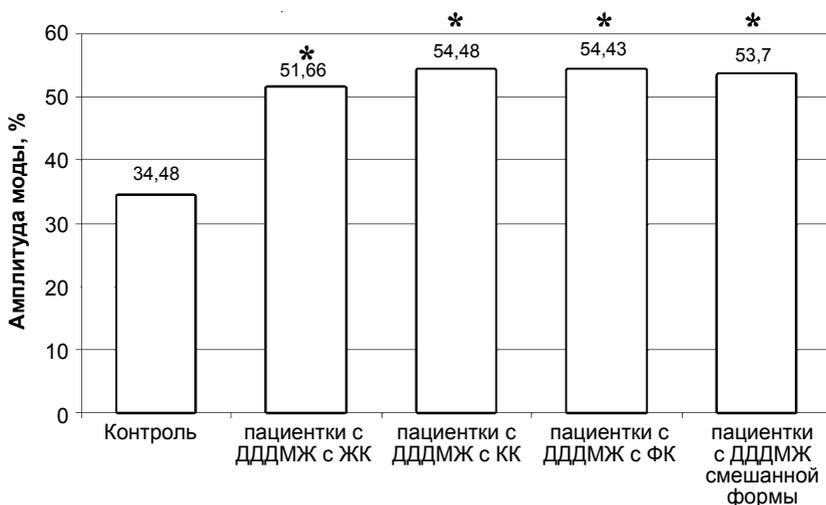


Рис. 10. Амплитуда моды у здоровых женщин и пациенток с ДДДМЖ (%).

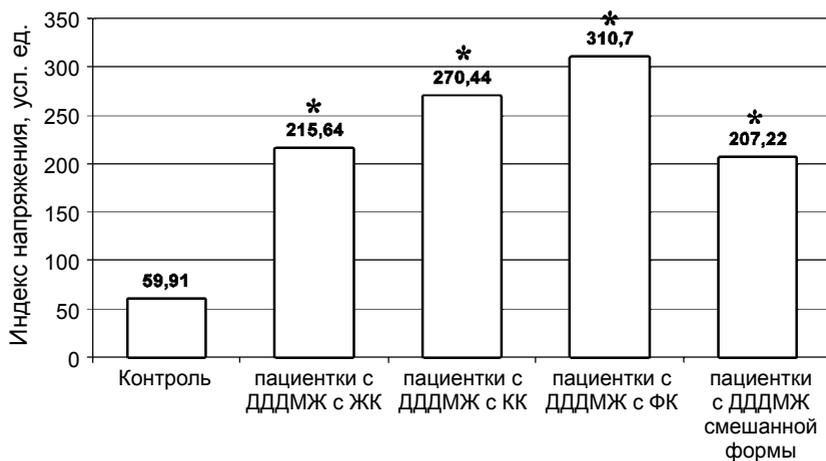


Рис. 11. Индекс напряжения у здоровых женщин и пациенток с ДДДМЖ.

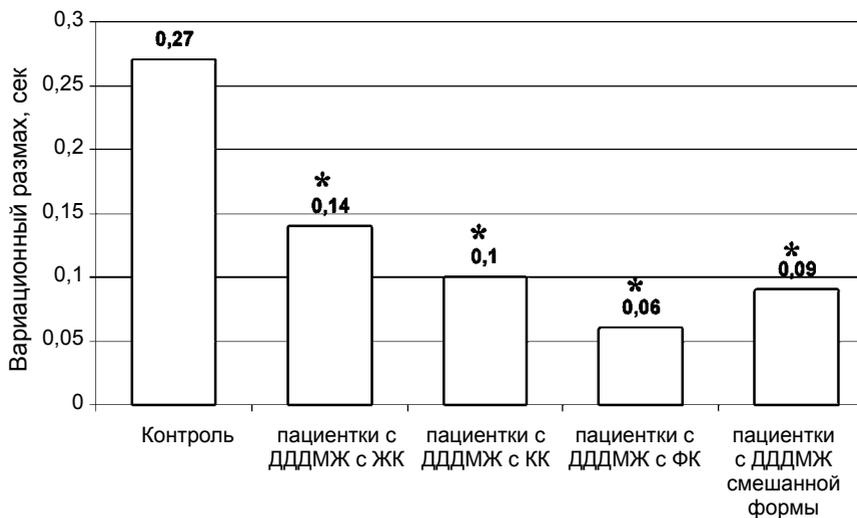


Рис. 12. Вариационный размах у здоровых женщин и пациенток с ДДДМЖ.

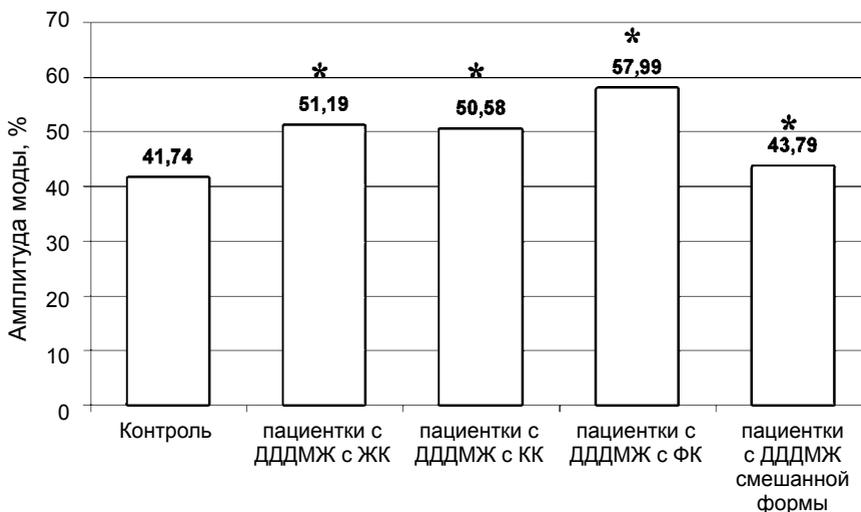


Рис. 13. Амплитуда моды (ортостатическая проба) у здоровых женщин и пациенток с ДДДМЖ (в %).

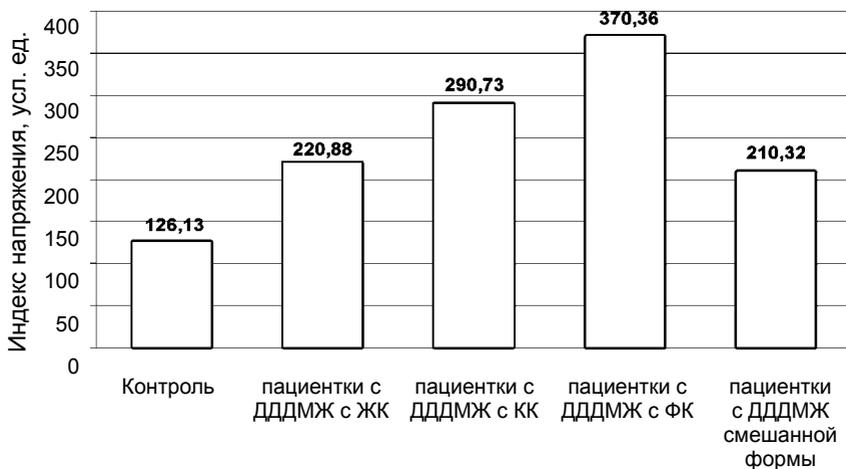


Рис. 14. Индекс напряжения (ортостатическая проба) у здоровых женщин и пациенток с ДДДМЖ (усл. ед.).

Таким образом, полученные нами данные позволяют говорить о дисбалансе отделов ВНС, в сторону выраженной симпатикотонии, централизации процессов регуляции, снижении адаптационных ме-

ханизмов у женщин с патологией молочных желёз. Это еще нагляднее видно при проведении активной ортостатической пробы, в которой усугубляются уже имеющиеся нарушения, а именно: амплитуда моды статистически значимо повышается в группах с ДДДМЖ с преобладанием железистого, кистозно и фиброзного компонентов в 1,3, 1,2 и 1,4 раза соответственно (рис.13).

Достоверно повышается индекс напряжения у пациенток всех групп, однако наибольшее увеличение зафиксировано в группах ДДДМЖ с преобладанием кистозного и фиброзного компонентов в 2,3 и 3 раза соответственно, по отношению к контролю (рис.14).

Вариационный размах статистически значимо уменьшается во всех группах ДДДМЖ, за исключением группы с преобладанием кистозного компонента (рис. 15).

В процессе формирования целостной реакции на нагрузку, которой явилась ортостатическая проба, можно сделать вывод о том, что растет активность регуляторных систем, вегетативный баланс смещается в сторону усиления активности симпатического отдела.

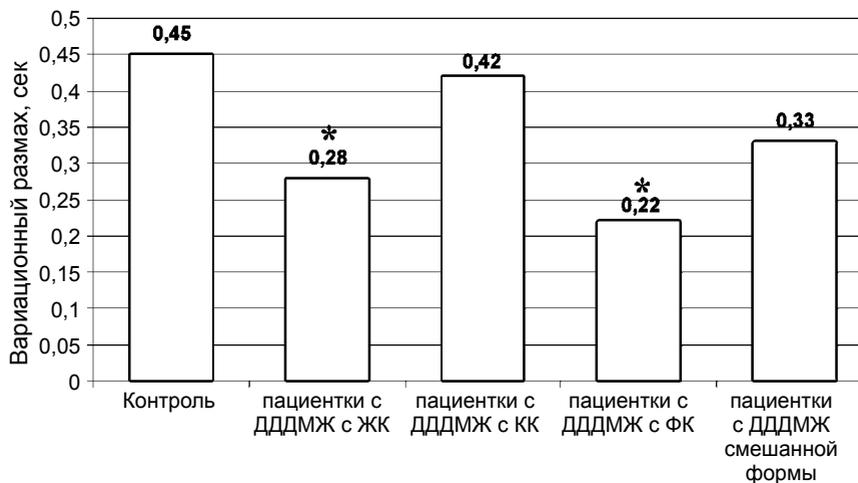


Рис. 15. Вариационный размах у здоровых женщин и пациенток с ДДДМЖ (сек.).

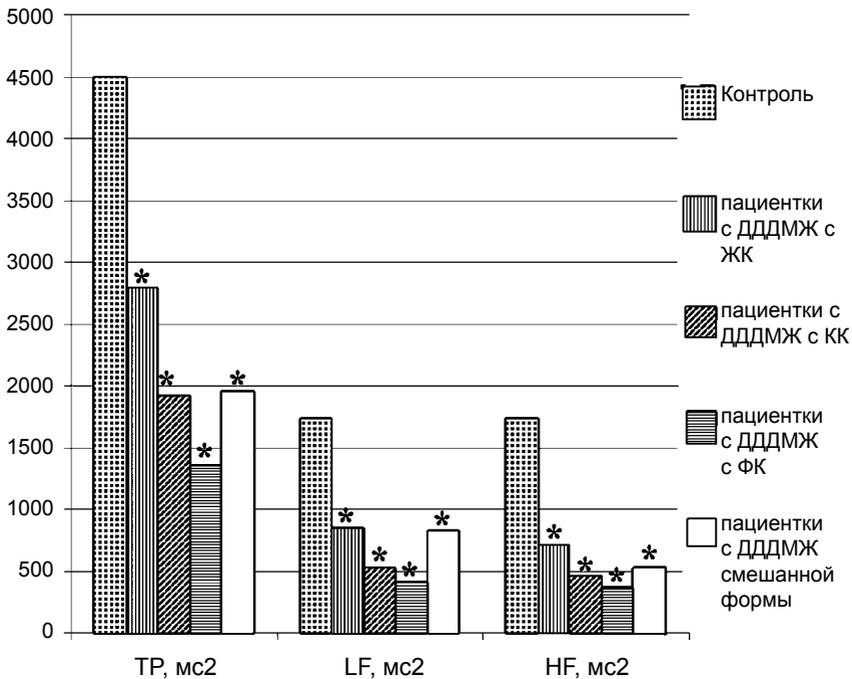


Рис. 16. Показатели, характеризующие вариабельность ритма сердца у здоровых женщин и пациенток с ДДМЖ, фоновая проба (мс²).

Сердечно-сосудистая система с ее регуляторным аппаратом может рассматриваться как индикатор адапционных реакций всего организма. Симпатический и парасимпатический отделы принимают участие в реализации регуляторных механизмов, а показатели синусового ритма отражают функциональное состояние сердца и его вегетативную регуляцию. Одним из современных методов объективной оценки работы вегетативной нервной системы, является оценка вариабельности ритма сердца. Показатели вариабельности ритма сердца имели ряд особенностей. Общая мощность спектра (TP) снизилась у пациенток всех групп ДДМЖ, в сравнении с таковой в контроле ($P < 0,01$), причем самое низкое ее значение зафиксировано в группе пациенток с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента, у пациенток с ДДМЖ с преобладанием кистозного и смешанного компонента, этот показатель также статистически значимо снизил-

ся по сравнению с группой здоровых женщин. Данный показатель отражает текущее функциональное состояние вегетативной нервной системы и если у пациенток с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента он находится на пограничном значении, то у женщин с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента является резко сниженным, что доказывает плохое функциональное состояние вегетативной нервной системы (рис. 16).

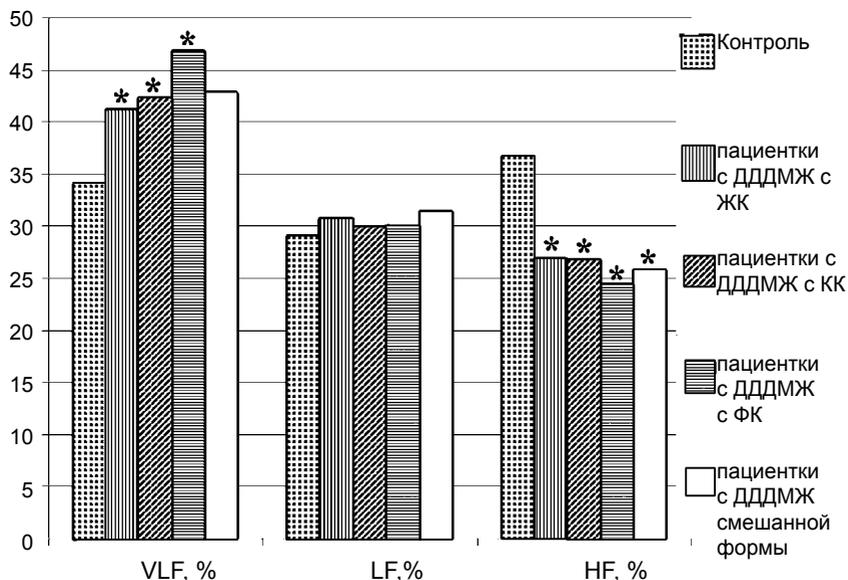


Рис. 17. Показатели спектрального анализа у здоровых женщин и пациенток с ДДМЖ, фоновая проба (%).

Немаловажное значение имеет вклад симпатического и парасимпатического отделов ВНС в модуляцию ритма сердца. В нашем исследовании у пациенток всех обследуемых групп с патологией молочных желез, прослеживается однонаправленное снижение параметров, характеризующих тонус симпатического и парасимпатического отделов, что отражается в достоверном ($P < 0,01$) уменьшении показателей LF и HF. При этом минимальные цифры данных показателей вновь зарегистрированы у пациенток групп ДДМЖ с преобладанием фиброзного и кистозного компонентов (рис. 16).

Данные изменения произошли, по-видимому, за счет увеличения вклада в модуляцию сердечного ритма показателя VLF, характеризующего гуморально-метаболические влияния на модуляцию ритма сердца, что хорошо прослеживается при оценке процентного соотношения составляющих спектрального анализа (рис. 17).

Также, хочется отметить значительное уменьшение активности парасимпатического отдела ВНС у женщин с ДДМЖ, по отношению к контрольной группе (рис. 17).

Кроме того, зафиксировано увеличение коэффициента централизации (LF/HF), наиболее выраженное в группе ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента, что, возможно, связано с симпатoadренальной активацией и с возрастанием вклада барорефлекторного механизма в саморегуляцию ритма сердца (рис. 18).

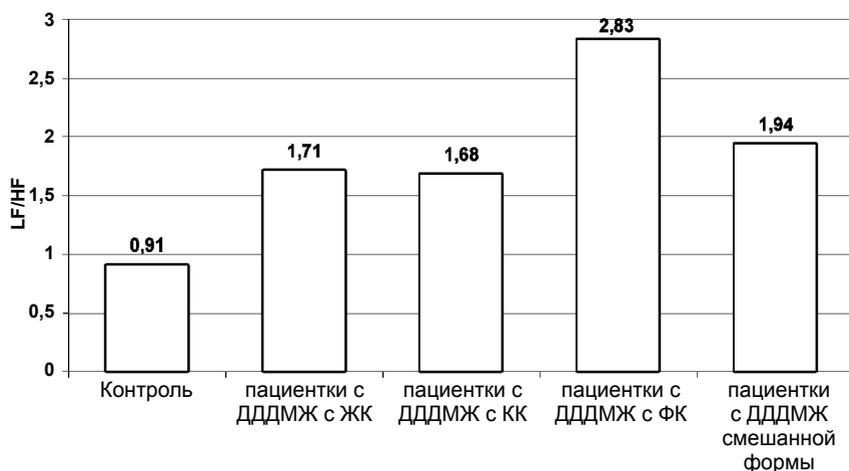


Рис. 18. Коэффициент LF/HF у здоровых женщин и пациенток с ДДМЖ, фоновая проба.

Показатель LF/HF является наиболее чувствительным тестом в оценке адаптационных резервов организма. Исходя из полученных нами данных, можно сделать выводы о снижении адаптации при диффузном поражении молочных желез, особенно выраженном у женщин с преобладанием фиброзного компонента.

В целом, результаты нашего исследования, позволяют говорить о снижении текущего функционального состояния ВНС у обследуемых женщин, повышении тонуса симпатического отдела вегета-

тивной нервной системы, а также увеличения вклада в модуляцию сердечного ритма гуморально-метаболических влияний, которые не способны адекватно обеспечивать гомеостаз. Кроме этого выявлено значительное снижение парасимпатического тонуса ВНС, что в сумме показывает напряжение компенсаторных механизмов организма.

По данным ортостатической пробы выявлен ряд изменений параметров ВНС: общая мощность спектра (TP) несколько увеличилась по сравнению с фоновой пробой, однако, достоверно отличалась от группы контроля, самые низкие показатели вновь зарегистрированы в группе пациенток с ДДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (рис. 19).

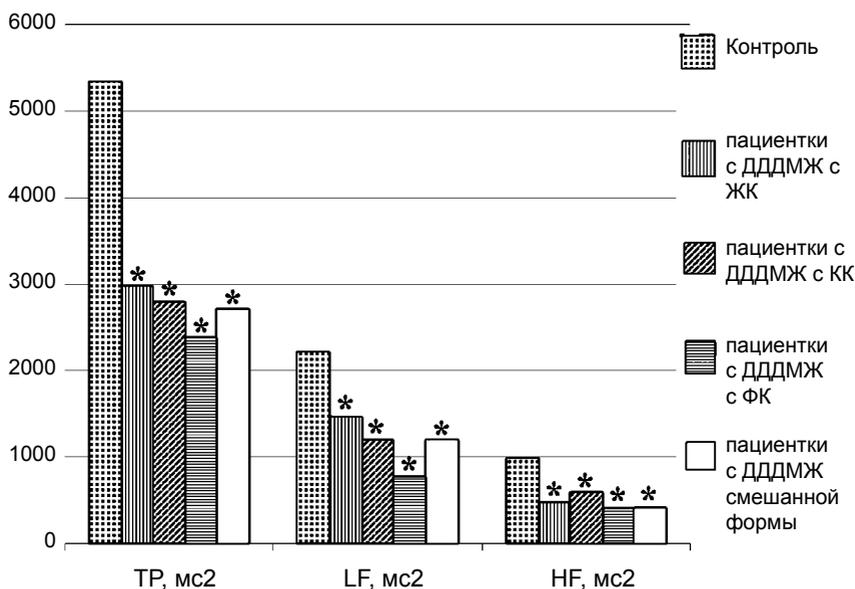


Рис. 19. Показатели, характеризующие вариабельность ритма сердца у здоровых женщин и пациенток с ДДДМЖ, ортостатическая проба (мс²).

При проведении нагрузочной пробы отмечены изменения функционирования отделов ВНС, в сторону резкого преобладания симпатического отдела над парасимпатическим и значительного увеличения вклада гуморально-метаболического компонента (VLF). Обращает внимание изменение структуры спектра у пациенток группы

ДДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента: здесь выражено уменьшение не только парасимпатического тонуса, но и симпатического, в пользу резкого увеличения церебральных эрготропных влияний в сравнении с группой здоровых женщин (VLF компонент) (рис. 19, рис. 20).

Динамика показателей указывает на стабилизацию регуляции сердечного ритма с переходом ее с рефлекторного вегетативного уровня на более низкий – гуморально-метаболический.

