

АНТИОКСИДАНТЫ В ТЕРАПИИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ

К.м.н. Мусина Е.В., Д.м.н. Ярмолинская М.И., Д.м.н. Коган И.Ю.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им.
Д.О. Отта

Резюме: положительный эффект антиоксидантной терапии в лечении мастопатии, улучшение качества жизни и профилактика заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста.

Комплекс мероприятий, направленный на профилактику, диагностику и лечение заболеваний молочных желез, является в настоящее время, актуальной современной медико-социальной проблемой. Неуклонный рост частоты рака молочных желез делает эту проблему актуальной. По данным статистики рак молочных желез занимает лидирующее место в структуре новообразований среди женского населения (20,9% данные Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, 2015 год).

Наиболее частая патология молочных желез у женщин репродуктивного возраста является фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ), пролиферативные формы которой являются фактором риска рака молочных желез [1,2]. К клиническим симптомам фиброзно-кистозной болезни относят боли, выделения из сосков, локальные уплотнения в молочных железах. Ведущим симптомом заболевания является масталгия (боль в области молочных желез). Впервые масталгия описана в 1829 году в работе Соорег А. [3]. Известно, что масталгия не является специфическим симптомом ФКМ, так как она отмечается у 70% женщин, репродуктивного возраста, и только у трети при осмотре определяются, характерные для фиброзно-кистозной болезни изменения [4]. При ФКМ чаще всего присутствует циклический характер болевого синдрома, с появлением или усилением интенсивности во вторую фазу менструального цикла, накануне менструальной реакции. Циклическая масталгия составляет 67-80% всех случаев болей в груди [5]. У небольшого процента пациенток она может не иметь связи с менструальным циклом [4]. Известно, что около 15% женщин с ФКМ не предъявляют жалоб на масталгию [6].

Масталгия чаще локализуется в верхне-наружных квадрантах молочной железы и аксиллярной области. Болевой синдром довольно разнообразный от тянущих, ноющих болей, до достаточно интенсивных колющих. Боль может быть локальной или с иррадиацией: в лопатку, ключицу, подреберье, шею, подмышечную впадину, плечо.

Считается, что причинами болевого синдрома являются: отек, который раздражает ветви чувствительных нервов, фиброз соединительной ткани, давлением кист, при их наличии.

Болевые ощущения снижают качество жизни больных и трудоспособность. Доказано, что в 12 % случаев масталгия нарушает социальную адаптацию, у 8% ухудшает условия труда и учебы, снижает сексуальную активность у 48% женщин [7]. У некоторых больных фиброзно-кистозной болезнью имеют место вегетативные неврозы, с нарушением сна, частыми головными мигреноподобными болями, отмечается депрессивный синдром, слабость, плаксивость, тревожное состояние, канцерофобия [8].

В настоящее время не существует общепринятой тактики ведения больных с ФКМ молочных желез. При выявлении заболевания и исключения злокачественности возможно динамическое

наблюдение и применении симптоматических средств. Современные тенденции терапии ФКМ молочных желез направлены на поиск новых возможностей высокоэффективной терапии, которая максимально будет улучшать качество жизни пациенток за счет влияния на клинических проявлений болезни.

С 60-х годов двадцатого века в комплексе лечения ФКМ широко стали использовать витаминотерапию. Основой для использования витаминов явилась их способность оказывать антиоксидантное действие – защищая ДНК от повреждения активными формами кислорода, которые играют важную роль в канцерогенезе.

В частности, применялись жирорастворимые (Е, А) и водорастворимые (Р, С, В6, В1) витамины. Их применение основано на антиоксидантном (Е, С, Р), антиэстрогенным действием (А), а также улучшении микроциркуляции (С, Р) [9,10,11,12].

Некоторые специалисты при боли и нагрубании молочных желез рекомендуют прием пиридоксина (витамин В6), способного стимулировать синтез дофамина в гипоталамусе, что, в свою очередь, вызывает снижение выработки пролактина в гипофизе. Однако в некоторых исследованиях было показано, что эффективность использования некоторых витаминов (В6, В1) при мастопатии не отличается от таковой при применении плацебо [13,14,15].

Считается, что дефицит витамина А приводит к нарушению мобилизации ретинола из печени, а противоопухолевый эффект ретиноидов основан на их способности препятствовать активизации канцерогенов за счёт иммуностимулирующего действия на уровне клеточного и гуморального иммунитета. Предполагается, что витамин А обладает также антиэстрогенным действием [16].

Некоторыми специалистами рекомендуется также назначение витамина В1, С, аскорутин. Назначение витамина С и аскорутин обосновывается их влиянием на микроциркуляторное русло и антиоксидантными свойствами [16,17].

В настоящее время, для лечения ФКМ возможно применение ЛикоМаста - комплекса, содержащего витамины А,Е,С и ликопин – природный каротиноид, нециклический изомер β-каротина, предшественник каротиноидов в организме, натуральный антиоксидант.

ЦЕЛЬ: оценить эффективность применения антиоксидантной терапии (ЛикоМаст) при фиброзно-кистозной мастопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: Критериями включения в исследование являлись: возраст 20-35 лет включительно, клинические и ультразвуковые признаки фиброзно-кистозной мастопатии. В соответствии с критериями включения было обследовано 30 женщин, средний возраст которых составил $25,3 \pm 0,4$ года. Ультразвуковое исследование молочных желез выполнялось на 5-7 день менструального цикла. С целью количественного анализа изображения паранхимы молочных желез осуществлялась оценка следующих ее характеристик: а) толщины и эхогенности паранхимы (фиброгландулярной зоны, ФГЗ); б) диаметр млечных протоков; в) степень жировой трансформации, г) наличие и размер кист.

Оценка масталгии проводилась при помощи визуально-аналоговой шкалы. При ≥ 7 масталгию считали тяжёлой, при 4-6 средней и при 1-3 легкой степени выраженности.

Все пациентки получали ЛикоМаст по 1 таблетке ежедневно на протяжении 3 месяцев.

Динамический контроль клинической картины заболевания и ультразвуковых показателей паренхимы молочной железы осуществляли через 3 месяца от начала терапии и через 1 месяц после завершения терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Все обследованные пациентки предъявляли жалобы на болевой синдром в молочных железах различной степени выраженности. Возраст начала масталгии варьировал от 18 до 27 лет и в среднем составил $20,5 \pm 0,7$ года. До применения ЛикоМаста пациентки предъявляли жалобы на масталгию в течение $6,5 \pm 0,7$ года.

Все женщины до начала терапии отметили, что боль носит циклический характер и беспокоит во вторую фазу цикла от 1 до 10 дней ($5,5 \pm 0,5$ дня). Стоит отметить, что после 3 циклов терапии ЛикоМастом, длительность масталгии (у больных у которых она осталась) достоверно сократилась до $1,5 \pm 0,5$ дня и оставалась такой же и через 1 месяц от завершения терапии.

До начала терапии 28 женщин (93,3%) отметили, что боль беспокоит в покое, а у 2 (6,7%) – появляется при физической нагрузке, после завершения курса терапии и через 1 месяц от завершения приема ЛикоМаста, масталгии беспокоила только при физических нагрузках.

По характеру болевого синдрома превалировало чувство тяжести – 23 пациентки (76,6%), ноющая боль беспокоила 5 женщин (16,7%) и 2 пациентки испытывали боль распирающего характера (6,7%).

Результаты оценки интенсивности масталгии до начала лечения, через 3 месяца терапии и через 1 месяц после отмены препарата, а так же динамика характеристик масталгии, представлены в таблице 1.

Было отмечено изменение структуры интенсивности масталгии на фоне проводимой терапии. До начала лечения 70% женщин испытывали масталгию умеренной степени тяжести, 23,3% - тяжелой степени и 6,7% - легкой степени. Следует отметить, что через 3 месяца терапии ЛикоМастом, у 50 % больных масталгия отсутствовала, однако через 1 месяц после отмены терапии масталгия отсутствовала у 33,3% больных (таблица 1).

Эхографические характеристики паренхимы молочных желез у женщин с ФКМ до терапии, через 3 месяца приема ЛикоМаста, а также через 1 месяц после отмены – достоверно не изменились.

ВЫВОДЫ. Согласно, нашим данным, прием антиоксидантной терапии (в состав которой входил ликопин) у больных ФКМ достоверно влияет на структуру масталгии. Известно, что циклическая масталгия является независимым фактором риска рака молочной железы [18], и имеет значение не только наличие циклической масталгии, но и ее продолжительность в течении репродуктивного периода жизни пациенток [18].

Согласно данным исследований ликопин ингибирует рост клеток аденокарциномы молочной железы человека [19], однако, следует подчеркнуть, что позитивный эффект приема ликопина достигается при длительном приеме. Известно, что ликопин увеличивает процент клеток в фазе G0/G1 [20] и, как следствие, останавливает клеточную пролиферацию и индуцирует апоптоз [21].

Таким образом, можно считать, что антиоксидантная терапия, в состав которой входит ликопин, обладает протективным действием на молочные железы, путем снижения интенсивности основного симптома ФКМ – масталгии, влиянием на клеточную пролиферацию, что улучшает качество жизни

пациенток в связи с уменьшением выраженности болевого синдрома и ведет к снижению риска развития рака молочных желез.

Таблица 1

Характеристика масталгии, у женщин с ФКМ до терапии ликомастом, через 3 месяца от ее начала и через 1 месяц после отмены препарата.