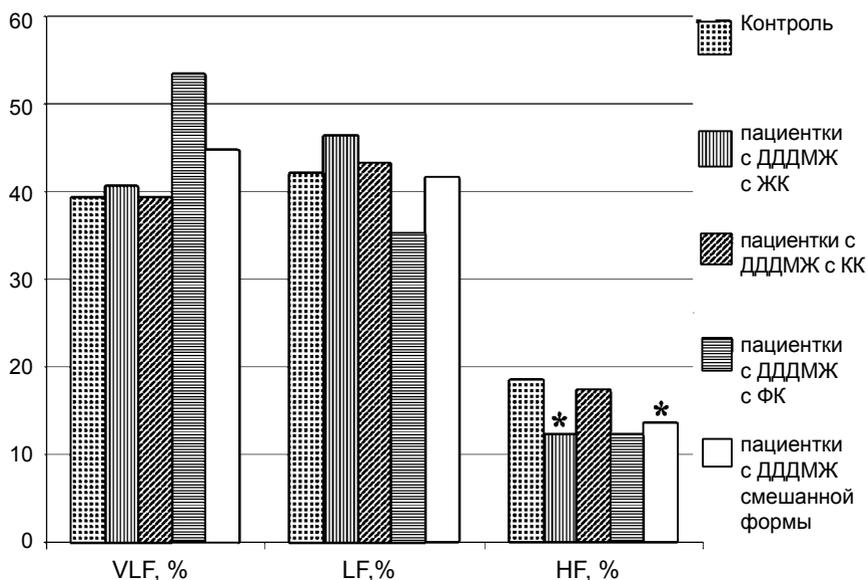


Рис. 20. Показатели спектрального анализа у здоровых женщин и пациенток с ДДДМЖ, ортостатическая проба (%).

Представленные результаты динамического исследования вариабельности ритма сердца позволяют сделать вывод, что физическое напряжение, в ответ на ортостатическую пробу, в первую очередь проявляется избыточной активацией симпатико-адреналовой системы. По мере истощения которой вегетативное обеспечение деятельности осуществляется все в большей степени за счет перехода регуляции на медленный, но более устойчивый уровень (увеличение удельного веса VLF-компонента). Выявленный дисбаланс подтверждался уве-

личением симпато-парасимпатического отношения (LF/HF), максимально возросшего у пациенток с ДДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента ($P < 0,01$) (рис. 21).

Текущая активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы является результатом многоконтурной и многоуровневой реакции системы регуляции кровообращения, изменяющей во времени свои параметры для достижения оптимального приспособительного ответа, который отражает адаптационную реакцию целостного организма.

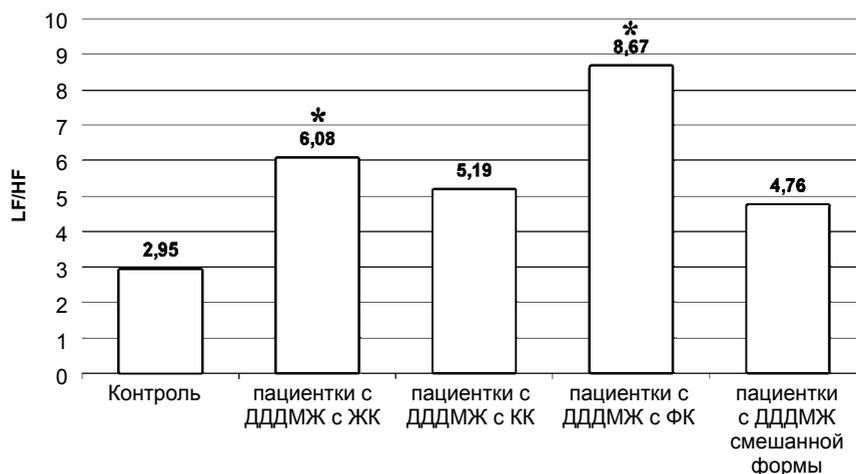


Рис. 21. Коэффициент LF/HF у здоровых женщин и пациенток с ДДДМЖ, ортостатическая проба.

Выраженные сдвиги при проведении активной ортостатической пробы могут служить критериями снижения адаптации организма обследуемых к модулируемой нагрузке и указывать на то, что организму приходится включать дополнительные мощности для вегетативного обеспечения деятельности.

По данным кардиоваскулярных тестов, вновь выявлены изменения, характеризующие снижение реактивности парасимпатического отдела ВНС – уменьшение регуляторных возможностей системы «быстрого» реагирования. Эти изменения проявились в снижении К30/15, во всех обследуемых группах с патологией молочных желез, который оказался наиболее низким в группе пациенток с ДДДМЖ с

преобладанием фиброзного компонента и смешанного характера, в 1,2 и 1,3 раза соответственно в сравнении с контролем ($p < 0,01$). Кроме того, выявлено снижение коэффициента дыхания во всех группах, за исключением ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента, что также указывает на недостаточность парасимпатической регуляции и является патогенетической основой развития реакций дезадаптации.

Анализируя показатели вегетативной нервной системы, обращает на себя внимание «стадийное» ухудшение параметров работы автономной регуляции. Показатели группы ДДМЖ с преобладанием железистого компонента, значения которых явились наиболее высокими в сравнении с показателями других групп, более низкие характеристики работы ВНС зарегистрированы у пациенток группы ДДМЖ с преобладанием кистозного и смешанного компонентов и достоверно более низкие значения группы ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента.

По-видимому, данные изменения связаны со стажем заболевания, длительностью патологического процесса в молочных железах и нарастанием нейро-гормональных сдвигов. Длительное соматическое страдание является стрессом для организма, еще Г. Селье были описаны фазовые реакции стресса. Во время первой фазы – реакция тревоги в организме появляются изменения, характеризующиеся повышением тонуса симпатической системы и другими сдвигами вегетативной нервной системы. Во второй фазе – стадии резистентности – организм начинает адаптироваться к продолжающемуся воздействию стрессора. При длительном воздействии стрессора энергия, необходимая для адаптации, может истощиться и развивается третья фаза стресса – фаза истощения. Таким образом, полученные нами данные можно отнести к фазе истощения, срыва адаптационных механизмов.

2.5. Особенности состояния общего адаптационного синдрома при мастопатии

С целью выяснения долевого участия высших регуляторных систем в развитии дисгормональной патологии проведён анализ структуры встречаемости адаптационных реакций в изучаемых

группах обследованных пациенток. Идентификацию соответствующих фаз общего адаптационного синдрома проводили по совокупной характеристике соотношения форменных элементов периферической крови.

Статистически значимые изменения формулы белой крови наблюдались при ДДМЖ у пациенток всех групп. Нейтрофилёз и лимфопения достоверно ($p < 0,01$) превышали соответствующие показатели контрольной группы, данные изменения нарастали с увеличением длительности заболевания и были наиболее выражены у пациенток группы ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента ($p < 0,01$). Это, по-видимому, свидетельствует о ухудшении адаптационных систем организма по мере увеличения стажа заболевания, который у пациенток группы ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента составил в среднем $4,5 \pm 0,8$ года.

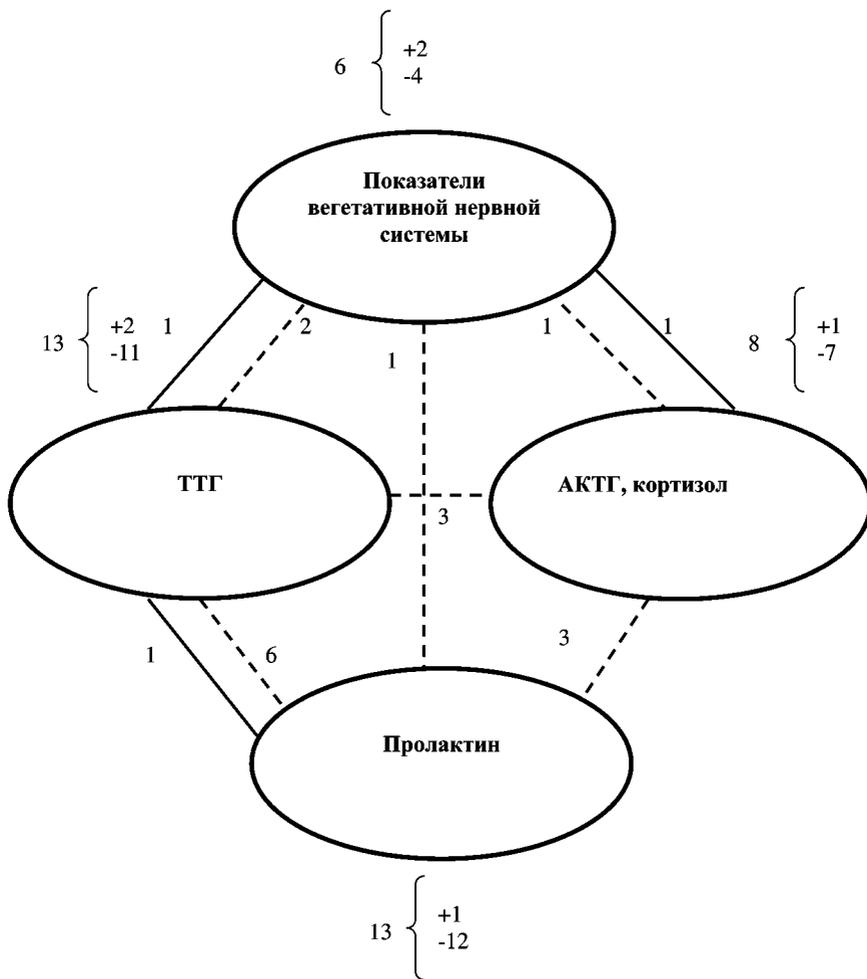
При становлении и развитии любого патологического процесса происходят выраженные изменения практически во всех звеньях гомеостаза: системе нервной и гуморальной регуляции, системе иммунологического надзора и т.д. Объединяющим началом при различных видах патологического процесса выступает такой общебиологический феномен, как общий адаптационный синдром, а изучаемые виды патологического процесса рассматривают как дисадаптозы. До настоящего момента нет чётких критериев диагностики стресс-синдрома или других изменений в процессе адаптации, ведущих к возникновению заболевания. Актуальным остаётся вопрос об адаптированности организма как в условиях нормы, так и при патологии.

При анализе фаз общего адаптационного синдрома в изучаемых группах (по процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле и их соотношению с сегментоядерными нейтрофилами), установлено, что адаптационные механизмы здоровых женщин группы контроля характеризовались реакциями тренировки (36,6 %) и реакциями активации (63,4 %). В целом, полученные результаты отражают хорошее состояние организма женщин и высокий уровень адаптационных реакций. Анализ представительства фаз общего адаптационного синдрома (ОАС) в группе женщин, страдающих ДДМЖ с преобладанием железистого компонента характеризовался в 13,6 % стадией острого

стресса и в 86,6 % стадией хронического стресса, схожие показатели оказались у женщин группы ДДДМЖ с преобладанием кистозного компонента и составили так же 13,6 % – острый стресс и 86,6 % – хронический стресс. Анализ фаз адаптационного синдрома у пациенток группы ДДДМЖ со смешанным компонентом показал в 17 % случаев (5 женщин) стадию острого стресса, и в 83,3 % случаев (25 человек) стадию хронического стресса. Это свидетельствует о выраженной стимуляции факторов неспецифической защиты и высокой стрессированности организма женщины. Результаты адаптационного синдрома в группе ДДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента показали в 97 % случаев стадию хронического стресса.

Таким образом, при оценке фаз адаптационного синдрома у пациенток с патологией молочных желез, выявлено достоверно ($p < 0,05$) большее количество стрессовых реакций, что указывало на резкое снижение защитных сил организма. Это доказывает факт принадлежности изучаемой патологии к дисадаптозу. Для наглядной оценки структуры межсистемных связей были построены матрицы корреляционных зависимостей при каждом варианте течения заболевания. В работе учитывались достоверные коэффициенты корреляции ($p < 0,05$) со значениями $|r| > 0,7$, что указывало на наличие сильных и очень сильных связей между анализируемыми параметрами.

Таким образом, полученные в ходе нашей работы данные позволили предположить первичное поражение нервной системы, в сочетании с заболеваниями щитовидной железы. Гормональные сдвиги, происходящие при изменении функционирования описанных систем, а именно: увеличение уровня АКТГ, кортизола, пролактина, ТТГ, приводят к основным механизмам формирования патологических изменений в молочных железах, в частности к гиперплазии ее ткани. Имеющееся соматическое страдание вызывает выраженную клиническую симптоматику, проявляющуюся в первую очередь болевыми ощущениями в молочных железах, чувством страха, канцерофобией, что в свою очередь усугубляет нарушения в нервной системе, замыкая порочный круг.



———— Положительная связь
 - - - - - Отрицательная связь

Рис. 22. Матрица корреляционных зависимостей у здоровых женщин (контрольная группа).

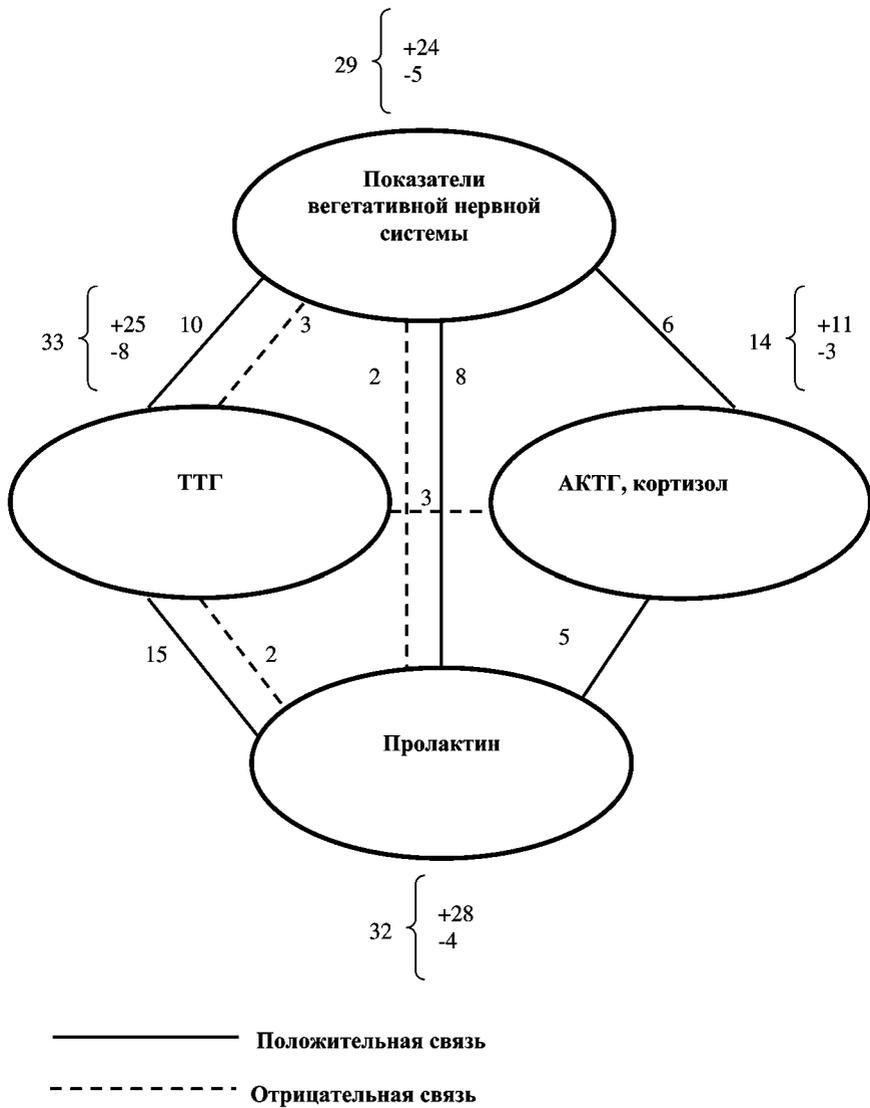


Рис. 23. Матрица корреляционных зависимостей у пациенток с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента.

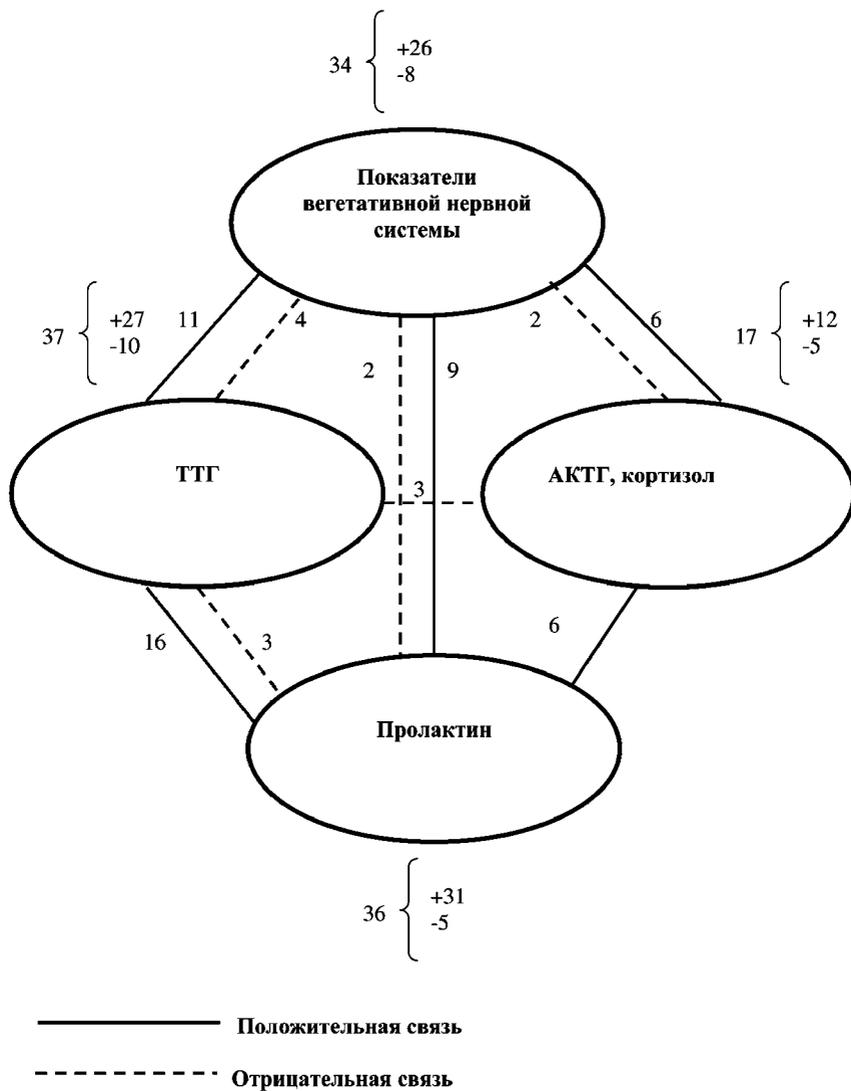


Рис. 24. Матрица корреляционных зависимостей у пациенток с ДДМЖ смешанной формы.

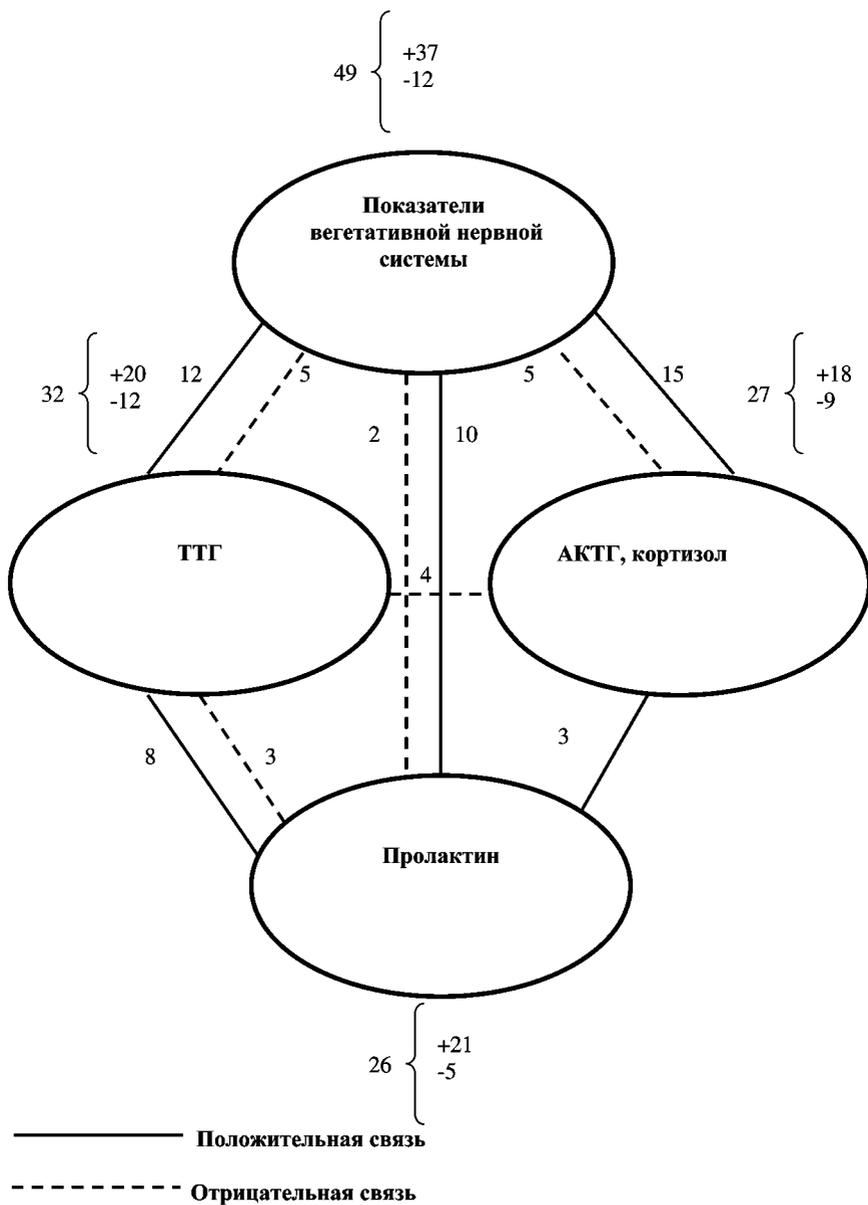


Рис. 25. Матрица корреляционных зависимостей у пациенток с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента.

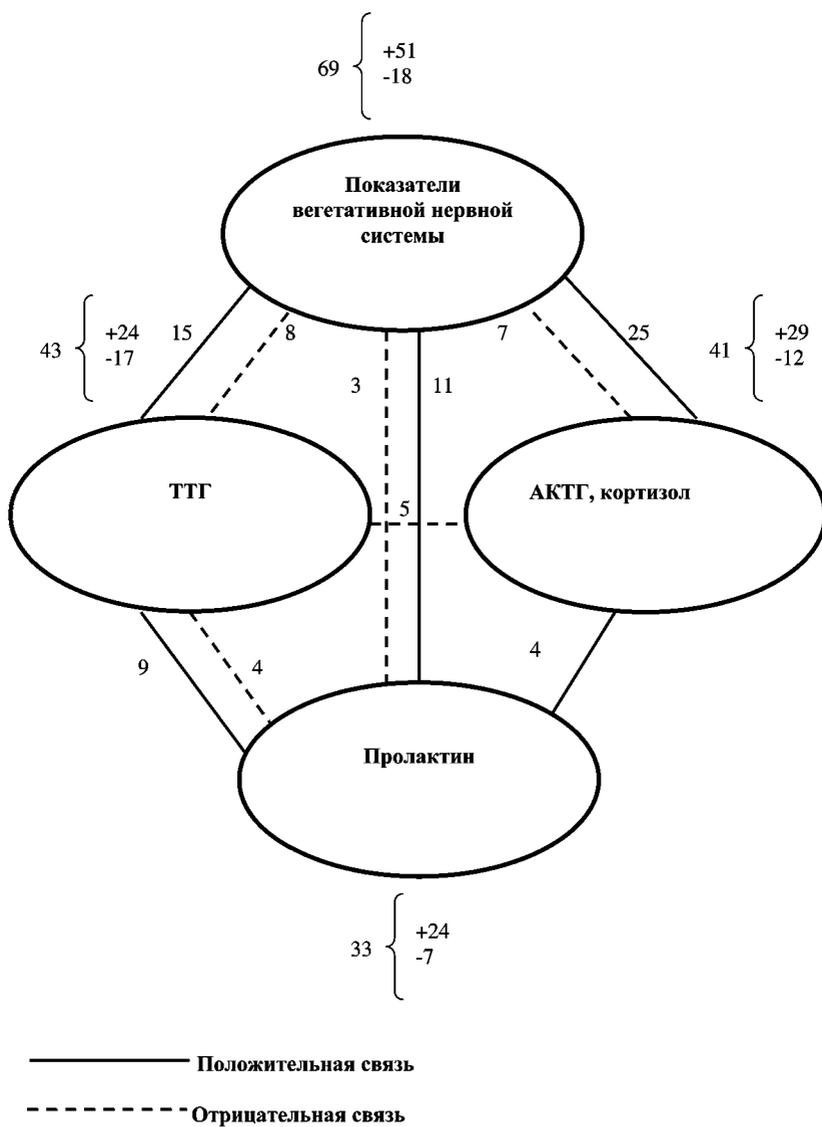


Рис. 26. Матрица корреляционных зависимостей у пациенток с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента.

2.6. Клинико-реабилитационные аспекты психических нарушений при пролиферативной гинекологической патологии

Исследование выполнено в рамках Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (№ гранта МК-3743.2008.7) Насыровой Р.Ф.

В настоящее время одним из основных направлений деятельности Российского здравоохранения становится повышение уровня репродуктивного здоровья женщин. Проллиферативная патология занимает ведущие позиции в структуре гинекологических заболеваний и нарушения фертильности у женщин репродуктивного возраста. При этом, мастопатия является особо значимой проблемой в социальном, медицинском и индивидуально-психологическом плане. Актуальность проблемы психических нарушений при гинекологических заболеваниях обусловлена возрастанием числа женщин с данной патологией, утяжелением течения и числа осложнений болезней репродуктивной системы. В связи с этим, создание и внедрение в здравоохранение организационной модели лечения и реабилитации, а также повышения качества жизни женщин с гинекологической патологией, имеющих психические нарушения, приобретает такое же приоритетное значение, как и разработка новых лекарственных форм и методов лечения.

Целью данного исследования являлась оценка уровня психического здоровья и качества жизни женщин с пролиферативной патологией репродуктивной системы.

После получения информированного согласия нами было обследовано 200 женщин (в возрасте от 18 до 45 лет, средний возраст составил $29,6 \pm 3,8$ лет) с пролиферативными заболеваниями репродуктивной системы. В исследовании использовался клинико-психопатологический метод, а также следующие психологические методические инструменты: шкала качества жизни «Роза качества жизни», с помощью которой субъективно пациентками оценивались следующие показатели: душевный покой, здоровье, семья, дети, жилищные условия, питание, условия района проживания, сексуальная жизнь, духовные потребности, общение с друзьями, развлечения, отдых, работа, материальный достаток и положение в обществе; а также шкала определения стрессоустойчивости и социальной адаптации

Холмса и Рея, определяющая степень стрессогенности жизненных событий и обстоятельств за предшествующий годовой период времени.

В результате клинико-психопатологического обследования женщин с пролиферативной патологией репродуктивной системы были определены уровни психического здоровья обозначенные как «психически здоровые», «донозологические нарушения» и «пограничные психические расстройства». С высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,05$) преобладал удельный вес женщин с психическими расстройствами (48 %), далее по частоте следовала группа с донозологическими расстройствами (23 %) из них 9 % соответствовали дефинициям психоадаптационного (ПАС) и 14 % психодезадаптационного (ПДАС) состояния. Распределение распространенности вариантов ПАС выявило преобладание у обследованных нарушений астенического регистра (6 %), основными проявлениями которых были чувство усталости нарастающее к концу дня, боли в мышцах, ощущение вялости, разбитости. Психовегетативный вариант ПДАС выявлялся у 4 % пациенток и был представлен пароксизмальными вегетативными дисфункциями, преходящими головными болями, нарушением сна, чувством необъяснимой «тоски». Дистимический вариант ПДАС, характеризующийся эмоциональной неустойчивостью в виде раздражительности, чувства беспокойства и психического дискомфорта, выявлен у 3 %, а дисмнестический вариант ПДАС, проявляющийся кратковременными изменениями в сфере внимания, ориентировки в знакомой обстановке, ошибочной оценке временных интервалов, диагностирован у 1 % женщин.

Для экстранозологической оценки психических нарушений у данных пациенток была использована модель «реакция – состояние – развитие». Выявленные психические нарушения у пациенток были представлены в основном невротическими реакциями и состояниями. Невротические реакции являлись начальным периодом формирования психических расстройств и характеризовались быстрой редукцией при проведении адекватной терапии. Невротические состояния отличались увеличением полиморфизма и стойкостью психопатологических расстройств. Невротические развития проявлялись нарушением личностной и социальной адаптации. При проведении психопатологического обследования невротические реакции у были

диагностированы у 15 % женщин. Обращает на себя внимание то, что при пролиферативной патологии преобладали стойкие невротические состояния (21 %). При этом невротические развития диагностированы у 12 % пациенток.

Также была осуществлена систематика психических непсихотических расстройств при пролиферативной патологии, основанная на феноменологическом принципе (симптом, синдром). Модель психопатологического синдрома имела вероятностный принцип, который реализовывался в выделении дискретного набора признаков-симптомов. Выделение ведущего психопатологического синдрома с учетом сложных психических и соматических взаимоотношений была сопряжена с практическими трудностями. Необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев имело место сочетание нескольких синдромов.

Результаты проведения синдромальной оценки психических нарушений, имеющей важное диагностическое, реабилитационное и прогностическое значение, демонстрировали ведущие позиции по распространенности депрессивных состояний (у 32 % женщин), затем следовали тревожные и астенические синдромы (у 27 и 21 % соответственно). При этом ипохондрические нарушения выявлены у 17 %. Диссоциативные и фобические нарушения были диагностированы у 10 и 8 % женщин соответственно. Коморбидность психопатологических синдромов была выявлена у 25 % пациенток.

Анализ анамнестических данных продемонстрировал значительный стрессорный прессинг, которому подвергались обследованные женщины. Данные полученные с использованием шкалы определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Рея зарегистрировали у пациенток уровень сопротивляемости к стрессу близкий к критическому, у них степень стрессовой нагрузки составила $187,1 \pm 21,8$ балла. Кроме того, в исследовании выявлено влияние социальных факторов на формирование и динамику психических расстройств. Анализ источников стресса показал доминирующую позицию (59 %) семейных стрессоров (развод или разъезд супругов без оформления развода, усиление конфликтности отношений с супругом, проблемы с родственниками мужа, проблемы с детьми). Менее значимую роль играли проблемы на работе и неудовлетворительные жилищно-бытовые условия (47 % и 21 % соответственно).

Многие (43 %) женщины считали, что причиной ухудшения психического состояния являлись ситуации, связанные с неэффективностью лечения гинекологической патологии. У трети обследованных обнаружено сочетание различных психотравмирующих факторов пролонгированных по времени. Оценка степени тяжести психотравмирующих событий выявило, что тяжелые стрессовые ситуации составили 18 %, в остальных случаях имела место средней степени выраженности психическая травма, которая также, по мнению женщины, «отрицалась» на состоянии здоровья. Данный факт демонстрирует обусловленность формирования психических расстройств, в том числе, и средовыми факторами (приоритетно психогениями).

Психическое и физическое здоровье связано с концепцией качества жизни, основанного на интеграции соматической и психиатрической медицины. Данное понятие выражает полноту удовлетворения личности и характеризует способность человека к адаптации в изменяющихся условиях макро- и микросоциума. Результаты исследования с использованием шкалы «Роза качества жизни» продемонстрировали наибольшую уязвимость у женщин с пролиферативной патологией репродуктивной системы критериев «здоровье» ($1,78 \pm 0,10$ балла), «душевный покой» ($1,83 \pm 0,12$ балла), «отдых» ($2,23 \pm 0,13$ балла) и «сексуальная жизнь» ($2,31 \pm 0,15$ балла). Данные корреляционного анализа изучаемых параметров качества жизни выявили значимые связи между критерием «душевный покой» и субъективной оценкой параметров «здоровье» ($r=0,35$, $p<0,05$), «работа» ($r=-0,36$, $p<0,0001$), «сексуальная жизнь» ($r=0,37$, $p<0,05$), «отдых» ($r=0,35$, $p<0,05$), «материальное положение» ($r=0,33$, $p<0,05$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что психические расстройства у женщин с пролиферативной патологией имеют высокую распространенность и оказывают негативное влияние на течение и прогноз болезни, а также социальную адаптацию и качество жизни пациенток. В связи с этим, необходимо подчеркнуть, что на практике гинекологи уделяют недостаточное внимание диагностике и терапии психической патологии у обратившихся за их помощью женщин в силу ряда причин. В понимании большинства врачей и пациентов поводом обращения к психиатру служат грубые психические нарушения. Вместе с тем, редкость обращения за помощью к психиатру затрудняет оценку расстройств и их нозологи-

ческой структуры у данного контингента. При этом тяжесть течения патологии репродуктивной системы во многом определяется психическим состоянием пациентки, присутствием значимых социально-стрессовых воздействий и имеющимися личностными психологическими проблемами. Чем стабильнее психоэмоциональное состояние женщин с патологией репродуктивной системы, тем благоприятнее течение заболеваний и реже возникают осложнения. В свою очередь выраженность гинекологических проблем определенным образом влияет на психическое здоровье.

Сложное взаимодействие конституционально-биологических, психогенных, соматогенных и социально-психологических факторов в формировании и становлении психических нарушений при пролиферативной патологии репродуктивной системы диктует необходимость разработки патогенетической терапии, основанной на принципе дифференцированности, комплексности и поэтапности терапевтических воздействий с учетом клинической феноменологии и динамики психопатологических расстройств и гинекологических заболеваний. Высокий удельный вес психологических факторов выступающих и в роли триггерного момента в развитии гинекологической патологии, так и в качестве последствий исчерпывающе обосновывает необходимость проведения психотерапевтической работы у данного контингента. Поэтому включение психотерапии как обязательного вида терапии, решающий клинические, психологические и социальные проблемы, существенно оптимизирует комплексную систему лечебных воздействий.

Наиболее приемлемой организационной формой реабилитационных мероприятий, на наш взгляд, является модель «взаимодействия-прикрепления», когда психиатр (исполняющий функции консультанта) осуществляет прием и лечение женщин с патологией репродуктивной системы с коморбидными психическими расстройствами, обсуждает и вырабатывает с гинекологом единую тактику лечения данных нарушений. Представленная технология должна использоваться при организации психиатрических и психотерапевтических кабинетов, работающих в структуре гинекологических стационаров и женских консультаций, что будет создавать благоприятные условия для своевременной диагностики и лечения психических расстройств. Своевременная и адекватная терапия психических нарушений спо-

способствует снижению перегруженности гинекологических служб, стоимости лечения и повышению эффективности реабилитационных воздействий при патологии репродуктивной системы, повышению качества жизни женщин.

Представленные данные демонстрируют высокую коморбидность пограничных психических расстройств и пролиферативной патологии репродуктивной системы, которая усугубляя тяжесть состояния женщин и снижая адаптационные возможности, существенно ухудшает качество жизни и эффективность лечебных мероприятий. Принципы диагностики, терапии и профилактики психических расстройств при пролиферативных гинекологических заболеваниях предусматривают оценку совокупности гинекологических, психических, психологических и социальных факторов, что позволяет своевременно диагностировать данные нарушения с последующим определением адекватной терапевтической тактики.

ГЛАВА III. ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МАСТОПАТИИ

3.1. Клиническая эффективность применения БАД «Токсидонт-май» в терапии мастопатии

В рамках исследования проведено простое слепое плацебо контролируемое в параллельных группах с открытой группой сравнения клиническое исследование эффективности применения БАД Токсидонт-май в качестве средства коррекции соотношения метаболитов эстрогенов (2-ОНЕ/16 α ОНЕ1), ответственных за эстроген-зависимую пролиферацию ткани молочной железы у пациенток с ДДМЖ.

В соответствии с международными стандартами GCP задачами исследования явились:

1. Оценка клинической эффективности препарата БАД «Токсидонт-май» (Биолит, Томск).

2. Сравнительный анализ терапии с применением БАД «Токсидонт – май» и БАД «Индинол» («Мираксфарма», Россия).

В исследовании принимали участие группы пациенток:

I. Группа «БАД Токсидонт – май» – состояла из 40 женщин.

II. Группа «БАД Индинол» – состояла из 40 женщин.

III. Группа «Плацебо» – состояла из 40 женщин.

В каждую группу вошли женщины из 4 подгрупп с различными формами ДДМЖ по 10 человек из каждой, таким образом были отобраны рандомизированные группы, включенные для дальнейшего исследования.

Критериями включения являлись: наличие подтвержденного диагноза ДДМЖ; отсутствие аллергических реакций в анамнезе; наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: наличие декомпенсированных заболеваний, которые могли повлиять на проведение исследования; хронический алкоголизм и наркомания; гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; наличие других противопоказаний для приема препарата по результатам клинического обследования и сбора анамнеза; участие в других клинических исследованиях в течение предыдущего месяца.

Длительность наблюдения составила 4 недели для каждой группы. Лечение группы контроля не проводилось.

БАД «Токсидонт-май» – концентрированный сок корня лопуха, содержащий полисахарид инулина (до 40 %), протеин (до 12,5 %), эфирное барданное и жирные масла (до 0,17 %), дубильные вещества, горечи, пальмитиновую и стеариновую кислоты, ситостерин, стигмастерин, фитостерин, аспарагин, микро- и макроэлементы. Препарат принимали по 1 мерной ложке (20 гр.) 3 раза в день, предварительно растворив в стакане воды, курсом в течение 4 недель.

БАД «Индинол» – фитопрепарат, полученный из растения семейства крестоцветных, содержащий индол-3-карбинола. «Индинол» назначался по 2 капсулы (200 мг чистого индол-3-карбинола) 2 раза в день в течение 4 недель.

В качестве критериев эффективности терапии оценивалось количественное определение уровней и соотношение метаболитов эстрогенов в моче (2-гидроксиэстрон/16-альфа-гидроксиэстрон), а также клиническая динамика заболевания.

При оценке показателей уровней и коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов при ДДМЖ выявлено, что средние значения показателя 2-ОНЕ снижены, тогда как уровень «агрессивного» метаболита 16 α ОНЕ1 был достоверно ($P < 0,05$) выше во всех группах, чем в контроле. Величина соотношения 2-ОНЕ/16 α ОНЕ1 соответственно была ниже по сравнению с контрольной группы.

В анализ оценки эффективности проведенных вариантов лечения вошли все пациентки, закончившие исследования.

Применение БАД «Токсидонт-май» оказало значительный эффект на субъективные проявления ДДМЖ. Исчезновение жалоб на боли было отмечено у 30 (75 %) пациенток. Различное по степени облегчение болевых ощущений отметили 32 (80 %) женщины. Выделения из сосков отмечались у 9 (22,5 %) обследуемых женщин до лечения. После лечения у 8 (88,8 %) они прекратились уже к окончанию курса лечения. Наиболее важным для оценки эффективности препарата БАД «Токсидонт-май» было изучение влияния на объективные признаки ДДМЖ. С этой целью, в случае ДДМЖ с преобладанием железистого компонента учитывалось уменьшение количества уплотнений (пальпаторно), в случае с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента – количество кист (по данным ультразвукового иссле-

дования), в случае с ДДМЖ смешанной формы и с преобладанием фиброзного компонента – уменьшение уплотнений и степени фиброза (пальпаторно и по данным УЗИ МЖ). Объективные признаки ДДМЖ отсутствовали у 40 % всех пациенток после лечения. После курса лечения препаратом БАД «Токсидон-май» выявлено статистически значимое повышение уровня 2-гидроксиэстрогена ($P < 0,05$), понижение 16αгидроксиэстрогена, а значит и увеличение соотношения 2-ОНЕ/16αОНЕ1. Результаты исследования свидетельствуют, что заметное улучшение в метаболизме эстрогенов проявляется уже после 4 недель приема препарата: существенно снизился уровень 16αОНЕ1 в 1,1 раз и возрос уровень экспрессии 2-ОНЕ в 1,6 раз. Соответственно коэффициент соотношения метаболитов увеличился более чем в 1,8 раза. Побочные эффекты на фоне проводимой терапии были отмечены у 2 (5 %) женщин в виде диареи.

Таблица 1

Показатели уровня метаболитов эстрогенов и их соотношение коэффициента в группе БАД «Токсидонт-май» ($X \pm m$)

	До лечения	После лечения	Контроль
2-ОНЕ1 (нг/мл)	8,15±1,02	13,63±0,32	25
16αОНЕ1 (нг/мл)	6,55±0,14	5,8±0,09	12
2-ОНЕ1/16αОНЕ1	1,24±0,09	2,35±0,1	2,35

У пациенток группы препарата БАД «Индинол» после лечения также выявлено улучшение при анализе субъективных проявлений ДДМЖ. Исчезновение жалоб на боль отмечалось у 28 (70 %) женщин. Объективные проявления в виде уплотнений, также имели частичный регресс после 4 недель терапии у 20 (40 %) пациенток. Исчезновение выделений из сосков у 5 (62,5 %) женщин из 8 имевших их до лечения. Из полученных данных, средний уровень метаболита 2-ОНЕ увеличился в 1,5 раза по сравнению с группой контроля. В тоже время, снизился метаболизм «агрессивного» метаболита 16αОНЕ1 в 1,2 раза, а соответственно и коэффициент соотношения 2-ОНЕ/16αОНЕ1 увеличился 1,8 раза. Побочные эффекты от проводимой терапии препаратом БАД «Индинол» были отмечены у 3 (7,5 %) женщин: боли в эпигастральной области – 2 (5 %), диарея – 1 (2,5 %). Данные не-

желательные явления не потребовали отмены препарата, поскольку прошли через несколько дней самостоятельно.

Таблица 2

Показатели уровня метаболитов эстрогенов и их соотношение коэффициента в группе БАД «Индинол» ($X \pm m$)

	До лечения	После лечения	Контроль
2-ОНЕ1 (нг/мл)	7,9±0,94	12,98±0,56	25
16αОНЕ1 (нг/мл)	6,32±0,2	5,7±0,11	12
2-ОНЕ1/16αОНЕ1	1,42±0,32	2,26±0,25	2,35

В группе «Плацебо» изменений как клинически, так и лабораторно не выявлено.

Таблица 3

Показатели уровня метаболитов эстрогенов и их соотношение коэффициента в группе «Плацебо» ($X \pm m$)

	До лечения	После лечения	Контроль
2-ОНЕ1 (нг/мл)	8,05±1, 11	8,03±0,9	25
16αОНЕ1 (нг/мл)	5,8±0,41	5,5±0,5	12
2-ОНЕ1/16αОНЕ1	1,23±0,2	1,26±0,31	2,35

Проведенное клиническое исследование показало, отсутствие побочных эффектов в сочетании с достаточно высокой эффективностью предлагаемого нового способа лечения, что позволяет рекомендовать препарат БАД «Токсидонт-май» в комплексной терапии ДДМЖ.

Действующим веществом БАД «Токсидонт-май» является моноамид аспарагиновой кислоты β-аспарагин, обладающий цитостатическим и апоптоз-индуцирующим действием и является одним из компонентов, обуславливающий противоопухолевую активность (Боев Р.С., 2006). Также в состав БАД «Токсидонт-май» входит высокомолекулярный инулин, оказывающий мощный антиоксидантный, иммуномодулирующий и гепатопротекторный эффекты.

Корень лопуха заготавливают ранней весной в экологически чистых районах Томской области и Алтайского края. Сырьё проходит входящий контроль по содержанию биологически активных веществ,

тяжелых металлов, и пестицидов. Экстракцию осуществляют водой в течение 30-40 минут с интенсивным перемешиванием при температуре не выше 65 °С. Отфильтрованный экстракт концентрируют в вакууме при температуре не выше 50°С до содержания сухих веществ не мене 75 %. Концентрированный экстракт стерилизуют при температуре 120-125°С в течение нескольких секунд, потом мгновенно охлаждают до 25-30°С, что позволяет избежать термического разложения БАВ. Стерильный экстракт корня лопуха под названием «Токсидонт-Май» в асептической таре может храниться в течение двух лет без потери своей биологической активности и изменения потребительских свойств. По мере необходимости стерильный концентрированный экстракт корня лопуха «Токсидонт-Май» купажируют, разливают в потребительскую тару, маркируют и отправляют на склад. Экстракт «Токсидонт-Май» разливают по 75 мл в банки полимерные для хранения лекарственных средств и витаминов по ТУ 9197-086-20680882-07.

Вероятно, эффект, оказываемый БАД «Токсидонт-май», заключается в индукции изоформы цитохрома 450, а именно – CYP1A1, способствуя направлению метаболизма эстрогенов к образованию именно 2-гидроксиэстрона. Полученный метаболит является антагонистом рецептора эстрогена и блокирует его активацию самим эстрогеном, а также «агрессивным» метаболитом 16 α ОНЕ1. Таким образом, прерывается синтез эстроген – зависимых генов, что подавляет пролиферативный рост клеток.

Применение препараты БАД «Токсидонт-май» экономически целесообразно у больных с ДДМЖ в сравнении с препаратом БАД «Индинол». Таким образом, с позиции экономического анализа, то есть с учетом эффективности, отсутствия побочных эффектов, отсутствия осложнений терапии и хорошей переносимости и сравнительно небольшой стоимостью, представляется наиболее предпочтительным применение препарата БАД «Токсидонт-май» по сравнению с препаратом БАД «Индинол».

3.2. Клиническая эффективность применения БАД «Токсидонт-май» и геля «Мамавит» в терапии мастопатии

Нами проведено контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности БАД «Токсидонт-май» (экстракт корня лопуха) и «Мамавит» гель в качестве средства лечения диффузной дисгормональной дисплазии молочных желёз. Стандартным лечением в исследовании являлись препараты гестагены с 16 по 25 день цикла в средней дозе курсом 3 месяца (ГИНЕКОЛОГИЯ. Национальное руководство. Под ред. Кулакова В.И., М.:ГЭОТАР-Медиа, 2007).

У пациенток, принимавших комплексное лечение с дополнительным назначением биологической активной добавки ООО «Биолит», также использовалась стандартная терапия. Кроме этого был назначен препарат «Токсидонт-май» (экстракт корня лопуха) по 1 мерной ложке (2,0 гр.) 3 раза в день, предварительно растворив в 1 стакане воды в течение 30 дней. «Мамавит» гель наносился в небольшом количестве на чистую кожу молочных желёз лёгкими круговыми движениями 2 раза в день в течение 3 месяцев.

Группа «стандартная терапия+Токсидонт-май +Мамавит» (СТ+ТМ+ММ) состояла из 30 человек. Группа «стандартная терапия» (СТ) состояла из 30 человек. Группа контроля «ГК» – 25 практически здоровых с сопоставимыми характеристиками по возрасту.

«Мамавит» гель содержит кристаллическое азотосодержащее вещество неалкалоидного типа, выделенное из концентрированного сока лопуха майского, которое обладает мощным рассасывающим и противоопухолевым действием. Эфирные масла, входящие в состав геля, укрепляют сосуды, активизируют капиллярное кровообращение, предупреждают процессы старения кожи.

«Мамавит» гель наносился в небольшом количестве на чистую кожу молочных желёз и лёгкими движениями проводился массаж по оригинальной методике с соблюдением топографо-анатомических закономерностей лимфодренажной системы молочных желёз по 5-10 мин. 2 раза в день в течение 3 месяцев.

В анализ оценки эффективности проведенных вариантов лечения вошли все пациентки, закончившие исследование. БАД «Токсидонт-май» применяется для терапии заболеваний ЖКТ, инфекционных

и воспалительных процессах, нарушении обмена веществ, кожных заболеваний. Интерес представляет описанное для экстракта корня лопуха противоопухолевое действие. Экстракт корня лопуха обладает антиоксическим и антиоксидантным действием. Кроме того, корень лопуха оказывает мочегонное, жаропонижающее, противовоспалительное и бактерицидное действие, стимулирует обмен веществ. Он увеличивает содержание гликогена в печени, обладает желчегонным действием, усиливает антиоксическую функцию печени. В эксперименте установлена противоязвенная активность экстракта из корней лопуха, не уступающая стандартной терапии. Доказано, что действующие вещества экстракта корня майского лопуха тормозят рост злокачественных новообразований. Показано применение корня лопуха при почечно-каменной болезни, начальных формах сахарного диабета. Экстракт корня лопуха применяется для местного противовоспалительного лечения. БАД «Токсидонт-май» сочетается с приёмом любых препаратов. Эффект от курсового лечения длителен.

Исследований по требованиям и критериям доказательной медицины применения экстракта корня лопуха до настоящего времени в гинекологической практике не проводилось. «Токсидонт-май» и «Мамавит» гель до настоящего времени для лечения мастопатии не применялись. Мастопатия относится к доброкачественным пролиферативным заболеваниям женской репродуктивной системы (как и миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия). Актуальность проблемы мастопатии обусловлена её фоновым состоянием для развития в дальнейшем рака молочной железы. Рак молочной железы является основной причиной онкологической заболеваемости и смертности в России. В настоящее время 30 % рака молочной железы диагностируется у пациенток репродуктивного возраста (до 45 лет). Поэтому, повышение эффективности лечения мастопатии рассматривается как ранняя профилактика развития рака молочной железы.

Диффузная дистормональная дисплазия молочных желёз (ДДМЖ) является самой частой формой мастопатии. Известно, что 80 % гинекологических пациенток имеют мастопатию, из них 70 % – диффузную форму. В зависимости от преобладания при УЗ-исследовании морфологического компонента выделяют ДДМЖ с преобладанием железистого, кистозного или фиброзного компонента.

Основным клиническим симптомом мастопатии является болезненность молочных желёз (масталгия), которая трудно купируется при известных традиционных вариантах лечения.

Оценка эффективности применения БАДа «Токсидонт-май» в комплексе с «Мамавит» гелем проводилась по результатам влияния его на показатели психо-эмоционального статуса, функционального состояния центральной и вегетативной нервной системы, иммунного статуса и гормонального фона, а также оценивалась клиническая динамика заболевания.

У пациенток, принимающих стандартную терапию диффузной дисгормональной дисплазии молочных желёз при комплексном многофакторном анализе их состояния через 4 и 12 недель от начала исследования показатели психо-эмоционального статуса, функционального состояния центральной и вегетативной нервной системы, иммунного статуса не изменялись ($p > 0,05$). Не отмечалась также положительная динамика со стороны гормонального статуса гипофизарно-яичниковых гормонов. То есть ДДМЖ клинически не прогрессировала, но оставалась высокой вероятность, что причина её возникновения не устранена полностью, так как психо-эмоциональные нарушения, иммунологические нарушения, гормональный дисбаланс и нарушение статуса факторов пролиферации оставались в пределах прежних (до исследования) значений.

В то же время на фоне приёма БАД «Токсидонт-май» и применения геля «Мамавит» в сочетании со стандартной терапией наблюдалась положительная динамика ($p < 0,05$) состояния центральной и вегетативной нервной системы, что проявлялось нормализацией психо-эмоционального фона, выраженным снижением степени невротизации пациенток. Особенно выраженная тенденция была выявлена к снижению показателей тревожности, однако и при высоком уровне депрессии произошла нормализация изучаемых показателей.

При оценке показателей ЦНС и ВНС выявлено, что состояние нейро-гуморальной регуляции при мастопатии характеризуется умеренным уровнем вагусных и гуморально-метаболических (церебральных эрготропных) влияний при высоком уровне симпатических влияний в модуляции сердечного ритма. Баланс отделов вегетативной нервной системы характеризуется выраженным преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной

системы. На фоне стандартного лечения изучаемые характеристики состояния ЦНС и ВНС достоверно не изменялись, даже имели тенденцию к усилению патологических моментов. На фоне приёма БАД «Токсидонт-май» и геля «Мамавит» выявлено, что текущее функциональное состояние приближалось ($p < 0,05$) к удовлетворительному через 4 недели приёма препарата. Реактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы при проведении ортостатической пробы достоверно ($p < 0,05$) уменьшалась. Вегетативное обеспечение деятельности при проведении функциональных проб характеризуется адекватной активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Отмечено повышение адаптационных резервов организма при применении БАД «Токсидонт-май» и геля «Мамавит», а при применении стандартной терапии они оставались низкими. Уровень функционирования физиологической системы приближался к нормативным показателям при лечении с комплексным применением БАДа «Токсидонт-май» и геля «Мамавит».

Таблица 4

Сводная таблица параметров спектрального анализа после курса применения БАД «Токсидонт-май» и геля «Мамавит»

Проба	TP	VLF	LF	HF	% VLF	% LF	% HF	RR min	RR max	RRNN	SDNN
Фоновая	4325	827	227	1063	41	12	35	654	325	729	24
Проба с глубоким дыханием	1537	1126	298	2737	8	16	36	635	792	728	52
Проба Вальсальвы	76508	938	5821	5309	55	38	29	223	1282	296	129
Ортостатическая проба	8960	521	1091	1338	43	36	24	149	1372	286	66
Проба с изометрическим сокращением	1087	694	328	102	12	29	58	398	387	256	25

Комплексный анализ показателей гормонального статуса выявил статистически значимые ($p < 0,05$) тенденции нормализации уровней АКТГ, кортизола – гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы при применении БАД «Токсидонт-май». Изменений со стороны уровней тестостерона, дегидроэпистендиола (ДГАС) и 17-гидроксипрогестерона не выявлено при всех вариантах терапии. При применении БАДа «Токсидонт-май» выявлена достоверная ($p < 0,05$) тенденция к повышению S-S-связывающего глобулина- белка, продуцируемого печенью и участвующего в метаболизме женских половых гормонов.

Таблица 5

Показатели гормонального статуса (на 8 день менстр. цикла) после курса применения БАД «Токсидонт-май» и геля «Мамавит»

Показатель	До лечения	После лечения	норма	Ед. СИ
АКТГ	68 (↑) ±3,15	32±3,05	10-60	Пг/мл
кортизол	765(↑)±15,25	325±15,35	150-650	Нмоль/л
ТТГ	3,2±1,05	2,4±1,01	0,23-3,4	мЕд/л
S-S-связывающий глобулин	45,0±5,18	100,0±4,60	26,0-110,0	Нмоль/л
пролактин	885±10,15	435±10,10	80-725	Нмоль/л

Из анализируемых показателей функционального состояния щитовидной железы отмечена тенденция ($p < 0,05$) к понижению значений ТТГ от выявленных цифр верхней границы нормы в начале исследования, что указывает на влияние БАДа «Токсидонт-май» на обменно-эндокринные процессы в организме.

Показатели иммунного статуса при применении БАДа «Токсидонт-май», а именно Т-клеточного и гуморального звена, значительно улучшились за счёт повышения уровней CD3 и CD4, выявлена тенденция к понижению значений CD8 и CD16, а также снижению значений IgG и ЦИКов, что указывает о наличии у экстракта корней лопуха противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта ($p < 0,05$).

Таблица 6

Показатели иммунного статуса после курса применения
БАД «Токсидонт-май» и геля «Мамавит»

Показатель	До лечения	После лечения через 4 нед.	После лечения через 12 нед.	Норма	Ед.
Количество лейкоцитов	6,4	5,2	5,6	4,5-8,0	*10
базофилы	2/50	1/30	1/30	0-1/20-100	%
эозинофилы	2/350	2/300	2/150	2-5/100-300	%
палочкоядерные	4/300	2/150	2/125	2-4/100-300	%
сегментоядерные	55/2600	46/2350	48/3250	40-60/ 1800-4800	%
лимфоциты	35/2000	30/1800	33/2000	25-45/ 1200-2800	%
моноциты	5/400	4/350	6/330	4-8/200-600	%
СД3	34±4,16	44±3,57	76±6,37	65-79	%
СД4	21±1,07	36±1,27	37±1,43	34-44	%
СД8	47±1,20	32±1,92	25±1,55	19-27	%
СД16	12±0,94	17±1,81	8±1,81	6-18	%
СД72	2±0,18	5±0,52	6±1,53	3-15	%
СД25	2±0,37	1±0,20	1±0,10		
СД95	2±0,04	4±1,69	5±0,53		
IgM	1,75±0,5	1,89±0,12	1,66±0,25	0,8-2,5	г/л
IgG	20,25±1,2	17,70±1,6	10,70±1,6	8,0-16,0	г/л
IgA	2,64±0,35	2,86±0,51	1,29±0,44	0,7-3,0	г/л
ЦИК	0,200±0,10	0,100±0,01	0,070±0,01	0,040-0,100	Ед. опт. пл.

Особое внимание привлекла оценка динамики показателей, ответственных за прогрессирование пролиферативных процессов в женской репродуктивной системе при различных вариантах лечения ДДГМЖ. Несомненно, что применение БАД «Токсидонт-май» и геля «Мамавит» в комплексе со стандартной терапией достоверно приводит к более выраженному эффекту снижения ($p<0,05$) уровней изучаемых факторов роста TNF-альфа, IGF-1,

которые стимулируют пролиферативные процессы и повышению интерлейкина-10, являющегося цитокином с антипролиферативным действием.

Таким образом, БАД «Токсидонт-май» совместно с гелем «Мамавит» может быть с успехом использован в гинекологической практике для лечения доброкачественных пролиферативных процессов в женской репродуктивной системе, а именно диффузной дисгормональной дисплазии молочных желёз. В нашем исследовании выявлены достоверные позитивные влияния препаратов из экстракта корней майского лопуха на важные звенья регуляции жизнедеятельности организма, участвующие в генезе и прогрессировании данного заболевания. Применение препаратов из экстракта корней майского лопуха производства ООО «БИОЛИТ» возможно как в комплексном лечении, так и с профилактической целью в реабилитационном периоде.

3.3. Клиническая эффективность применения БАД «Венорм» в качестве вегетокорректора при мастопатии

В настоящее время в клинических руководствах практически отсутствуют рекомендации по применению при заболеваниях молочных желез препаратов для коррекции вегетативной дисфункции. На современном этапе считают перспективным изучение в качестве вегетокорректоров средств растительного происхождения, обладающих низкой токсичностью, слабой выраженностью или полным отсутствием побочных эффектов, возможностью длительного применения.

Ряд авторов предлагает использовать в комплексном лечении дисгормональных дисплазий молочных желёз при наличии в этиологии нейрогенных факторов психотропных препаратов, таких как: настойка валерианы, пустырника, экстракт пассифлоры, а также комбинированные препараты (ново-пассит, корвалол). В.Е. Шикина (2006) предлагает добавить в лечение фиброзно-кистозной мастопатии седативный чай и адаптогены (экстракт элеутерококка). Однако ни один из авторов не оценивает функциональное состояние ВНС перед лечением и не проводит контроль эффективности предлагаемой терапии.

В рамках нашей работы проведено простое слепое плацебоконтролируемое в параллельных группах с открытой группой сравнения клиническое исследование эффективности применения БАД «Венорм» в качестве средства коррекции вегетативной дисфункции у пациенток с ДДМЖ.

В соответствии с международными стандартами GCP:

1. Оценена клиническая эффективность препарата БАД Венорм при вегетативной дисфункции у пациенток с ДДМЖ.
2. Оценена динамика изменения показателей состояния вегетативной нервной системы на фоне терапии БАД Венорм и при приёме препарата Мамоклам.
3. Проведён сравнительный анализ терапии с применением БАД Венорм и препарата Мамоклам.

В исследовании принимали участие группы пациенток:

I. Группа Венорм – состояла из 40 человек.

II. Группа Мамоклам – состояла из 40 человек.

III. Группа плацебо – состояла из 40 человек.

Группы была сформированы следующим образом: из 4 групп пациенток с разными формами ДДМЖ было взято по 10 человек, таким образом, отобраны равнозначные группы, включенные в исследование.

Критерии включения были следующими: наличие подтвержденного диагноза ДДМЖ; отсутствие аллергических реакций в анамнезе; наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие в анамнезе психического заболевания, препятствующего участию в исследовании; хронический алкоголизм или наркомания; наличие противопоказаний для приема препарата по результатам клинического обследования и сбора анамнеза; гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; участие в других клинических исследованиях в течение предыдущего месяца.

Продолжительность участия испытуемых в исследовании была 4 недели для каждой группы пациенток. Для группы контроля лечение не проводилось.

Венорм назначали внутрь, в дозе по 1 чайной ложке, растворенной в 100 мл теплой воды 3 раза в день за 20 минут до еды в течение 4

недель. Мамоклам назначали внутрь перед едой, в дозе по 1 таблетке 3 раза в день, в течение 4 недель.

Пациентки наносили врачу 3 запланированных визита – 1 до начала исследования, 0 в начале лечения и 1 после проведения четырехнедельного курса лечения.

В качестве критериев эффективности терапии вегетативной дисфункции при ДДМЖ использовались: 1) оценка индекса Кердо и индекса вегетативной резистентности Вейна; 2) параметры кардиоинтервалографии; 3) показатели, характеризующие вариабельность ритма сердца, исследуемые на аппарате «ВНС-Микро»; 4) оценка показателей кардиоваскулярных тестов, с помощью аппаратного комплекса «ВНС-Микро». К субъективным параметрам оценки эффективности лечения относились характер жалоб и общее самочувствие пациентки.

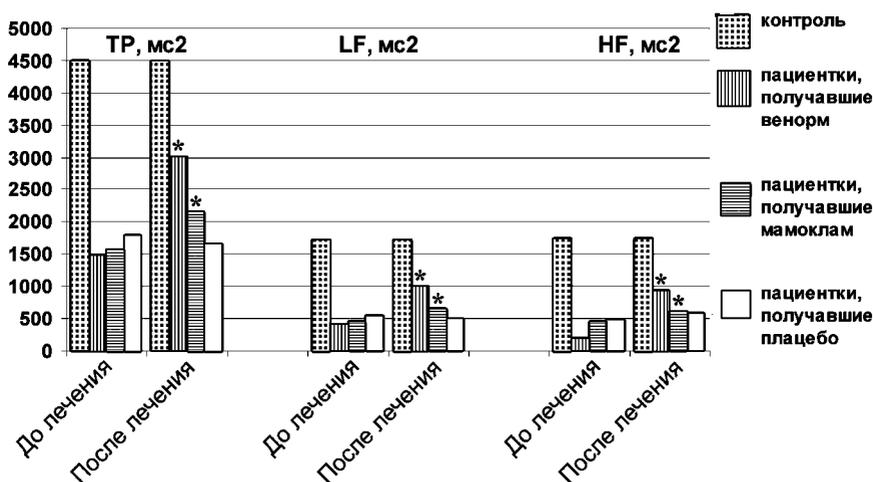


Рис. 27. Показатели, характеризующие вариабельность ритма сердца у здоровых женщин и пациенток с ДДМЖ в зависимости от метода лечения (мс²).

Примечание: Здесь и далее * – достоверное отличие по сравнению с «до лечения».

При анализе показателей вегетативной нервной системы следует отметить, что при применении Венорма у пациенток с ДДМЖ

обнаруживались изменения функционирования последней. Данные изменения характеризовались прежде всего улучшением текущего функционального состояния ВНС, что проявилось повышением показателя TP в 2 раза по сравнению с его уровнем до лечения ($p < 0,05$) (рис. 27).

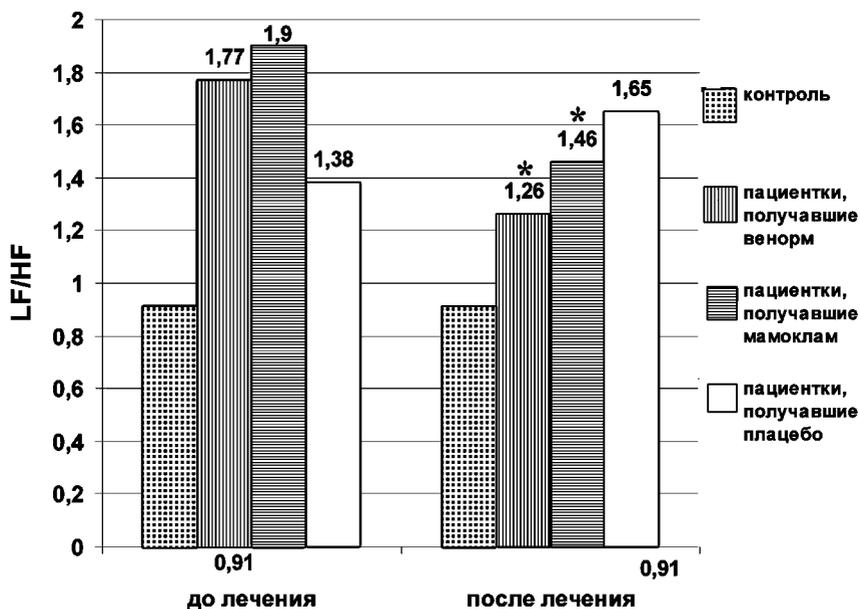


Рис. 28. Коэффициент LF/HF у здоровых женщин и пациенток с ДДМЖ в зависимости от метода лечения.

Симпатический (LF) и, что наиболее значимо, парасимпатический (HF) тонус повысились, относительно показателей до лечения. При применении Мамоклама также отмечается некоторое увеличение общей мощности спектра (TP), что характеризует повышение текущего функционального состояния ВНС. Однако, выявленное повышение показателей HF и LF, в сторону преобладающего влияния симпатического тонуса, по-прежнему говорит о напряжении регуляторных механизмов функционирования автономной нервной системы. В группе Плацебо произошло снижение текущего функционального состояния ВНС, которое отразилось на достоверном уменьшении показателя TP

в 1,1 раза. Тонус симпатического и парасимпатического отделов в данной группе не изменился

Симпато-парасимпатические отношения более наглядно отражаются в изменении на фоне терапии показателя LF/HF, который достоверно снизился в большей степени при терапии Венормом и в меньшей при коррекции Мамокламом. В группе Плацебо данный показатель даже несколько повысился (рис. 28).

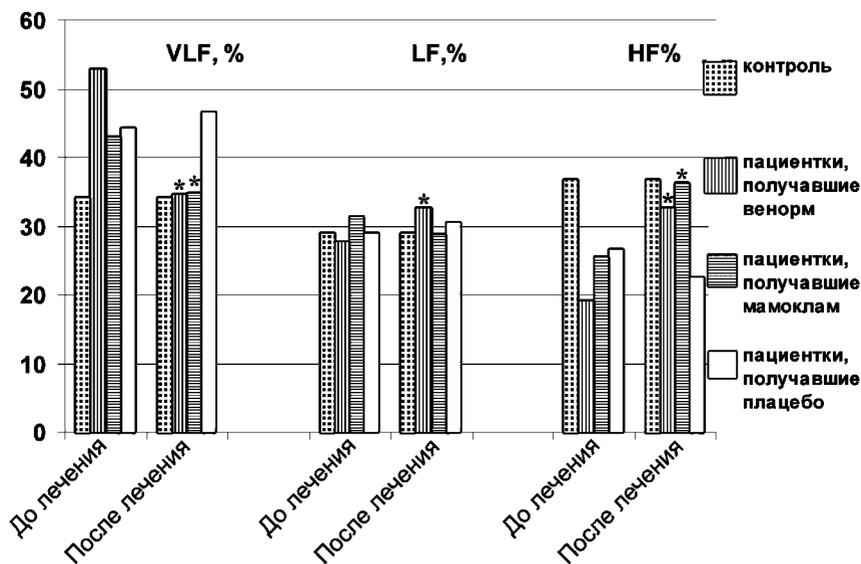


Рис. 29. Показатели спектрального анализа у здоровых женщин и пациенток с ДДМЖ в зависимости от метода лечения (%).

При оценке структуры спектра, обращает на себя внимание значительное уменьшение гуморально-метаболических влияний (VLF-компонент) на модуляцию ритма сердца после лечения Венормом. Подобные данные получены и при терапии Мамокламом. В группе плацебо, напротив, зафиксировано увеличение активации центрального контура регуляции ВНС. При применении Венорма, выявлено увеличении в структуре спектра доли как LF, так и HF компонентов, которые оказались практически на равнозначном уровне, характеризуя баланс между симпатическим и

парасимпатическим отделами ВНС. После терапии Мамокламом отмечено некоторое уменьшение симпатического и увеличение парасимпатического тонуса автономной нервной системы. Противоположные изменения произошли у пациенток группы Плацебо, а именно: снижение HF компонента спектра, и повышение LF компонента (рис. 29).

При оценке показателей КИГ, у пациенток получавших Венорм, выявлено значительное уменьшение стрессового воздействия, за счет достоверного снижения амплитуды моды и индекса напряжения и увеличения вариационного размаха, что свидетельствует о нормализации вегетативного баланса. В группе Мамоклам изменился лишь индекс напряжения в сторону уменьшения, остальные показатели не достигли статистической значимости. В группе Плацебо по данным КИГ, мы наблюдали только уменьшение вариационного размаха, что еще нагляднее продемонстрировало дисбаланс в отделах ВНС.

Вегетативное обеспечение деятельности при проведении функциональных проб, которое было оценено после терапии Венорм, характеризовалось адекватной активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, проявившегося в достоверном повышении Кдых в 1,1 раза по сравнению с таковым до проведения терапии. Хотя, коэффициент 30/15 и не достиг уровня контроля, но его увеличение по сравнению со значением до лечения в 1,1 раза может говорить о повышении адаптационных резервов организма на фоне применения Венорм ($P < 0,05$). Коэффициент Вальсальвы достоверно увеличился, достигнув нормативных значений.

По результатам кардиоваскулярных проб в группах Мамоклам и Плацебо, выявлено лишь достоверное снижение К30/15 в 1,1 раза в сравнении с таковым до лечения, что свидетельствует о снижении адаптационных возможностей организма.

В целом, полученные нами данные отражают улучшение текущего функционального состояния вегетативной нервной системы у пациенток, получавших терапию Венорм. Состояние нейро-гуморальной регуляции характеризовалось нормальным уровнем вагусных, гуморально-метаболических (церебральных эрготропных) и симпатических влияний в модуляции сердечного ритма. Баланс отделов вегетативной нервной системы характеризовался гармоничным равновесием

между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС. По данным функциональных проб повысилась реактивность парасимпатического отдела ВНС и адаптационные резервы организма.

Поскольку диэнцефально-гипофизарная область тесно связана с функциональной активностью щитовидной железы, что показано в предыдущих главах, нарушение функционирования последней отражается и на функциональном состоянии ВНС. Компоненты препарата Венорм (йод- и йодорганические соединения, полисахарид ламинарии), нормализуют баланс гормонов щитовидной железы, тем самым, по-видимому, способствуя и улучшению деятельности вегетативной нервной системы. Кроме того, входящие в состав препарата компоненты растительного происхождения, укрепляющие сосудистую стенку и обладающие седативными свойствами (экстракт листа малины, коры ивы, плодов аронии, травы гречихи, листа березы, травы манжетки), действуют и на периферический отдел вегетативной нервной системы [174].

Улучшение некоторых параметров работы ВНС у пациенток группы Мамоклам можно объяснить нормализацией функции щитовидной железы, за счет входящего в состав препарата йода.

Отсутствие улучшения и, напротив, некоторое ухудшение показателей работы ВНС у пациенток получавших Плацебо, показывает прогрессирующее изменение в функционировании автономной нервной системы в отсутствии адекватной коррекции, что пагубно отражается как на развитии основного заболевания, так и на усугубление уже имеющихся нарушений в состоянии вегетативной нервной системы.

Таким образом, у группы пациенток препарата Мамоклам выявлено некоторое улучшение показателей ВНС, преимущественно текущего функционального состояния, что, по-видимому, связано с влиянием препарата Мамоклам на функцию щитовидной железы, однако адаптационные возможности организма остались на прежнем уровне, а в группе Плацебо произошло даже ухудшение функционирования автономной нервной системы.

Проведенное клиническое исследование позволяет говорить о положительном влиянии БАД Венорм на состояние ВНС у пациенток с ДДМЖ и выявляет у данного препарата свойства вегетокорратора.

3.4. Клиническая эффективность применения БАД «Семена лопуха» в терапии мастопатии

Эффективным способом коррекции изменений, происходящих при фиброзно-кистозной болезни молочных желез, является применение фитотерапии. Использование сборов лекарственных растений не только позволяет корректировать процессы в ткани молочных желез, но и положительно воздействует на заболевания других органов и систем, сопутствующие дисгормональной дисплазии молочных желез.

Одним из патогенетических средств лечения диффузной дисгормональной дисплазии молочных желёз, по данным зарубежной и отечественной литературы, является препарат семян льна, который содержит типичные фитоэстрогены (лигнаны и изофлавоны) в большом количестве. Эти вещества обладают потенциальной противораковой биологической активностью. В экспериментах на лабораторных крысах показано, что добавление в рацион семян льна (от 5 до 10 %) приводит к изменениям гормонального фона и структуры молочных желез, которые связаны со снижением риска возникновения злокачественных опухолей. Некоторые авторы связывают противоопухолевый эффект семян льна у экспериментальных животных не только с лигнанами, но и с альфа-линоленовой кислотой. Однако нет данных о действии семян льна на молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов, а именно у пациенток с дисгормональной дисплазией молочных желёз.

Известен способ лечения фиброзно-кистозной болезни молочных желез с использованием индол-3-карбинола («Индинола»; выделенного из молодых побегов брокколи) – вещества, метаболиты которого обладают выраженными антиэстрогенными свойствами; в частности индол-3-карбинол нормализует обмен эстрогенов путем индукции активности цитохрома CYP1A1, ответственного за преимущественное образование 2-гидроксиэстрогена. Кроме этого, индинол способен блокировать проведение сигналов в опухолевые клетки, побуждающие к их активному делению, а также способен индуцировать в опухолевых клетках процессы апоптоза, ведя к программируемой клеточной гибели (Киселёв В.И., Лященко А.А., 2005). Недостатком данного способа лечения является отсутствие действия препарата на центральные звенья патогенеза мастопатии: не снижает уровень

пролактина. Длительный прием препаратов группы индолов (в связи с зобогенным эффектом) не показан при дисфункциях щитовидной железы, которые часто сопровождают фиброзно-кистозную болезнь молочных желез (Takahashi N., Ojika M., Dogasaki C., et al., 2000).

Новым в предлагаемом нами способе является назначение препарата с противоопухолевой активностью, обладающего как центральным механизмом действия на гипоталамо-гипофизарную систему (снижает уровень пролактина), так и действием на молекулярные механизмы регуляции пролиферативных процессов. Только в семенах лопуха содержатся гликозиды: арктиин, арктигенин (до 5 %), обладающие доказанной в экспериментальных исследованиях противоопухолевой активностью.

Препарат БАД «Семена лопуха» производится ООО «Биолит» (Россия, г. Томск) и представляет собой измельченные семена лопуха, которые заготавливают ранней весной в экологически чистых районах Томской области и Алтайского края. Форма выпуска: 190 капсул в пластмассовом флаконе. Препарат разрешён к применению в медицинской практике, свидетельство о государственной регистрации № 77.99.11.3.У.759.2.10 от 15.02.2010г. БАД «Семена лопуха» назначают внутрь, в дозе по 3 капсулы 3 раза в день во время еды в течение 6 недель.

Предлагаемый способ основан на анализе результатов контролируемого сравнительного рандомизированного клинического исследования в параллельных группах предлагаемого антипролиферативного средства под названием «Семена лопуха», которое проведено на 75 пациентках: группа «Семена лопуха» состояла из 50 человек, группа Плацебо состояла из 25 человек, контрольную группу составили 25 практически здоровых женщин, сопоставимых с основной группой по возрасту, без соматической и гинекологической патологии. В исследование вошли пациентки, имеющие на момент обследования диагноз диффузной дисгормональной дисплазии молочных желёз; возраст от 18 до 45 лет; отсутствие узловых форм дисгормональной дисплазии молочных желёз; отсутствие нейроэндокринных заболеваний; в момент исследования пациентки не принимали гормональные препараты. Диффузная дисгормональная дисплазия молочных желёз подтверждена комплексным ультразвуковым исследованием молочных желёз и маммографией (по показаниям). Критериями исклю-

чения являлись: возраст до 18 лет или более 45 лет; беременность; период грудного вскармливания; наличие других противопоказаний для приема препарата по результатам клинического обследования и сбора анамнеза; декомпенсированные заболевания, которые могли повлиять на проведение исследования; гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; участие в других клинических исследованиях в течение предыдущего месяца.

Препарат «Семена лопуха» назначали в течение 6 недель, Плацебо – также 6 недель. Оценка клинической эффективности применения «Семян лопуха» проводилась по изменениям показателей маркёров клеточной пролиферации: фактора некроза опухоли-альфа (TNF-а) и интерлейкина-10 (IL10); при динамическом физикальном и ультразвуковом методах исследования оценивалось состояние молочных желёз; по показателям маммографии. Определение уровней TNF-а и IL10 в супернатантах проводили с использованием твердофазного иммуоферментного «сэндвич» – метода по инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («Procon», Россия; «Cytimmune», США). Учет результатов проводили с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия). Концентрацию цитокинов вычисляли по калибровочной кривой. Данные выражали в пг/мл.

В результате выполненного исследования установлено, что при назначении «Семян лопуха» за счет действующих веществ, имеющих антипролиферативное действие, достоверно снижается содержание фактора некроза опухоли-альфа (TNF-а), ответственного за стимуляцию пролиферативных процессов и повышается содержание интерлейкина-10 (IL10), обладающего антипролиферативным действием; а также снижается уровень пролактина. Применение «Семян лопуха» при терапии различных клинических форм диффузной дисгормональной гиперплазии молочных желёз (фиброзно-кистозной мастопатии) в качестве средства снижающего риск развития злокачественной патологии молочных желёз за счёт нормализации содержания основных цитокинов – регуляторов клеточного ответа, является статистически достоверно высокоэффективным.

Все вошедшие в исследование пациентки закончили его без побочных эффектов и явлений. Отклонений от протокола в ходе исследования не определено. Таким образом, примененные в исследо-

вании вариант терапии, судя по полученным результатам, является абсолютно безопасным для испытуемых.

Курсовой приём (в течение 6 недель) препарата «Семена лопуха» в терапии различных клинических форм диффузной дисгормональной гиперплазии молочных желёз (фиброзно-кистозной мастопатии) за счёт повышения в организме спонтанной и ФГА-стимулированной продукции лимфоцитами периферической крови интерлейкина-10 (IL10) и снижения продукции фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) через молекулярные механизмы регуляции процессов апоптоза блокирует один из ключевых путей патологической клеточной пролиферации в тканях молочных желёз. Полученные результаты свидетельствуют также в пользу того, что курсовой прием «Семян лопуха» в обозначенной дозе является абсолютно безопасным для пациентов.

В анализ эффективности проведенного варианта назначения препарата «Семена лопуха» для патогенетического лечения фиброзно-кистозной мастопатии, а именно диффузной дисгормональной дисплазии молочных желёз (ДДДМЖ), вошли все пациентки, закончившие исследование.

На сегодняшний день доказано, что гормонозависимая пролиферация тканей молочной железы может быть эстрогензависимая, пролактинзависимая и прогестеронзависимая. Оценка эффективности применения препарата «Семян лопуха» в качестве средства снижения активности процессов гормонозависимой пролиферации проводилась по результатам влияния его на состояние уровней основных цитокинов, являющихся регуляторами молекулярных механизмов клеточной пролиферации в сравнительном аспекте с «не назначением» (группа Плацебо) терапии при фиброзно-кистозной мастопатии. В результате проведенного исследования отмечены достоверные ($p < 0,05$) положительные результаты применения препарата «Семена лопуха» с целью нормализации баланса соотношения основных цитокинов, участвующих в молекулярной регуляции патологической клеточной пролиферации гормонозависимой ткани молочных желёз.

Полученные данные показателей ультразвукового исследования позволили разделить пациенток с ДДДМЖ на три группы: ДДДМЖ с преобладанием железистого компонента ($n=25$); ДДДМЖ с преобладанием кистозного компонента ($n=16$) и ДДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента ($n=9$).

Средний возраст пациенток с ДДМЖ в исследовании составил $35,2 \pm 0,5$ года. Средний возраст пациенток с ДДГМЖ с преобладанием железистого компонента был $23,2 \pm 0,4$ года, пациенток с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента – $31,3 \pm 0,3$ года и пациенток с ДДГМЖ с преобладанием фиброзного компонента – $37,4 \pm 0,5$ года.

При изучении уровней спонтанной и ФГА-стимулированной продукции лимфоцитами периферической крови интерлейкина-10 (IL10) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-а) при ДДМЖ выявлено, что средние значения показателей достоверно ($p < 0,05$) меняются с изменением клинического варианта мастопатии.

Было установлено статистически значимое ($p < 0,01$) повышение ФГА-стимулированной продукции дискриминантного в реализации стимулирующего влияния на пролиферативный потенциал клеток TNF-а у всех обследованных пациенток с ДДМЖ. Уровень конституционального синтеза этого интерлейкина также был выше нормы. Индекс стимуляции секреции цитокина существенно ($p < 0,01$) повышался при каждом клиническом варианте ДДМЖ. Уровни спонтанной продукции TNF-а при ДДМЖ с преобладанием железистого компонента составил $110,64 \pm 8,35$ пг/мл и ФГА-стимулированной – $258,05 \pm 19,05$ пг/мл, при ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента – $124,43 \pm 15,25$ пг/мл и $195,37 \pm 12,25$ пг/мл соответственно, а при ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента – $135,73 \pm 12,15$ пг/мл и $351,34 \pm 11,10$ пг/мл соответственно (в контрольной группе – $62,85 \pm 4,35$ пг/мл и $140,05 \pm 18,00$ пг/мл соответственно). Уровни спонтанной продукции IL10 при ДДМЖ с преобладанием железистого компонента составил $84,25 \pm 2,45$ пг/мл и ФГА-стимулированной – $181,55 \pm 19,05$ пг/мл, при ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента – $75,01 \pm 3,25$ пг/мл и $150,14 \pm 6,75$ пг/мл соответственно, а при ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента – $60,50 \pm 4,05$ пг/мл и $128,56 \pm 13,05$ пг/мл соответственно (в контрольной группе – $95,21 \pm 7,85$ пг/мл и $198,90 \pm 17,45$ пг/мл соответственно).

Таблица 6

Спонтанная и ФГА-стимулированная продукция лимфоцитами периферической крови TNF-а и IL10 у пациенток с ДДДМЖ ($X \pm m$, p)

Продукция цитокина		Группы обследованных			
		Контрольная группа (n=25)	Группа ДДДМЖ с преобладанием железистого компонента (n=25)	Группа ДДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (n=16)	Группа ДДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (n=9)
		0	1	2	3
TNF-а	Спонтанная, пг/мл	62,85±4,35	110,64±8,35	125,43±15,25 1-2 p<0,05	135,73±12,15 1-3 p<0,001 2-3 p<0,01
	ФГА-стимулированная, пг/мл	140,05±18,00	240,05±19,05	265,37±12,25 1-2 p<0,05	290,34±11,10 1-3 p<0,01 2-3 p>0,05
	Индекс стимуляции, усл. ед.	2,50±0,28	2,04±0,25	2,15±0,20 1-2 p>0,05	2,20±0,15 1-3 p<0,05 2-3 p>0,05
IL10	Спонтанная, пг/мл	95,21±7,85	84,25±2,45	75,01±3,25 1-2 p>0,05	60,50±4,05 1-3 p>0,05 2-3 p<0,05
	ФГА-стимулированная, пг/мл	198,90±17,45	181,55±14,35	150,14±6,75 1-2 p>0,05	128,56 ±13,05 1-3 p>0,05 2-3 p<0,05
	Индекс стимуляции, усл. ед.	2,45±0,31	2,25±0,36	2,12±0,47 1-2 p>0,05	2,04±0,28 1-3 p<0,05 2-3 p>0,05

Таблица 7

Спонтанная и ФГА-стимулированная продукция лимфоцитами периферической крови TNF-а и IL10 у пациенток с ДДМЖ, принимающих Семена лопуха ($X \pm m$, p)

Продукция цитокина		Группы обследованных		
		Контрольная группа (n=25)	Группа ДДМЖ (до лечения) (n=50)	Группа ДДМЖ (после лечения) (n=50)
		1	2	3
TNF-a	Спонтанная, пг/мл	62,85±4,35	124,23±16,00 1-2 p<0,05	72,33±6,79 1-3 p<0,001 2-3 p<0,01
	ФГА-стимулированная, пг/мл	140,05±18,00	264,30±14,15 1-2 p<0,05	136,31±13,19 1-3 p<0,01 2-3 p>0,05
	Индекс стимуляции, усл. ед.	2,50±0,28	2,14±0,10 1-2 p>0,05	2,28±0,17 1-3 p<0,05 2-3 p>0,05
IL10	Спонтанная, пг/мл	95,21±7,85	78,01±5,20 1-2 p>0,05	98,58±5,04 1-3 p>0,05 2-3 p>0,05
	ФГА-стимулированная, пг/мл	198,90±17,45	145,15±3,70 1-2 p>0,05	189,56 ±12,04 1-3 p>0,05 2-3 p>0,05
	Индекс стимуляции, усл. ед.	2,45±0,31	2,05±0,45 1-2 p>0,05	2,36±0,32 1-3 p>0,05 2-3 p>0,05

При курсовом в течение 6 недель применении препарата «Семена лопуха» в лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез зарегистрировано достоверное ($p<0,05$) снижение и нормализация как спонтанной, так и ФГА-стимулированной продукции лимфоцитами периферической крови TNF-а от 124,23±16,00 пг/мл до 72,33±6,79

пг/мл и от $294,30 \pm 14,15$ пг/мл до $136,31 \pm 13,19$ пг/мл соответственно. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение и нормализация как спонтанной, так и ФГА-стимулированной продукции лимфоцитами периферической крови IL10 от $78,01 \pm 5,20$ пг/мл до $98,58 \pm 5,04$ пг/мл и от $145,15 \pm 3,70$ пг/мл до $189,56 \pm 12,04$ пг/мл соответственно.

В группе Плацебо через 6 недель выявлена тенденция к сохранению значений уровней цитокинов. Данный факт подтверждает влияние Семян Лопуха на баланс ключевых цитокинов, являющихся регуляторами молекулярных механизмов клеточного пролиферативного ответа, что и обуславливает патогенетическое лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желёз.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациенток с мастопатией, в отличие от здоровых женщин, дисбаланс цитокинов, осуществляемый через иммунную систему, ориентирован на стимуляцию продукции TNF-а и снижение продукции IL10. Подобное смещение цитокинового баланса создаёт предпосылки для стимуляции пролиферативных процессов в тканях молочных желёз через молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов.

На сегодняшний день доказано, что гормонзависимая пролиферация тканей молочной железы может быть эстрогензависимая, пролактинзависимая и прогестеронзависимая. Наибольший риск для дальнейшего развития гормонзависимого рака молочных желёз имеет именно эстрогензависимая пролиферация. Поэтому, оценка эффективности применения БАД «Семена лопуха» в качестве средства снижения активности процессов гормонозависимой пролиферации проводилась по результатам влияния его на состояние уровней ключевых метаболитов эстрогенов в сравнительном аспекте с «не назначением» (группа Плацебо) терапии при фиброзно-кистозной мастопатии.

Этиология и патогенез мастопатии до настоящего времени являются предметом дискуссий. Вопрос о роли гормонов остаётся узловым пунктом всей проблемы. Роль гиперэстрогемии подтверждается многими клиническими наблюдениями о частом сочетании мастопатии с нейроэндокринными нарушениями менструальной и репродуктивной функций.

Диагностика гормонального (эстрогенового) статуса по уровню гормонов сыворотки крови зачастую не даёт точной картины гормо-

нального баланса (суммарный уровень эстрогена бывает нормальным, при уже нарушенном балансе метаболитов эстрогена). Кроме того, эстрогеновой активностью обладают только свободные метаболиты эстрогена эстрадиола, а в сыворотке крови определяется в большинстве – связанный эстрадиол. Таким образом, гормональный анализ крови имеет определённую погрешность.

В свете последних научных знаний об эстрогенах необходимо точно определять их уровень, т.е. необходимо знать уровень свободных метаболитов «главного эстрогена» – эстрадиола: 16 α -ОНЕ1 и 2-ОНЕ1. Это вызвано тем, что сегодня сформировано новое понимание механизмов участия эстрогенов в качестве «промоторов» и «инициаторов» в процессе канцерогенеза в органах-мишенях: а) максимальный риск развития гормонзависимых опухолей связан в основном с уровнем соотношения 16 α -гидроксиэстрона и 2-гидроксиэстрона – основных метаболитов эстрадиола; б) 16 α ОНЕ1 – «канцероген», ключевой «агрессивный» метаболит, влияющий на механизмы пролиферации в органах, содержащих эстрогеновые рецепторы; в) 16 α ОНЕ1 активнее эстрадиола в 40 раз; г) 2-ОНЕ1 – «умеренный» метаболит, влияет на механизмы регуляции апоптоза; д) баланс соотношения 2-ОНЕ1/16 α ОНЕ1 – новый биомаркер, количественный индикатор степени выраженности пролиферативной патологии (Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., 2009).

Из всех обследованных 85 % женщин основной группы имели коморбидную гинекологическую и экстрагенитальную патологию. При обследовании выявлено, что пациентки с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента в 92 % случаев имели пролиферативное заболевание в виде миомы матки, эндометриоза и/или гиперплазии эндометрия ($r=0,94$; $p<0,05$). Пациентки с ДДГМЖ с преобладанием фиброзного компонента имели также высокий удельный вес соматической патологии. Основными экстрагенитальными заболеваниями были: метаболический синдром (75 %), хроническая патология печени (54 %), патология щитовидной железы (46 %). Пациентки с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента в 52 % случаев имели нарушения менструального цикла, как правило, по типу менометроррагии (44 %). У пациенток с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента достоверно ($r=0,83$; $p<0,05$) чаще диагностировались предменструальный синдром (76 %) и опухолевидные

образования (кисты) яичников (34 %). Из соматической патологии ведущей нозологией был субклинический гипотиреоз (78 %). Пациентки с ДДГМЖ с преобладанием кистозного компонента по состоянию соматического и гинекологического здоровья занимали промежуточные показатели между значениями выше описанных групп соответственно ($r=0,78$; $p<0,05$).

Данные уровней ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови и величины коэффициента ФСГ/ЛГ, полученные на 5-8 день менструального цикла, а также результаты кольпоцитологического исследования влагалищного мазка на степень эстрогенной насыщенности по Geist и Salmon при сравнении их с показателями контрольной группы, позволили сделать вывод о наличии ДДГМЖ, как правило, у пациенток с явлениями гиперэстрогенового гормонального фона. Поэтому, для подтверждения представленной выше гипотезы, все обследуемые пациентки были распределены на подгруппы в зависимости от выявленного в период обследования гормонального фона. Полученные данные показателей ФСГ и E2 позволили разделить пациенток на подгруппы: ДДМЖ на фоне гипоестрогемии; ДДМЖ на фоне нормоестрогемии и ДДМЖ на фоне гиперэстрогемии. Базальные уровни ФСГ и E2 в контрольной группе соответствовали средним нормальным значениям здоровых женщин соответствующего им возраста. Выявлено, что развитие и изменение клинического варианта выраженности ДДГМЖ сопровождается повышением среди обследованных количества пациенток с гиперэстрогемией ($r=0,84$, $p<0,05$). Таким образом, при диффузной дисгормональной гиперплазии молочных желёз у пациенток происходят изменения гормонального статуса в виде нарушений функциональных взаимоотношений гипофизарно-яичниковой системы. Это проявляется увеличением общего числа пациенток с явлениями гиперэстрогемии и увеличением их доли с изменением формы диффузной мастопатии.

При изучении уровней и коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов при ДДГМЖ выявлено, что средние значения показателя 16α ОНЕ1 достоверно ($p<0,05$) повышаются с изменением клинического варианта мастопатии. Уровень 2-ОНЕ1 при ДДМЖ с преобладанием железистого компонента составил $8,60\pm 0,75$ нг/мл, при ДДГЖ с преобладанием кистозного компонента – $8,45\pm 0,80$ нг/мл, а при ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента – $7,65\pm 0,50$

нг/мл (в контрольной группе – $9,92 \pm 1,20$ нг/мл). Уровень 16α ОНЕ1 при ДДГМЖ с преобладанием железистого компонента составил $5,18 \pm 0,45$ нг/мл, при ДДГЖ с преобладанием кистозного компонента – $6,76 \pm 0,50$ нг/мл, а при ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента – $7,66 \pm 0,25$ нг/мл (в контрольной группе – $3,84$ нг/мл). Соотношение $2\text{-ОНЕ1}/16\alpha\text{ОНЕ1}$ при ДДМЖ с преобладанием железистого компонента составило $1,66$, при ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента – $1,25$, а при ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента – $1,05$ (в контрольной группе – $2,58$).

Таблица 8

Средний уровень (нг/мл) и коэффициент соотношения метаболитов эстрогенов у пациенток с ДДМЖ в зависимости от варианта терапии ($M \pm m$)

Метаболиты эстрогенов	Группа БАД СЕМЕНА ЛОПУХА		Группа ПЛАЦЕБО	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
2ОНЕ1 (нг/мл)	$8,15 \pm 0,75$	$13,63 \pm 1,05^*$	$8,05 \pm 0,65$	$7,94 \pm 0,75$
$16\alpha\text{ОНЕ1}$ (нг/мл)	$6,55 \pm 0,50$	$5,80 \pm 0,45^*$	$6,50 \pm 0,35$	$7,05 \pm 0,45^*$
$2\text{ОНЕ1}/16\alpha\text{ОНЕ1}$	1,24	2,35*	1,23	1,12

* – достоверные отличия ($p < 0,05$) по сравнению с «до лечения».

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациенток с мастопатией, в отличие от здоровых женщин, метаболизм эстрогенов, осуществляемый через систему цитохромов P-450, преимущественно ориентирован на продукцию «агрессивного» метаболита 16α ОНЕ1. Подобное смещение эстрогенного баланса создаёт предпосылки для усиленного образования устойчивого гормон-рецепторного комплекса ($16\alpha\text{ОНЕ1} + \text{ER}$), индуцирующего пролонгированный пролиферативный сигнал.

При курсовом в течение 4 недель применении БАД «Семена лопуха» в лечении мастопатии зарегистрировано достоверное увеличение и нормализация соотношения $2\text{ОНЕ1}/16\alpha\text{ОНЕ1}$ от $1,24$ до $2,35$

за счёт достоверного увеличения (+ 60 %) уровня антипролиферативного метаболита 2 ОНЕ1 от $8,15 \pm 0,75$ нг/мл до $13,63 \pm 1,05$ нг/мл. В группе Плацебо через 12 недель выявлена тенденция к повышению значения показателя 16α ОНЕ1 и за счёт этого сохранилась тенденция к снижению соотношения $2\text{ОНЕ1}/16\alpha\text{ОНЕ1}$ (от 1,23 до 1,12). Данный факт подтверждает гипотезу о нарастании со временем пролиферативного потенциала гормон-зависимых клеток при отсутствии патогенетического лечения.

Таким образом, проведённое контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности применения препарата БАД «Семена лопуха» при терапии фиброзно-кистозной мастопатии позволяет говорить о наличии у исследуемого препарата антипролиферативного эффекта в том числе за счёт стимулирования образования в гормон-зависимых тканях антипролиферативного 2ОНЕ1 и улучшения таким образом соотношения $2\text{-ОНЕ1}/16\alpha\text{ОНЕ1}$ в пользу первого.

При применении БАД «Семена лопуха» с целью лечения мастопатии происходит нормализация баланса соотношения основных цитокинов, участвующих в молекулярной регуляции патологической клеточной пролиферации гормонозависимой ткани молочных желёз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доброкачественные заболевания молочных желёз являются наиболее частой патологией женской репродуктивной системы различных возрастных групп, они наблюдаются у 25 % женщин в возрасте до 30 лет и у 80 % – в возрасте старше 40 лет (Радзинский В.Е. и соавт., 2010). Таким образом, около 80 % женщин репродуктивного возраста страдают различными заболеваниями молочных желёз, часто объединяемые термином «мастопатия». Мастопатия – это дисгормональный гиперпластический процесс в молочной железе и, по определению ВОЗ, является фиброзно-кистозной болезнью, характеризующейся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов. У большей части пациенток её развитие сопровождается выраженной клинической симптоматикой, снижающей качество жизни (Кулаков В.И. и соавт., 2007).

Актуальность данной проблемы обусловлена связью между дисгормональной патологией и злокачественными опухолями, так как известно, что рак молочных желёз возникает в 5 раз чаще на фоне мастопатии и в 25 раз чаще при пролиферативных процессах молочных желёз. В России на современном этапе 30 % случаев рака молочных желёз диагностируется в возрасте до 45 лет. Только ранняя диагностика патологии молочных желёз на стадии диффузного гиперпластического процесса и проведение патогенетического антипролиферативного лечения является реальным направлением к снижению частоты заболеваемости раком молочной железы.

Отличительной особенностью молочной железы является сложность четкой дифференцировки физиологических и патологических изменений. Это обусловлено тем, что нормальное строение молочной железы характеризуется большой вариабельностью и зависит от возраста, состояния репродуктивной системы, периода менструального цикла, наличия нейроэндокринной патологии.

Любое заболевание молочной железы может служить непосредственным источником развития рака этого органа. В первую очередь это относится к мастопатиям, которые, по данным различных авторов, диагностируются у 60-80 % женщин детородного возраста. Со-

четание заболеваний женских половых органов и дисгормональной мастопатии встречается у 80-95 % гинекологических пациенток.

В основе мастопатий лежат нарушения регуляторной деятельности центральной нервной и гипоталамо-гипофизарной систем, функций яичников, надпочечников, щитовидной железы и печени, влияющих на гормональный гомеостаз и приводящих к гиперплазии ткани молочной железы. Согласно современным представлениям, основным фактором, стимулирующим клетки эстроген-зависимых органов и тканей к патологическому росту, является не сам уровень основного женского полового гормона эстрадиола (определённый в биологических жидкостях), а нарушение баланса его метаболитов – эстрогенов, имеющих разную способность к активации клеточной пролиферации. Известно, что основной пул эндогенных эстрогенов утилизируется с помощью реакций гидроксирования эстрона (продукта превращения эстрадиола), осуществляемых изоферментами монооксигеназной системы цитохромов Р-450. Концепция, предполагающая, что нарушение гормонального равновесия в организме, а именно дисбаланс 2- и 16-альфа-гидроксипроизводных эстрогена, является основной причиной возникновения злокачественных гормон-зависимых опухолей, начала формироваться в начале 80-х годов прошлого века. Соотношение – 2-ОНЕ/16-альфа-ОНЕ1 – можно считать адекватным универсальным биологическим маркером и надёжным диагностическим критерием прогноза развития эстроген-зависимых опухолей.

В связи с этим большой интерес вызывает проведение комплексной оценки показателей 2-ОНЕ/16-альфа-ОНЕ1 у пациенток с различными формами диффузной дисгормональной гиперплазии молочных желёз при терапии мастопатии для получения новых данных фундаментального характера, расширяющих знания о механизме действия изучаемого препарата.

Представленные в данной работе результаты исследований показывают, что биологически активные добавки **СЕМЕНА ЛОПУХА, ВЕНОРМ, ТОКСИДОНТ-МАЙ** совместно с гелем **МАМАВИТ** производства ООО «Биолит» (Россия, г. Томск) могут быть с успехом использованы в гинекологической практике для лечения доброкачественных пролиферативных процессов в женской репродуктивной системе, а именно диффузной дисгормональной дисплазии молочных желёз.

В нашем исследовании выявлены достоверные позитивные влияния продукции из семян и экстракта корней майского лопуха на важные звенья регуляции жизнедеятельности организма, участвующие в происхождении и прогрессировании данного заболевания. Отмечены объективные положительные изменения в деятельности центральной и вегетативной нервной систем. Применение вышеперечисленных биологически активных добавок производства ООО «Биолит» (г. Томск) возможно как в комплексном лечении, так и с профилактической целью, а также в реабилитационном периоде в качестве препаратов – модификаторов биологических реакций.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОКСИДОНТ-МАЙ (экстракт корня лопуха)

Концентрированный сок свежего корня лопуха, собранного в мае.

Густая жидкость буро-коричневого цвета, с приятным запахом и специфическим вкусом. Хорошо растворима в воде, что обеспечивает ее высокую биодоступность.

Рекомендуется как биологически активная добавка к пище – источник танинов.

Состав

Концентрированный сок корня лопуха содержит полисахарид инулин (до 45 %), протеин (до 12,5 %), эфирное бардановое масло (до 0,17 %), дубильные вещества, горечи, пальмитиновую и стеариновую кислоты, ситостерин, стигмастерин, фитостерин, аспарагин, слизи, смолы. Лопух богат такими микро- и макроэлементами, как медь, титан, бор, марганец, стронций, цинк, олово, ванадий и железо.

Действие

Имеются экспериментальные и клинические данные об антитоксическом и антиоксидантном действии корня лопуха. Он оказывает жаропонижающее, противовоспалительное и бактерицидное действие, стимулирует обмен веществ.

В эксперименте установлена противоязвенная активность экстракта из корней лопуха, не уступающая, а в ряде случаев превосходящая эффект плантаглоцида и бифунгина. Он увеличивает содержание гликогена в печени, обладает желчегонным действием, усиливает антитоксическую функцию печени. Повышает уровень сексостероид-связывающего глобулина – белка, продуцируемого печенью и участвующего в метаболизме половых гормонов. Препятствует прогрессированию пролиферативных процессов за счет снижения уровня факторов пролиферации TNF- α и IGF-1 и повышения TL-10, обладающего антипролиферативным действием.

Улучшает показатели иммунного статуса (клеточного и гуморального звена). Участвует в нормализации уровня АКТГ и кортизола.

Показано применение корня лопуха при начальных формах сахарного диабета за счет наличия инулина, способствующего расщеплению фруктозы.

Экстракт корней лопуха улучшает состав крови и мочи у больных почечнокаменной болезнью, подагрой с одновременным улучшением клинического статуса.

В виде полосканий, примочек и втираний его назначают при воспалительных процессах слизистой оболочки полости рта, экземе, себорее, угрях.

Показания

Рекомендуется для профилактики и усиления эффекта медикаментозной терапии:

- доброкачественной гиперплазии (аденомы) предстательной железы;
- пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы (мастопатия, эндометриоз);
- в реабилитационных программах у онкологических больных;
- отравлений различными токсическими веществами;
- отравлений суррогатами алкоголя, похмельного синдрома;
- нарушений жирового, углеводного, водно-солевого обмена;
- заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- ревматизма, подагры, сахарного диабета, ожирения, атеросклероза;
- кожных заболеваний (фурункулез, экзема, аллергические дерматозы);
- гнойных ран, ожогов различной степени;
- инфекционных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, в качестве жаропонижающего средства.

Способ применения

Взрослым по 1 ч. л. (2 г) 3 раза в сутки, предварительно растворив в 1 стакане воды. Продолжительность приема 3-4 недели.

Возможно употребление в меньшей дозировке:

- при интоксикациях различного происхождения – по $\frac{1}{2}$ ч. л. экстракта корня лопуха, растворить в 1 стакане теплой воды, принимать 3 раза в сутки;
- для уменьшения проявлений похмельного синдрома – по $\frac{1}{2}$ ч. л. экстракта корня лопуха, растворить в $\frac{1}{2}$ стакана воды, за 1 ч до употребления алкоголя;

– при фурункулезе, экземах, аллергических дерматитах – внутрь $\frac{1}{2}$ ч. л. экстракта, растворить в 1 стакане воды, по $\frac{1}{2}$ стакана 3 раза в сутки в сочетании с теплыми примочками или компрессами из этого же раствора;

– инфекционных заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой, – $\frac{1}{2}$ ч. л. экстракта растворить в 1 стакане воды, добавить 2-3 ч. л. меда, принимать по $\frac{1}{2}$ стакана 3 раза в сутки;

– подагре, мочекаменной болезни – $\frac{1}{2}$ ч. л. экстракта растворить в 1 стакане воды, принимать по $\frac{1}{2}$ стакана 2-3 раза в сутки после еды в течение 4-8 недель, 2 раза в год;

– заболеваниях желудочно-кишечного тракта (гепатиты, хронические панкреатиты, гастриты, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки) – $\frac{1}{2}$ ч. л. экстракта растворить в 1 стакане воды, принимать по 1 стакану 3 раза в сутки до еды в течение 3-4 недель;

– пролиферативных заболеваниях репродуктивной системы – по 1 ч. л. экстракта корня лопуха, растворить в 1 стакане теплой воды, 3 раза в сутки в течение 4 недель, 3 раза в год.

– в реабилитационных программах онкологических больных – по 1 ч. л. экстракта корня лопуха, растворить в 1 стакане теплой воды, 3 раза в сутки в течение 4 недель, 3 раза в год.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость отдельных компонентов БАД, беременность и кормление грудью. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Форма выпуска

Экстракт в пластмассовом флаконе по 75 мл.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре 18-20°C. В процессе хранения экстракта возможно выпадение кристаллов. Перед применением экстракт необходимо тщательно перемешивать.

Срок годности – 2 года.

ТУ 9197-086-20680882-07.

Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.3141.5.07 от 04.05.2007 г.

Декларация о соответствии № РОСС RU.ФМ10.Д00306 от 19.04.2010 г.

Гель МАМАВИТ

Состав

Вода, аристофлекс, глицерин, экстракт календулы, экстракт корня лопуха кристаллический, гермаль плюс, метилпарабен, пропилпарабен, катонCG, пихтовое масло, эфирные масла нероли, лимона, чайного дерева.

Действие

Нежный гель содержит кристаллическое азотосодержащее вещество неалкалоидного типа, впервые выделенное в лабораториях ООО «Биолит» из концентрированного сока майского корня лопуха, которое обладает мощным рассасывающим, антипролиферативным и противоопухолевым действием. Эфирные масла, входящие в состав геля, укрепляют сосуды, активизируют капиллярное кровообращение и значительно улучшают лимфодренаж, за счет этого повышается тонус мышечной ткани и предупреждаются процессы старения кожи молочных желез.

Гель сохраняет молодость и поддерживает здоровье молочных желез.

Рекомендации по применению

Гель применяется для профилактики и в комплексной терапии дисгормональных заболеваний молочных желез (мастопатии), кист молочных желез. Рекомендован при предменструальном синдроме с симптомом мастодинии (болезненность молочных желез накануне менструации). Максимальный эффект достигается в сочетании с пероральным применением **ТОКСИДОНТ-МАЙ** (экстракт корня лопуха).

Используется для поддержания формы груди после беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения

Наносить небольшое количество геля на чистую кожу молочных желез легкими круговыми движениями в соответствии с путями лимфооттока (к подмышечной области и к мечевидному отростку). Применять 2 раза в сутки в течение 3 месяцев.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость ингредиентов геля.

Форма выпуска

Туба 50 мл.

Условия хранения

Хранить при температуре от 0°C до +20°C и влажности не выше 75 %.

Срок годности 1 год.

ТУ 9158-015-20680882-03.

СЕМЕНА ЛОПУХА (капсулы)

Рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище – дополнительного источника пищевых волокон.

Состав

Семена лопуха измельченные; вспомогательное вещество тальк.

Только в семенах лопуха содержатся гликозиды арктиин, арктигенин (до 5 %), обладающие противоопухолевой активностью. Кроме них в семенах содержатся органические кислоты: яблочная, лимонная; сапонины, кумарины, фенолкарбоновые кислоты и их производные: кофейная, хлорогеновая, изохлорогеновая; металрезинол, лигнаны AL-D и AL-F; большое количество эфирного барданового масла, в состав которого входят глицериды линолевой и олеиновой кислот.

Действие

Семена лопуха обладают мочегонным, слабительным, противовоспалительным и жаропонижающим действием, стимулируют образование протеолитических ферментов поджелудочной железы и улучшают минеральный обмен. Благодаря содержанию полисахаридов увеличивается отложение гликогена в печени и улучшается инсулинообразующая функция поджелудочной железы. За счет снижения уровня фактора пролиферации TNF- α , и повышения TL-10, обладающего антипролиферативным действием, препятствуют прогрессированию гормонозависимых гиперпластических процессов.

Показания

Рекомендуется для профилактики и усиления эффекта медикаментозной терапии:

– доброкачественной гиперплазии (аденомы) предстательной железы;

- дисгормональной дисплазии (мастопатии) молочных желез;
- для профилактики и в реабилитационных программах у онкологических больных;
- отравлений различными токсическими веществами;
- отравлений суррогатами алкоголя, похмельного синдрома;
- нарушений жирового, углеводного, водно-солевого обмена;
- подагры, сахарного диабета, ожирения;
- заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронических колитов с нарушением перистальтики, хронических запоров);
- инфекционных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, в качестве жаропонижающего средства;
- кожных заболеваний (фурункулеза, экземы, аллергических дерматозов).

Рекомендации по применению

Взрослым принимать по 3 капсулы 3 раза в сутки во время еды. Запивать водой (100-200 мл). Продолжительность приема – 3-4 недели.

В 9 капсулах продукта содержание пищевых волокон составляет 1,57 г (7,5 % от рекомендуемого суточного потребления – РСП), в том числе растворимых волокон – 0,5 г (25 % от РСП).

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость компонентов БАД, беременность, кормление грудью. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Форма выпуска

190 капсул в пластмассовом флаконе.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте, при температуре не выше 25 °С.

Срок годности – 2 года.

ТУ 9197-153-20680882-2010.

Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.11.3.У.759.2.10 от 15.02.2010 г.

Декларация о соответствии № РОСС RU.ФМ10.Д00339 от 12.05.2010 г.

ВЕНОРМ (гранулы)

Гранулы от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с малиновым оттенком, с приятным запахом и горьковато-сладким вкусом, легко растворяются в воде, что обеспечивает их высокую биодоступность. Используются в качестве биологически активной добавки к пище – источника флавоноидов, танинов, гидроксикоричных кислот, дополнительного источника йода.

Состав

Содержит биологически активные вещества порошка ламинарии (йод и йодорганические соединения, полисахарид ламинарин, витамины группы В, минеральные соли, микроэлементы); экстрактов травы манжетки (флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, стероиды, липиды, витамин С), побегов курильского чая (флавоноиды, рутин, кверцетин, дубильные вещества), аронии черноплодной (полисахариды, органические кислоты, витамины С, Р, каротиноиды, катехины, антоцианы, лейкоантоцианы), листьев березы (эфирное масло, бетулин, витамин РР, флавоноиды, фитонциды), листьев малины (кумарины, фенолгликозиды, фенолокислоты, дубильные вещества); рутин. В качестве наполнителя гранул используется сорбит пищевой или глюкоза.

Действие

Адаптогенное, противовоспалительное, сосудукрепляющее, противоиатеросклеротическое, гипотензивное, капилляротонизирующее, антиагрегантное, антикоагулянтное.

Улучшает функциональное состояние вегетативной нервной системы, оказывает влияние на иммунную систему – повышает уровень противовоспалительных цитокинов, препятствует хронизации воспалительного процесса.

Показания

Рекомендуется для профилактики и усиления эффекта меди-каментозной терапии:

- недостатка йода у населения, проживающего в йоддефицитных регионах;
- гипотиреоза;
- вегетоневроза;
- первичной дисменореи;

- варикозной болезни;
- воспалительных заболеваний репродуктивной системы;
- нарушений микроциркуляции (ретинопатии и др.);
- гипертонической болезни I–II степени;
- состояний, сопровождающихся повышенной проницаемостью сосудов.

Способ применения

По 1 ч. л. 3 раза в сутки во время еды, предварительно растворить в 100 мл теплой воды.

В трех чайных ложках гранул содержится 36 мкг йода (24 % РСП). Продолжительность приема – 3-4 недели.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость компонентов продукта, сахарный диабет, беременность, кормление грудью. Лицам с заболеваниями щитовидной железы перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом-эндокринологом.

Форма выпуска

120 г гранул в пластмассовой упаковке.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности – 2 года.

ТУ 9197-035-20680882-09.

**РЕКОМЕНДУЕМАЯ СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ПРО-
ФИЛАКТИКИ
И КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МАСТОПАТИИ**

СРЕДСТВО	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИЕМА	СХЕМА ПРИЕМА
СЕМЕНА ЛОПУХА (капсулы) и ТОКСИДОНТ-МАЙ (экстракт корня лопуха)	4 недели 4 недели 3 курса в год	По 3 капсулы 3 раза в сутки По 1 ч. л. (2 г) 3 раза в сутки, растворив в 100 мл воды
Гель МАМАВИТ	4 недели 3 курса в год	Местно, на область молочных желез, 2 раза в сутки
ВЕНОРМ (гранулы)	4 недели 3 курса в год	По 1 ч. л. (2 г) 3 раза в сутки

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренкортикотропный гормон
АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе
БАД – биологически активная добавка к пище
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВПГ 1 – вирус простого герпеса тип 1
ВПГ 2 – вирус простого герпеса тип 2
ДГЭА-С – дегидроандростендиол-сульфат
ДДМЖ – доброкачественная дисплазия молочной железы
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ – лютеинизирующий гормон
мг – миллиграмм
мл – миллилитр
МЖ – молочная железа
ИМТ – индекс массы тела
ИПФР-I – инсулиноподобные факторы роста типа I
ИПФР-II – инсулиноподобные факторы роста типа II
РМЖ – рак молочной железы
ССГ – секс-стероидсвязывающий глобулин
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тироксин
ТТГ – тиреотропного гормона
ТФР – трансформирующий фактор роста
УЗИ – ультразвуковое исследование.
GCP – Правила проведения качественных клинических исследований (Good Clinical Practice).
IL – интерлейкин
ТНФ-альфа – фактор некроза опухоли-альфа
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.
ФПК и ППС – Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.
ФКМ – фиброзно-кистозная мастопатия
ЭФР – эпидермальный фактор роста
CYP1A1 и CYP 1B1 – изоформы цитохрома 450
ER – эстрогенный рецептор

2-ОНЕ1 – 2 - гидроксистерон

2ОНЕ/16 α ОНЕ1 – соотношение 2-гидроксистерона и 16 α -гидроксистерона

16 α -ОНЕ₁ – 16 α -гидроксистерона

17-ОПН – 17 гидроксипрогестерон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Александровский Ю.А.** Пограничные психические расстройства. – М., 2007. – 708 с.
2. **Аксель, Е.М.** Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других стран СНГ, 1980-1991 гг. Е.М. Аксель, В.В. Двойрин, Н.Н. Трапезников.– М., 1993. – 75 с.
3. **Андреева Е.Н., Леднева Е.В.** Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин с эндокринной патологией. В кн.: Доброкачественные заболевания молочных желез. – М.: Адамант Ъ, 2006. – С. 4-21.
4. **Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.** Фундаментальная и клиническая тиреодология (руководство). – Москва: «Медицина», 2007. – С. 550-577.
5. **Беспалов В.Г.** Лечебно-профилактические препараты из морских водорослей. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2005.– 160 с.
6. **Беспалов В.Г.** Современные возможности лечения мастопатии и профилактики рака молочной железы // Поликлиника. – 2007. – № 5. – С. 44-47.
7. **Беспалов В.Г., Бараш Н.Ю., Иванова О.А. и др.** Изучение лекарственного препарата «Мамоклам» для лечения больных с фиброматозом молочных желез. // Вопр. Онкологии. 2005. – Т.51. – №2. – С. 236-241.
8. **Блюгер А.Ф.** Тайны и парадоксы печени Текст. / А.Ф. Блюгер- М.: Медицина, 1988. – С. 84-86.
9. **Боровиков, В. Statistica.** Искусство анализа данных на компьютере. / В. Боровиков. – Санкт-Петербург, 2001.– 360 с.
10. **Браверман Л.И.** Болезни щитовидной железы. Москва. Изд-во: «Медицина», 2000. – С. 173-177.
11. **Бубликов И.Д., Куликов Е.П., Варенов Б.М.** Гормональный статус у больных мастопатией // Вопросы онкологии – 2000. – Т. 46. – №2. – С.172-174.
12. **Бурдина Л.М.** Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993. – 32 с.
13. **Бурдина Л.М., Наумкина Н.Т.** Новые подходы к лечению фиброзно-

- кистозной болезни // Актуальные проблемы маммологии / Пятый симпозиум, посвященный 10-летию московского городского маммологического диспансера. – М., 2000. – С. 72-79.
14. **Бурдина Л.М.** Заболевания молочных желез // проблемы здоровья женщин позднего репродуктивного и старшего возрастов: материалы конференции. – М., 1995. – С. 21-26.
 15. **Бухарова Т.Н., Панина О.Н.** Профилактика рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы, 2007. № 4. С.11-13.
 16. **Валдина Е.А.** Заболевания щитовидной железы. С.-Петербург: Питер, 2001. – С. 142-146.
 17. **Вейн А.М.** Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. М.: МИА, 2003. – 752 с.
 18. **Вейн, А.М.** Вегетативно-сосудистая дистония / А.М. Вейн, А.Д. Соловьёва, О.А. Колосова. – М.: Медицина, 1981. – 306 с.
 19. **Владимиров, Ю.А.** Местные и общие реакции организма на повреждение / Патологическая физиология: под ред. А.Д. Адо, В.В. Новицкого. – Томск: Изд-во ТГУ, 1994. – С. 50-82.
 20. **Высоцкая И.В.** Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. № 1-2. – С. 44-46.
 21. **Высоцкая И.В., Ким Е.А., Летягин В.П.** Дисгормональная дисплазия молочных желез // Маммология: общественно-научный медицинский журнал. – 2006. – №2. – С. 9-12.
 22. **Габуния М.С., Братик А.В., Олимпиева С.П.** Факторы риска развития доброкачественных заболеваний молочных желез на фоне гинекологических заболеваний // Маммология.– 1998.– №2. – С. 21-26.
 23. **Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш.** Доброкачественные заболевания молочных желез /. Казань. Медлитература. 2007. – 215 с.
 24. **Гилязутдинова З.Ш., Хамитова Г.В.** Дисгормональные заболевания молочных желез В кн.: Онкогинекология: Руководство для врачей. Под ред. З.Ш. Гилязутдиновой, М.К. Михайловой. М.: МЕДпресс, 2000.
 25. **Гланц С.** Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
 26. **Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Удут В.В. и др.** Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса. Томск, 1996.

27. **Городецкая И.В.** Тиреоидные гормоны и антистресс-система организма: дис. ...докт. мед. наук. – С.-Петербург, 2006. Громова О.А. Клиническая фармакология витамина А. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 1: – С. 82-91.
28. **Горюшина О.Г.** Тиреоидные гормоны в лечении больных диффузной мастопатией // Вестник Российской Академии медицинских наук: ежемесячный научно-практический журнал. – М: Медицина.– 2004. – №12. – С. 49-51.
29. **Громова О.А., Ребров В.Г.** Витамины и канцерогенез: мифы и реальность. Репродукт. здоровье детей и подростков. 2005; 1: – С. 80-96.
30. **Гуркин Ю.А.** Гинекология подростков: руководство для врачей. – СПб, 2000. – С. 366-383.
31. **Давлетшина Л.Т., Тухватуллина Л.М.,** Гиперпластические процессы молочных желез у пациенток с гиперпролактинемией. Лечение рака и предраковых заболеваний молочной железы. – Казань, 2005.– С. 94-95.
32. **Даниленко, В.И.** Новые данные о возникновении, течении и исходах мастопатии В.И. Даниленко, А.Л. Фоменков Новое в онкологии. Вып. 1. Воронеж, 1995.– С. 79-81.
33. **Држевецкая И.А.** Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы. – М., 1994. – 252 с.
34. **Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.** Механизмы развития болезней и синдромов. – СПб.: ЭЛБИ, 2002.– 507 с.
35. **Згуровский В.М., Никонов В.В.** Стрессорная реакция. Взгляд на проблему // Врачеб. практика. – 2003. – № 5. – С. 4-8.
36. **Зеленина Н.В., Долгов Г.В., Ильин А.Б.** Нейроэндокринные нарушения менструального цикла // Акушерство и женские болезни. – 2002. – Вып.1.– С. 87-94.
37. **Зилов В.Г., Судаков К.В., Эпштейн О.И.** Элементы информационной биологии и медицины. М., 2000.
38. **Зотов А.С., Белик Е.О.** Мастопатии и рак молочной железы, краткое руководство. Москва. – Медпресс.– 2005 – С. 8-19, 34-57.
39. **Иванова Т.Н.** Нарушения репродуктивного здоровья женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
40. **Изранов В.А., Горбунова Е.В., Боярова О.В.** Ультразвуковая анатомия молочной железы и проблемы диагностики диффузной

- фиброзно-кистозной мастопатии // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2005. – №3(14). – С. 23-29.
41. **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.
 42. **Ильченко Л.Ю.** Повреждения клеточных мембран при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах и их коррекция Текст. /Л.Ю. Ильченко, Е.В. Винницкая //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 1.– С. 64-65.
 43. **Казанбиева, Ф.М.** Состояние репродуктивной системы у женщин с заболеваниями щитовидной железы / Ф.М. Казанбиева, С.А. Абусуев, Т.Х. Хашае-ва // Южно-Русский медицинский журн. 1998. – 1. – С. 29-33.
 44. **Камилова Д.П., Сперанская Н.В., Шилова М.Н. и др.** Диагностика нарушений репродуктивной функции у пациенток с нормопролактиновой галактореей // Акушерство и гинекология. – 1997. – №3. – С. 22-25.
 45. **Киселев В.И., Ляшенко А.А.** Индиол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М., – 2005.
 46. **Коган И.Ю., Полянин А.А, Мясникова М.О., Тарасова М.А., Солнцева И.А.** Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь): диагностические подходы // Журнал Акушерства и Женских Болезней, выпуск 2/2004.
 47. **Коган И.Ю.** Мастопатия: новые подходы к диагностике и патогенетической терапии // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2010. – Т. LIX, № 1. – С. 66-70.
 48. **Коган И.Ю., Тарасова М.А., Мясникова М.О.** Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь молочных желез (патогенез, диагностика, лечение): учебно-методическое пособие. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. – 51 с.
 49. **Коган И.Ю.** Фиброзно-кистозные изменения молочных желез (мастопатия) и гормональная контрацепция // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – №3. – С. 35-40.
 50. **Коган И.Ю.** Гиперпластические процессы в молочных железах у женщин (патогенез, диагностика, прогнозирование течения): дис. ... докт. мед. наук. – С.-Петербург, 2008.
 51. **Коновалова В.Н.** Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин

- с доброкачественными заболеваниями молочных желез // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009. – №6. – С. 10-16.
52. **Корженкова Г.П.** Методы диагностики заболеваний молочной железы // Доброкачественные заболевания молочных желез (клинические лекции). М., 2006.
 53. **Корицкая Л.Н., Ялкупт С.И., Тарутинов В.И. и др.** Опухоли молочной железы. Киев: Книга плюс. 2003. – 208 с.
 54. **Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.Н. и др.** Вариабельность ритма сердца: представление о механизмах // Физиология человека. – 2002. т. 28. – №1. – С. 130-143.
 55. **Кравец Е.Б., Столярова В.А., Слонимская Е.М., Грынченкова Н.Н.** Патология щитовидной железы как один из факторов развития мастопатии // Бюллетень Сибирской медицины: научно-практический журнал, 2004.– том 3., №1. – С. 110-115.
 56. **Крыжановский Г.Н.** Дизрегуляторная патология. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – М.: Медицина, 2002. – № 3. – С. 2-19.
 57. **Крылов Г.В.** Травы жизни и их искатели. – Томск. Изд-во: «Красное знамя», 1992. – 390 с.
 58. **Кулагина Н.В.** Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. – № 1. – С. 40-43.
 59. **Кулагина Н.В.** Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки // Амбулаторная хирургия. 2007. №3(27). – С. 44-47.
 60. **Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е.** Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 840-6.
 61. **Куприянова И.Е., Семке В.Я.** Качество жизни и психическое здоровье. Томск: Изд-во «РАСКО», 2004. – 121 с.
 62. **Лакин Г. Ф.** Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 296 с.
 63. **Левшин В.Ф.** Эпидемиология рака молочной железы В.Ф. Левшин, П.М. Пихут. Тирасполь, 1997. – 222 с.
 64. **Лекарева Т.М.** Роль половых стероидных гормонов и пролактина в патогенезе предменструального синдрома: Автореф. Дис. ...канд.

мед. наук 2007. – 19 с.

65. **Летягин В.П., Высоцкая И.В.** Лечение диффузной фиброзно-кистозной болезни //Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. № 1-2. – С. 47-49.
66. **Летягин В.П., Высоцкая И.В., Легков А.А.** и др. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. – М., 1997.
67. **Летягин В.П., Высоцкая И.В., Ким Е.А.** и др. Фитотерапия диффузной фиброзно-кистозной болезни. М.: АБВ-пресс, 2008.
68. **Лобода М.В., Бабов К.Д., Стеблюк В.В.** Хвороби дезадаптації в практиці відновлювальної медицини. – Київ, 2004.
69. **Магаева, С.В.** Психонейроиммунология как область психосоматической физиологии и патологии / С.В. Магаева, С.Г. Морозов // Нейроиммунология. – 2005. – Т. 3, № 2. – 189 с.
70. **Малкина-Пых И.Г.** Психосоматика. М.: Изд-во Эксмо, 2005.– 992 с.
71. **Макаренко Н.П., Корженнова Г.П.** Фиброзно-кистозная болезнь // Современная онкология: журнал кафедры онкологии РМАПО для непрерывного последиplomного образования. – 2005. – №5.– С. 4-8.
72. **Макаров О.В., Малыгин В.С., Карданова М.Х.** Гормональный статус и изменения молочных желез у пациенток репродуктивного возраста с наличием фиброзно-кистозной болезни до проведения гистерэктомии и в течение года после операции // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. – №2.– С. 4-8.
73. **Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Харлова О.Г.** Доброкачественные заболевания молочных желез. В кн.: Избранные лекции по гинекологии. Под ред. И.Б. Манухина. М.:Династия, 2003. – С. 1-80.
74. **Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.** Лечение диффузной фиброзно-кистозной мастопатии // Лечащий врач: медицинский научно-практический журнал. – 2006. №3. – С. 44-47.
75. **Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.** Применение прожестожеля при лечении диффузной фиброзно-кистозной мастопатии //Рос. вестник акушера-гинеколога, 2004. – № 5.
76. **Меерсон Ф.З.** Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца /– М.: Медицина, 1978. – 237 с.
77. **Мезин В.Я.** Сочетанные предопухолевые состояния молочных желез, эндометрия и их коррекция: дис. ... канд. мед. наук. – Рязань, 1997.

78. **Менделевич Д.М., Менделевич В.Д.** Гинекологическая психиатрия (современные аспекты проблемы) // Неврологический вестник. – 1993. – Т. 25, Вып. 1/2. – С.104-108.
79. **Михайлов В.М.** Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Иваново: ИГМА, 2002. – 290 с.
80. **Мустафин Ч.К.** Актуальные аспекты лечения мастопатии // Лечащий врач. 2008. – №3. – С. 43-47.
81. **Наговицина О.В., Чумакова С.С., Стыщенко Л.А.,** и др. Принципы диагностики и лечения фиброзно-кистозной болезни // Актуальные вопросы маммологии: материалы научно-практической конференции. – Ижевск, 1998.–С. 167-173.
82. **Ноздрачев А.Ю.** Физиология вегетативной нервной системы. – Л-д: Медицина, 1983.
83. **Овсянникова Т.В.** Дисгормональная патология молочных желез-взгляд гинеколога. В кн.: Доброкачественные заболевания молочных желез. М.:Адамант Ъ, 2006. – С. 22-38.
84. **Овсянникова Т.В., Асриян Я.Б., Ардус Ф.А.** Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями // Русский медицинский журнал. – 2008. №17. Том 16. – С. 1-4.
85. **Ордяниц 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.
86. **Ошмянская, А.И.** Дифференциальная диагностика и лечебная тактика при дисгормональных дисплазиях молочных желёз А.И. Ошмянская Маммология. 1993. – №2. – С. 22-28.
87. **Панков, Д.Д.** Вегетативно-сосудистая дисфункция у подростков как проявление дисморфогенеза / Д.Д. Панков, А.Г. Румянцев и др. // Российский педиатрический журнал. – 2001. – №1. – С. 39-41.
88. Патофизиология: Учебник для медицинских ВУЗов / Под ред. В.В. Новицкого и Е.Д. Гольдберга. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001. – 716 с.
89. **Пекарев О.Г., Васильев А.Н., Попова С.П.** и др. Мастопатия: новый взгляд на старую проблему глазами гинеколога // Акушерство и гинекология. 2010. – №5. – С. 73-78.
90. **Пинхосевич Е.Г., Бурдина Л.М., Горячева Л.А.** Фитотерапия при

- заболеваниях молочных желез и клинико-рентгенологическая оценка результатов лечения // Актуальные вопросы маммологии: материалы научно-практической конференции. – Ижевск, 1998. – С. 177-181.
- 91. Питух П.М.** Доброкачественные заболевания и рак молочной железы (клиника, эпидемиология, исследование): дис. ... докт. мед. наук. – Кишинев, 1995.
- 92.** Практическая гинекология (Клинические лекции) / Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова и проф. В.Н. Прилепской. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 125-152.
- 93. Путырский Л.А., Путырский Ю.Л.** Доброкачественные и злокачественные заболевания молочной железы: пособие для студентов и врачей. М.: МИА, 2008.
- 94. Радзинский В.Е.** Молочные железы и гинекологические болезни. – М., 2010. – 302 с.
- 95. Радзинский В.Е., Ордянец И.М.** Частота и структура доброкачественных заболеваний молочных желез после хирургического лечения гинекологических заболеваний // Фарматека. 2010. №1. – С. 58-61.
- 96.** Репродуктивная эндокринология. В 2 томах.: Пер. с англ./Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
- 97. Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М., Сметник В.П., Бурдина И.И.** Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы: ежеквартальный научно-практический журнал. – 2008. – №2. – С. 48-54.
- 98. Рожкова Н. И., Меских Е. В.** Оценка эффективности фитотерапии мастодиномом и гелариумом у больных с диффузными формами мастопатии // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 4. – С. 46-47.
- 99. Рожкова Н.И.** Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы Н.И. Рожкова. М: Медицина, 1993. – 227 с.
- 100. Рожкова Н.И., Бурдина И.И.** Клинико-рентгенопатоморфологическая характеристика и лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы (мастопатии) // Практическое руководство. М., 2010. – 30 с.
- 101. Рожкова Н.И., Боженко В.К., Кудинова Е.А.** и др. Дифференциальная диагностика локального фибросклероза молочной железы. В кн.: Интервенционная радиология, ядерная медицина и новейшие

- неинвазивные технологии в диагностике и лечении заболеваний молочной железы. Мат-лы 4-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2006. – С. 124-8.
- 102. Рожкова Н.И., Сметник В.П., Меских Е.В.** Основные направления патогенетической терапии мастопатии // Лечащий врач. 2011.– №3. – С. 33-37.
- 103. Самойлова Т.Е.** Роль функционального состояния репродуктивной системы у больных мастопатией для выбора лечебной тактики: Дис. Канд. Мед. Наук. – М., 1987.
- 104. 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.
- 105. Севрюкова Г.А.** анализ variability сердечного ритма при моделировании стрессогенных факторов учебной деятельности студентов // variability сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение. Тезисы докладов IV всероссийского симпозиума с международным участием, Ижевск, 2008. – С. 277-280.
- 106. Семке В.Я.** Превентивная психиатрия. Томск, 1999. – 403 с.
- 107. Семке В.Я., Положий Б.С.** Пограничные состояния и психическое здоровье. Томск, 1990. – 209 с.
- 108. Сергеева Н.И., Дзеранова Л.К., Меских Е.В.** и др. Участие пролактина в формировании фиброзно-кистозной мастопатии // Акушерство и гинекология: научно-практический журнал. – 2005. – №2.
- 109. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В.** Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 520с.
- 110. Сидоренко Л.Н.** Мастопатия. С.-Петербург. Гиппократ. – 2007.
- 111. Сидоренко Л.Н.** Мастопатия. // Л., 1991. Медицина.– 264 с.
- 112. Сидоренко Л.Н.** Мастопатия: Психосоматические аспекты // 2-е изд., перераб. и доп. Л., Медицина. 1991. – 264 с.
- 113. Сидоренко Г.И., Комиссарова С. М.** психоэмоциональное напряжение у человека: возможности объективной диагностики. Тезисы докладов IV всероссийского симпозиума с международным участием, Ижевск, 2008. – С. 280-283.
- 114. Сеницын В.А., Руднева Т.В.** Лечение больных с фиброзно-кистозной мастопатией, сопровождающейся болевым синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – №2. – С. 60-62.

- 115. Синчихин С.П., Мамиев О.Б.** Фиброзно-кистозная мастопатия в гинекологической практике // Гинекология: журнал для практических врачей. М: Медиа Медика – 2008. – №2; – С. 59-62.
- 116. Сметник В.П., Тумилович Л.Г.** // Неоперативная гинекология. М. Медицинское информационное агенство. – 2006. – С. 294-316.
- 117. Сребный Н., Балтия Д.** Консервативное лечение фиброзно-кистозной болезни молочной железы // Маммолог: научно-практический журнал для врачей маммологов, гинекологов, онкологов-М: Просвещение. – 2005. – №4. – С. 4-9.
- 118. Сергеева Н.И., Дзеранова Л.К., Меских Е.В., Рожкова Н.И., Андреева Е.Н.** Участие пролактина в формировании фиброзно-кистозной мастопатии. Пролактин и нормопрولاктинемическая галакторея. // Акушерство и гинекология. – 2005. – №2. – С. 13-15.
- 119. Сотникова Л.С.** Состояние основных звеньев гомеостаза при маточных кровотечениях пубертатного периода и способы их фармакологической коррекции: дис. ... докт. мед. наук. Томск. – 2008.
- 120. Сухарева Е.А., Козлов С.В., Гайлис А.В.** Современные аспекты проблемы лечения дисгормональной гиперплазии молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. – № 3. – С. 11-15.
- 121. Сухарева Е.А., Пономарева Л.А.** Анализ эффективности диспансерного наблюдения за пациентками с дисгормональной дисплазией молочных желёз // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 2. – С. 10-15.
- 122. Тагиева Т.Т.** Применение мастодинона у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией // Маммолог: научно-практический журнал для врачей маммологов, гинекологов, онкологов-М: Просвещение. – 2005. – №2. – С.15-20.
- 123. Тагиева Т.Т.** Мастопатия: негормональные методы лечения // Гинекология: журнал для практических врачей. – М.ООО Издательский дом «Медиа Медика». – 2004. – том 6. – №5. – С. 228-230.
- 124. Тагиева Т.Т.** Негормональные методы лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. Гинекология 2002;4(4): – С. 184-9.
- 125. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Рось Н.В.** Дисгормональные заболевания молочных желез в практике гинеколога-эндокринолога // Эндокринная гинекология (клинические очерки). – Киев, 2003. – С. 147-180.

126. **Трынчинкова Н.Н., Слонимская Е.М., Кравец Е.Б.** Влияние тиреоидного статуса на формирование дисгормональных заболеваний молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2005.– №4 (16). – С. 21-26.
127. Физиология человека /Под ред. В.М. Смирнова. – М: Медицина, 2001. –608 с.
128. **Филиппов О.С., Глебова Т.К., Селезнева С.** Физиология и патология молочных желез в практике акушера-гинеколога // Руководство для врачей. М., 2005.
129. **Филиппова О.С.** Доброкачественные заболевания молочных желез: руководство по диагностике и лечению. М.: Медпресс-информ, 2007.
130. **Хамитова Г.В.** Комплексное обследование и патогенетическая терапия больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Казань, 1997.
131. **Чайка В.К., Сергиенко М.Ю., Желтоноженко Л.В.** Лечение больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез с позиции эндокринологической гинекологии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. №1. – С. 71-75.
132. **Чистяков С.С.** Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желез – взгляд онколога. В кн.: Доброкачественные заболевания молочных желез. М.: Адамант Ъ, 2006. – С. 4-21
133. **Шадрин А.К.** Психоэмоциональный стресс, вызванный постановкой диагноза "рак молочной железы", взаимосвязь нервных и гуморальных проявлений: дис. ...канд. мед. наук. – Краснодар, 2009.
134. **Шикина В.Е.** Лечебная тактика при фиброзно-кистозной болезни молочных желез: дис. ...канд. мед. наук. – Москва, 2006.
135. **Фролов Б.С., Пашковский В.Э.** Основные психопатологические синдромы. – СПб., 2004. – 240 с.
136. **Ясперс К.** Общая психопатология. М., 1997. – 1056 с.
137. **Adamopoulos D.A. et al.** Thyroid disease in patients with benign and malignant mastopathy // Cancer. 1986. Vol. 57. №1. P. 125-128.
138. **Boyd M. et al.** Breast Cancers Research Tread. 1996. Vol. 37(3). P.243-51.
139. **Beskrovniy S., Kira E., Potin V., Thvelev Yu.** Hyperprolaktinemia and early pregnancy: criteria of Parlodel therapy // Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1997. Vol. 76. Suppl. 167. P. 74.

- 140. Berrntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg D.L., Grossman P, Kaufmann PP.G, Malik M, Nagararaja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW:** Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997, 93: – P. 1043-1065/
- 141. Boevur J., Desment B., Vaanderkelchove P.** Variation of progesterone, 20b – dihydroprogesterone and estradiol concentrations in human mammary tissue and blood after topical administration of progesterone, In « Percutaneous absorption of steroids» Bd: Mauvais-Jarvis P., Vickers C.F.H., Wepierre J. – Academic Press, London. – 1980. – P. 259-265.
- 142. Cann SA, van Netten JP, van Netten C.** Hypothesis: Iodine, selenium and the development of breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2000.11: – P. 121–127.
- 143. Choi JB, Hong S, Nelesen R, Bardwell WA, Natarajan L, Schubert C, Dimsdale JE.** // Age and ethnicity differences in short-term heart-rate variability. Department of Neuropsychiatry, Kyunggi Provincial Hospital for the Elderly, Kyunggi-do, South Korea. *Psychosom Med*. 2006.68(3): – P. 421-6.
- 144. Clark J.L., Nguyen P.L. Jaszcz W.B. et al.** Prognostic variables in male breast cancer // *Am. Surg.* – 2000. – Vol.66. – №5. – P. 502-511.
- 145. Clemons M., Goss P.** Estrogen and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(4): –P. 276-85.
- 146. Compel A. et al.** // *Maturitas*. 2000. Vol. 35. Suppl. 1. – P. 343-345.
- 147. Danese, M.D.** Screening for Mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis M.D. Danese, N.R. Powe, C.T. Sawin, P.W. Ladenson J.A. M. A. 1996. Vol. 276. – P. 285-292.
- 148. Drukker B.** // *International Journal Fertility Women med*. 1997. Vol. 42(5). – P. 278-287.
- 149. Edward F. Lewis M.D.** Malignant breast disease // *A Cancer Journal for clinicians*. 2008. Vol.4. – P. 155-158.
- 150. George P. Chrousos M.D. David J. Torpy, M.B., B.S.;** and Philip W. Gold. Interactions between the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproductive System // *Annals of Internal Medicine*, 1998; 129: 3: – P. 229-240.
- 151. Giustarini E., Pinchera A., Fierabracci P. et al.** Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur. J. Endocrinol*. 2006. Vol. 154: – P. 645-649.

- 152. Gong C., Song E., Jia W. et al.** A double-blind randomized controlled trial of toremifen therapy for mastalgia // Arch Surg. 2006. Vol.141 (1); – P. 41-47.
- 153. Graham J.D., Clarke C.L.,** Endocr. Rev. – 1997. – Vol.18. – P. 502-519.
- 154. Horserman N.D.** Prolactin and mammary gland development // J.Mammary Gland. Biol. Neoplasia. – 1999. – Vol.4. – N1 – P. 79-88.
- 155. Karel Pacak, Miklos Palkovits.** Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders // Endocrine Reviews, 2001; 22 (4): – P. 502-548.
- 156. Kenneth E. Fry M.D.** Benign lesions of the breast // A Cancer Journal for clinicians. 2008. Vol.4. – P. 160-161.
- 157. London S.J. et al.** A prospective study of benign breast disease and risk of breast cancer // J.A.M.A., 1992. Vol.267. – P. 941-944.
- 158. Malmstrom M., Bixo M., Bjorn I., Astrjm M., Poromaa I.S.** Patients with psychiatric disorders in gynecologic practice – a three year follow-up // J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. – 2006. – V. 27, № 1. – P. 17-22.
- 159. Mansel R.E. Webster D-J.T., Sweetland H.M.** Breast pain and nodularity. In: Benign Disorders and Diseases of the breast.2009;Elsevier, – P.107-139.
- 160. Oksa S., Luukkaala T., Maenpaa J.** Toremifen for premenstrual mastalgia: a randomized placebo-controlled crossover study // BJOG. 2006. Vol.13(6), P.– 713-718.
- 161. Peters F.** Serum prolactin levels in patients with fibrocystic breast disease // Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol.64. – №3. – P. 381-385.
- 162. Poleshuck E.L., Bair M.J., Kroenke K., Watts A., Tu X., Giles D.E.** Pain and depression in gynecology patients // Psychosomatics. – 2009. – V. 50, № 3. – P. 270-276.
- 163. Plu-burean G, Le MG, Situk – Ware R. et al.** Br J Cancer 1994; 70: – P. 270-277.
- 164. Rivest S., Rivier C.** The role of corticotropin-releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions // Endocr. Rev., 1995; 16: – P. 177-99.
- 165. Russo I.H., Russo I.** Oestrogens and cell proliferation in the human breast cancer prevention / IV European congress of menopause. – Vienna: Ed. SM.H. Birkhauser, H. Rosenbaum, 1998. – P. 133-142.

- 166. Russo J., Russo I.H.** Oestrogens and cell proliferation in the human breast // *J.Cardiovasc. Pharmacol.* – 1996. – Vol.8. – P. 19-23.
- 167. Schindler A.E.** Dihydroprogesterone and other progestins in benign breast disease: an overview / *Arch Gynecol.Obstet.* – 2010. – №11.
- 168. Silva O.E., Zurridia S.** Breast cancer. A Practical Guide. Toronto; Novartis
169. *Oncology*, 2005. – P. 43-3.
- 170. Sitruk-Ware R., Plu-Bureau G.** Exogenous progestagens and human breast. *Maturitas* 2004; 49: – P. 58-66.
- 171. Sitruk-Ware R.** New progestagens for contraceptive use. *Human Reprod Update* 2006; 12:2: – P. 169-178.
- 172. Smyth, P.P.** Autoimmune Thyroid Disease and Breast Cancer: a Chance Association. P.P. Smyth *Journal of Endocrinological Investigation*. 2000. Vol. 2 3 L – P. 42-43.
- 173. Song R.X. – DD., Santen R.J.** Membrane Initiated Estrogen Signaling in Breast Cancer. *Biol Reprod* 2006; 75: 1: – P. 9-16.
- 174. Spinos N., Terzis G., Crysanthopoulou A. et al.** Increased frequency of thyroid nodules and breast fibroadenomas in women with uterine fibroids. *Thyroid*. 2007; Vol. 17: – P. 1257-1259.
- 175. Stoll B.A.** Emotional factors and survival in breast cancer / B.A. Stoll // *Contracept et sein: from med. continue senol.: 5-es Joumees fr. senol. etpathol. mammaire, Strasbourg, Oct 1983.– Paris, ect., 1983.* – P. 3-7.
- 176. Thomas H.V. Reeves G.K., Key T.J.** Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes and control* 1997; 8: – P. 922-928.
- 177. Weidner K., Zimmermann K., Neises M., Distler W., Joraschky P, Hessel A.** Effects of psychosomatic interventions within the consultation service of a gynecological university hospital // *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* – 2006. – V. 56. – P. 9-10. – P. 362-369.
- 178. Wirth M.M, Meier E.A., Fredrickson B.L., Schultheiss O.C.** Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans // *Biol. Psychol.*, 2006, Aug; – P. 97-102.
- 179. Yraham J., Clarke C.** // *Endocrinol. Rev.*1997. Vol. 18. – P. 502-519.

МАСТОПАТИЯ НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ

**Научный редактор
доктор медицинских наук, профессор Л.С. Сотникова**

Оператор компьютерной верстки *В.Е. Разинков*

Подписано в печать 02.11.11. Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная №1.
Гарнитура Times New Roman. Печ.л. 9.5. Уч.-изд. л. 17.2. Тир. 500 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Альфа Ресурс»,
630004, Новосибирск, Комсомольский проспект, 24