		до начала терапии	через 3 мес. терапии	через 1 мес. после отмены терапии	P
		1	2	3	
Интенсивность масталгии, (%)	Нет масталгии	0	50	33,3	$p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$
	Легкая	6,7	20	36,7	$p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$
	Умеренная	70	30	30	$p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{1,3}<0,05$
	Тяжелая	23,3	0	0	$p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{1,3}<0,05$
Характер масталгии, (%)	Чувство тяжести	76,6	0	15	$p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$
	Ноющая боль	16,7	100	85	$p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$
	Распирающая боль	6,7	0	0	$p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{1,3}<0,05$

Список литературы

1. Семиглазов, В.Ф. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение) / Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. – СПб.: Гиппократ, 1992. – 240 с. [Semiglazov, V.F. Minimal breast cancer (prevention, detection, treatment) / Semiglazov VF, Vesnin AG, Moiseenko VM - St. Petersburg: Hippocrates, 1992. - 240 p (In Russ.)]
2. Management of Breast Diseases / eds. Kaufmann M., Jatoi Ismail. – N.Y.: Springer, 2009. – 671 p.
3. Коломойцева, Т.Н. Доброкачественные заболевания молочных желез. Возможности гормональной контрацепции: методические рекомендации / Коломойцева Т.Н., Орлова О.А. – Пермь, 2010. – 43 с. [Kolomoitseva, TN. Benign breast diseases. Possibilities of hormonal contraception: methodical recommendations / Kolomoitseva TN, Orlova OA - Perm, 2010. – 43p. (In Russ.)]
4. Mastalgia: a review of management/ Olawaiye A. [et al.]// The Journal of reproductive medicine. – 2005. – Vol. 50. – P.933-939.
5. Будрина, Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез / Будрина Л.М. // Терапевтический архив. – 1998. – Т.70, №10. – С.37-41. [Budrina, L.M. Diagnosis and treatment of benign pathological changes in the mammary glands / Budrina LM // Therapeutic archive. - 1998. - Т.70, №10. - P.37-41.(In Russ.)]
6. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы / ред. Е. Б. Кампова-Полева, С. С. Чистяков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с. [Clinical mammology. Current state of the problem / Ed. E. B. Campova-Poleva, S. S. Chistyakov. - Moscow: GEOTAR-Media, 2006. - 512 p.(In Russ.)]
7. Ader D.N. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in United States clinic based sample/ Ader D.N., Browne M.W.// Am. J. Obstet. Gynaecol. – 1997. – Vol.177, № 1. – P.126-132.
8. Сидоренко, Л.Н. Мастопатия: психосоматические аспекты / Сидоренко Л.Н. – 2-е изд. – Л.: Медицина, 1991. – 264 с. [Sidorenko, L.N. Mastopathy: psychosomatic aspects / Sidorenko LN - 2 nd ed. - L.: Medicine, 1991. - 264 p.(In Russ.)]
9. Лечебная тактика при фиброзно-кистозной болезни молочных желез / Чистяков С.С. [и др.]. – М., 2005. – 20 с. [Therapeutic tactics for fibrocystic breast disease / Chistyakov SS [and etc.]. - M., 2005. - 20 p.(In Russ.)]
10. Boyd, N.F. Diet and cyclical mastopathy/ Boyd N.F. // Lancet. – 1988. – Vol.2. – P.914.
11. Vitamin E and benign breast “disease”: a double-blind, randomized clinical trial/ Ernster V.L. [et al.]// Surgery. – 1985. – Vol.97, N 4. – P.490-494.
12. Vitamin E and benign breast disease/ Meyer E.C. [et al.]// Surgery. – 1990. – Vol.107, N 5. – P.549-551.
13. Cyclical breast pain – some observations and the difficulties in treatment/ McFayden I.J. [et al.]//Br. J. Clin. Pract. – 1992. – Vol.46, N3. – P.161-164.

14. Vitamin B6 in the treatment of pre-menstrual mastalgia/ Smallwood J.[et al.]// Br. J. Clin. Pract. – 1986. – Vol.40, N12. – P.532-533.
15. Wetzig, N.R. Mastalgia: a 3 year Australian study/ Wetzig N.R. // Aust.J. Surg. – 1994. – Vol.64. – P.329-331. DOI: org/10.1111/j.1445-2197.1994.tb02221.x
16. Коган, И. Ю. Диагностика и лечение мастопатии / Коган И. Ю., Мясникова М.О. – СПб., 2010 – 31 с. [Kogan, I. Yu. Diagnosis and treatment of mastopathy / Kogan I. Yu., Myasnikova M.O. - St. Petersburg., 2010 - 31 p.(In Russ.)]
17. Evaluation and management of breast pain / Smith R.L. [et al.] // Mayo Foundation for Medical Education and Research. – 2004. – Vol.79. – P.353-372.
18. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: result of a French cohort study Geneviève Plu-Bureau, Monique, G.Lк, Regine Sitruk-Ware, Jean-Christophe Thalabard Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2006.volume 15;P.1229-1231. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0745
19. Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cell lines. Gloria NF, Soares N, Brand C.Oliveira FL. Borojevic R. Teodoro AJ. Anticancer Research. 2014 Mar; 34(3):1377-1386
20. Michael McClain R, Bausch J. Summary of safety studies conducted with synthetic lycopene. Regul Toxicol Pharmacol. 2003;37(2):274–285. DOI:org/10.1016/S0273-2300(03)00004-7
21. In vitro inhibition of proliferation of estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer cells treated with carotenoids or retinoids. Prakash P1, Russell RM, Krinsky NI. J Nutr. 2001 May;131(5):1574-80. DOI:10.1093/jn/131.5.1574

Екатерина Валентиновна Мусина – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, нач. учебно-методического отд. ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О.Отта, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия 3, 199034.

Мария Игоревна Ярмолинская – д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург.