

А. С. Сотникова, А. А. Сотников, Е. В. Удут, О. С. Тонких

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МАСТОДИНОН ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

L. S. Sotnikova, A. A. Sotnikov, Ye. V. Udut, O. S. Tonkikh

THE POSSIBILITY OF USING MASTODINON AFTER ENDOPROSTHETICS OF MAMMARY GLANDS

ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

ФБГУ НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск

ООО ЛДЦ «Международный институт биологических систем — Томск»

© Сотникова Л. С., Сотников А. А., Удут Е. В., Тонких О. С.

Представлена эффективная математическая модель диагностики и контроля качества лечения дисгормональной патологии молочных желез, в том числе после эндопротезирования молочных желез. Полученные данные показали высокую эффективность терапии препаратом Мастодинон в течение 3 месяцев.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания молочных желез, эндопротезирование молочных желез, математическая модель, Мастодинон.

Efficient mathematical model of diagnosis and quality control of the treatment of dyshormonal pathology before endoprosthetics of mammary glands is presented in the article. The results obtained demonstrated high efficacy of benign breast diseases therapy with Mastodinon during 3 months.

Key words: benign diseases of mammary glands, endoprosthetics of mammary glands, mathematical model, Mastodinon.

УДК 618.19-089.844.168.1:615.252:615.322

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе среди эстетических операций наибольшей популярностью пользуются техники по увеличению объема молочных желез, а из них единственным эффективным и безопасным методом является эндопротезирование. Выбор имплантатов определяется целью необходимой операции и предпочтением пациенткой того или иного наполнителя. Единственным показанием к данной операции у женщин старше 18 лет является желание увеличить объем и улучшить форму молочных желез. Среди факторов риска при эндопротезировании молочных желез сегодня фигурируют: капсульная контрактура, протекание некоторых силиконовых протезов, реакции отторжения и снижение диагностической ценности маммографии.

В современной медицинской литературе практически не обсуждается вопрос наличия у пациенток дисгормональной патологии молочных желез до и течение этого заболевания после эндопротезирования, тогда как доброкачественные заболевания молочных желез выявляются у 30 %

женщин в возрасте до 30 лет и у 60 % — старше 40 лет. Наиболее часто наблюдается диффузная форма доброкачественной дисгормональной дисплазии молочных желез (№ 60 по МКБ-10), составляющая 60—80 % в популяции. На современном этапе следует рассматривать мастопатию как фоновое заболевание для развития рака молочных желез. С 2009 г. выявление и лечение доброкачественной патологии молочных желез входит в обязанности специалиста акушера-гинеколога (пр. № 623 от 24.09.2008, пр. № 808-н от 2.10.2009, пр. № 571-н от 1.11.2012). Именно гинеколог должен стать для женщины первым специалистом для выбора дифференцированной тактики: ежегодное наблюдение, лечение диффузных форм мастопатии у гинеколога или направление к онкологу при выявлении узловых форм заболевания и рака молочных желез. Несомненно, что только ранняя диагностика патологии молочных желез на стадии диффузного дисгормонального процесса и проведение патогенетического лечения, а также наблюдение за этими пац. действительно реализуют программу ранней профилактики рака молочной железы [1—3].

Основой для выявления патологии молочных желез является применение методов лучевой диагностики (ультразвуковое исследование, маммография, магнитно-резонансная томография). Известно, что диагностическая ценность метода маммографии после проведения эндопротезирования молочных желез значительно снижается. В практическом здравоохранении наиболее удобным и доступным диагностическим методом является ультразвуковое исследование молочных желез. Однако на современном этапе мы имеем трудности, касающиеся интерпретации сонографических характеристик клинических форм диффузной мастопатии различными авторами, что затрудняет работу практикующего специалиста и не позволяет решить глобальную задачу, а именно выполнить раннюю профилактику развития рака молочных желез. В настоящее время МРТ без контрастного усиления является методом выбора для выявления осложнений после установки имплантатов в молочные железы. Точность данного метода, по данным литературы, превышает все прочие методы лучевой диагностики (чувствительность 90 %, специфичность выше 90 %). С помощью МРТ-исследования можно одномоментно оценить состояние регионарных лимфатических узлов, в том числе и ретроахиллярных [4, 5].

Диагностика дисгормональной патологии МЖ, правильная интерпретация полученных клиничко-анамнестических и лабораторных показателей, данных лучевых методов исследования, а также определение формы мастопатии у каждой конкретной пациентки являются актуальными. Эта проблема ежедневно возникает у многих специалистов (гинекологов, онкологов, врачей лучевой диагностики). Однако в практике пластических хирургов вопрос наличия или отсутствия фонового заболевания молочных желез не обсуждается. С юридической точки зрения сегодня контролируется качество удовлетворения единственной потребности пациентки — увеличение объема органа. Следует ли лечить мастопатию перед эндопротезированием молочных желез? Что является терапией выбора у пациенток с мастопатией, перенесших эндопротезирование? Есть ли препарат для снижения риска развития дисгормональной патологии у пациенток после косметических операций на молочной железе? В настоящее время получение ответов на эти вопросы является запросом современного состояния знаний и ответственности относительно столь значимого для качества и количества лет жизни органа

женской репродуктивной системы — молочной железы.

Цель исследования — оценить эффективность препарата Мастодинон в терапии доброкачественной дисплазии молочных желез (№ 60 по МКБ-10) при эндопротезировании молочных желез.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках целевой межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» — совместного проекта СибГМУ и НИИ фармакологии РАМН (руководитель — профессор Сотникова Л. С.) — за период с 2009 по 2013 гг. обследовано 85 женщин репродуктивного возраста до и после эндопротезирования молочных желез. Основную группу составили 58 пациенток, имеющих в соответствии с клиничко-рентгенологической классификацией Рожковой Н. И. (1993) диагноз: диффузная дисгормональная дисплазия молочных желез (ДДМЖ). Наличие дисгормональной патологии молочных желез верифицировалось с помощью ультразвукового исследования с использованием линейного датчика 14 МГц с применением цветового и энергетического доплеровского картирования в первую фазу менструального цикла (5—10-й день), пац. старше 35 лет — дополнительным выполнением рентгенологической маммографии. Полученные эхографические показатели позволили разделить пац. с ДДМЖ на клинические группы: 21 пац. с преобладанием железистого компонента; 19 пац. с преобладанием кистозного компонента; 18 пац. с преобладанием фиброзного компонента (основная группа). Всем пац. в ходе клинического исследования также было проведено МРТ-исследование молочных желез на 5—12-й день менструального цикла на аппарате «Siemens Magnetom 1Tl» с использованием специальной поверхностной катушки (brestcoil), которая позволяет проводить одномоментное исследование обеих молочных желез с применением билатеральной дозированной компрессии с целью исключения двигательных артефактов. Толщина срезов составляла от 1,5 до 4 мм. Для первичной оценки состояния молочных желез использовались T2 тонкие срезы (до 2 мм) в аксиальной проекции и срезы T2 stir в коронарной проекции.

С применением разработанной нами диагностической математической модели проведения оценка эффективности терапии диффузной

дисгормональной дисплазии молочных желез лекарственным препаратом Мастодинон (АГ Бионорика, Германия). Клиническое исследование (фаза IV) было проспективным (параллельные группы), рандомизированным (метод «случай-контроль») и моноцентровым. Препаратом для лечения мастопатии у 33 пац. из основной группы являлся препарат Мастодинон (капли для приема внутрь) в суточной дозе 60 капель курсом 12 нед. и дальнейшим сроком наблюдения до 24 нед. (6 мес.). Группа сравнения была сформирована из 25 пац. основной группы, не получавших консервативное лечение. Контрольную группу составили 27 практически здоровых женщин, сопоставимых с основной группой по возрасту, без соматической, маммологической и гинекологической патологий. В течение исследования рандомизированные пациентки с ДДМЖ наносили врачу 4 плановых визита — до начала исследования (Визит 0), в начале лечения (Визит 1), через 3 мес. после начала лечения (Визит 2) и через 6 мес. после окончания терапии (Визит 4). У всех женщин было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании (заключение этического комитета НИИ фармакологии СО РАМН № 0311 от 21.11.11).

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На современном этапе назрела необходимость создания и использования в практической медицине алгоритмов с целью получения диагностических коэффициентов, согласно современным требованиям доказательной медицины [6, 7]. Из всех показателей лучевых методов исследования молочных желез нами была построена последовательность, в которой признаки располагались в порядке убывания информативности. Затем для каждой формы диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез по диагностическим коэффициентам (ДК) с учетом информативности признаков были получены решающие правила. Качество распознавания с использованием диагностических таблиц проверялась на тестовой группе женщин. Полученные с помощью неоднородной последовательной процедуры распознавания диагнозы для женщин тестовой группы сопоставлялись с клиническими данными, затем определялось

количество правильно и неправильно принятых решений. Анализ полученных результатов показал, что ошибка риска составляет от 0,3—0,7 при 95 % доверительном интервале, а построенные диагностические таблицы позволяют получить дополнительную информацию для повышения качества диагностики, контроля терапии и прогнозирования заболевания.

Практическая значимость разработанной нами математической модели не только позволяет просто и объективно диагностировать форму диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез в любом возрасте с применением методов лучевой диагностики, но и оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий с позиции доказательной медицины (Патент № 2452389 «Способ дифференциальной диагностики форм фиброзно-кистозной болезни у женщин с сохраненной репродуктивной функцией», от 10.06.2012).

Основным компонентом лекарственного препарата Мастодинон (ЗАО Бионорика, Германия) является экстракт плодов прутняка обыкновенного BN0 1095 (синоним — авраамово дерево; лат. *Vitex agnus castus*). Кроме того, в его состав входят активные компоненты растений: стебли листа василистниковидного, фиалки альпийской, грудешника горького, касатика разноцветного, тигровой лилии, ириса. Широкое применение *Vitex agnus castus* нашел в лечении многих гинекологических заболеваний: расстройства менструального цикла, аменорея, недостаточность лютеиновой фазы, предменструальный синдром. Основным механизмом действия препарата Мастодинон, применяемого с 1975 г. в терапии фиброзно-кистозной болезни молочных желез, является стимулирующее воздействие содержащихся в нем биологически активных веществ (детерпенов) на дофаминовые D2-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к снижению секреции пролактина и регрессу патологических процессов в молочных железах, купированию циклического болевого синдрома при мастопатии и предменструальном синдроме. При этом эффективность фитотерапевтического лекарственного средства Мастодинон сопоставима с эталонным гормональным эффектом [8, 9].

Наши многолетние исследования подтвердили наличие у препарата дополнительных механизмов действия при дисгормональной патологии молочных желез, а именно: нормализация функционального состояния вегетативной нервной системы; устранение надпочечниковой

дисфункции за счет снижения в сыворотке крови уровней АКТГ и кортизола; нормализация метаболизма эстрогенов за счет повышения продукции 2-гидроксиэстрогена и улучшения соотношения 2-ОНЕ1/16αОНЕ1; повышение лимфоцитами продукции IL-10, обладающего антипролиферативным действием за счет активации апоптоза, а также снижение продукции TNF-α, стимулирующего пролиферативные процессы. Наличие комплекса патогенетически обоснованных механизмов действия у препарата Мастодион позволяют использовать его с целью «прикрытия» молочной железы от нежелательных эффектов при назначении гормональных препаратов: комбинированных оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии и препаратов для стимуляции овуляции или суперовуляции в рамках вспомогательных репродуктивных технологий.

При систематизации многообразных клинических проявлений доброкачественной дисплазии молочных желез у обследованных пац. после эндопротезирования выявлено, что основной жалобой являлась умеренно выраженная масталгия, носящая циклический характер. Исследуя

эффективность терапии Мастодином, нами была оценена динамика клинических проявлений заболевания в группах обследуемых. После эндопротезирования молочных желез со временем клиническая симптоматика имеющейся у пац. мастопатии усиливается, что подтверждает прогрессирование заболевания в первый год после операции. При проведении терапии Мастодином к окончанию курса зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) улучшение клинической симптоматики заболевания (табл. 1).

Показатели лучевых методов исследования (УЗИ и МРТ) были в виде абсолютных значений признаков внесены в предлагаемый алгоритм с последующим пересчетом диагностических коэффициентов. После математической обработки полученных результатов выявилось, что основными значимыми объективными критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись показатели толщины премаммарной клетчатки, фиброглангулярного слоя и ретромаммарной клетчатки (табл. 2).

При сравнительном анализе данных, полученных в ходе исследования эффективности терапии пац. с фиброзно-кистозной болезнью

Таблица 1

**Динамика изменения основных клинических симптомов
в процессе терапии диффузной доброкачественной дисгормональной патологии
молочных желез после эндопротезирования ($\bar{X} \pm m$)**

Показатель	Группа Мастодион n = 33		Группа сравнения n = 25	
	визит 1	визит 2	визит 1	визит 2
Циклическая масталгия, %	64,24±2,63 p1>0,05	8,43±0,14 p2<0,001	59,26±1,96	64,02±0,09 p2>0,05 p3<0,01
Ациклическая масталгия, %	26,43±2,31 p1>0,05	4,20±0,92 p2<0,001	32,01±2,44	49,02±0,51 p2<0,05 p3<0,001
«Уплотнения» молочных желез, %	37,35±2,52 p1>0,05	10,25±0,05 p2<0,001	32,25±2,19	45,12±0,09 p2>0,05 p3<0,001
Самопроизвольные выделения из сосков, %	32,83±3,50 p1>0,05	5,21±0,09 p2<0,001	30,04±2,66	43,05±1,15 p2<0,001 p3<0,001
Выделения из сосков при надавливании, %	21,44±1,50 p1>0,05	7,25±0,85 p2<0,001	23,80±2,40	36,05±1,35 p2<0,05 p3<0,001

Примечание:

p₁ — достоверность различий показателей по сравнению с аналогичными параметрами у пац. группы сравнения;
p₂ — по сравнению с аналогичными параметрами у пац. данной группы на 2-м визите (через 3 мес.);
p₃ — по сравнению с аналогичными параметрами у пац. на 2-м визите, принимавших Мастодион.

Таблица 2

**Оценка эффективности терапии диффузной доброкачественной дисгормональной патологии
молочных желёз после эндопротезирования препаратом Мастодинон (до лечения)**

Признак	Диапазон признака Группа Мастодинон n = 33	ДК Группа Мастодинон n = 33	Диапазон признака Группа сравнения n = 25	ДК Группа сравнения n = 25	Диапазон признака Контроль n = 27
Преаммарная клетчатка, мм	[-2,02; 16,7]	-0,09198	[-1,98; 16,2]	-0,09218	[1,85; 11,0]
Фиброглангулярная ткань, мм	[4,58; 17,4]	0,096327	[4,51; 17,0]	0,0962324	[8,0; 14,0]
Ретроаммарная клетчатка, мм	[-0,68; 12,55]	0,024002	[-0,71; 12,32]	0,024013	[2,0; 8,5]

Таблица 3

**Оценка эффективности терапии диффузной доброкачественной дисгормональной патологии
молочных желёз после эндопротезирования препаратом Мастодинон (после лечения)**

Признак	Диапазон признака Группа Мастодинон n = 33	ДК Группа Мастодинон n = 33	Диапазон признака Группа сравнения n = 25	ДК Группа сравнения n = 25	Диапазон признака Контроль n = 27
Преаммарная клетчатка, мм	[1,91; 11,4]	0,069556	[-2,85; 16,2]	-0,09368	[1,85; 11,0]
Фиброглангулярная ткань, мм	[8,08; 14,5]	-0,0155	[4,87; 17,7]	0,096271	[8,0; 14,0]
Ретроаммарная клетчатка, мм	[2,64; 8,95]	0,039444	[-0,5; 12,1]	0,026933	[2,0; 8,5]

молочных желез после эндопротезирования препаратом Мастодинон, сумма всех диагностических коэффициентов составила — 3,0567321, что меньше, чем пороговое значение, которое равняется -1,255272505. Анализ полученных результатов показал, что ошибка риска составила 0,3—0,7 при 95% доверительном интервале. Таким образом, полученные показатели состояния молочных желез после лечения препаратом Мастодинон входили в диапазон значений, соответствующих показателям здоровых женщин (контрольная группа) (табл. 3).

Необходимо отметить, что МРТ без контрастного усиления позволяет наиболее объективно (отсутствие феномена операторозависимости) оценить состояние паренхимы молочных желез, визуализировать и уточнить состояние ретроимплантатного пространства, не визуализируемого ни при маммографии, ни при УЗИ-исследовании. Сегодня МРТ является определяющим методом

диагностики загибов и разрывов имплантатов, что позволяет своевременно выявить как тип разрыва имплантата (вне- или интракапсульный), так и состояние окружающей ткани молочной железы (рис. 1, 2).

Однако применяемые в настоящее время общепринятые статистические методы позволяют понять только общую тенденцию развития ситуации. Для оценки индивидуальных особенностей сегодня необходимо разработать такие принципы врачебной технологии, когда на фоне общих закономерностей была бы возможность делать доказательные выводы о состоянии здоровья молочных желез каждой обследуемой женщины. На примере включения в программу исследования разработанной нами математической модели возможно действительно объективно проводить диагностику и оценку эффективности терапии дисгормональной патологии молочных желез.

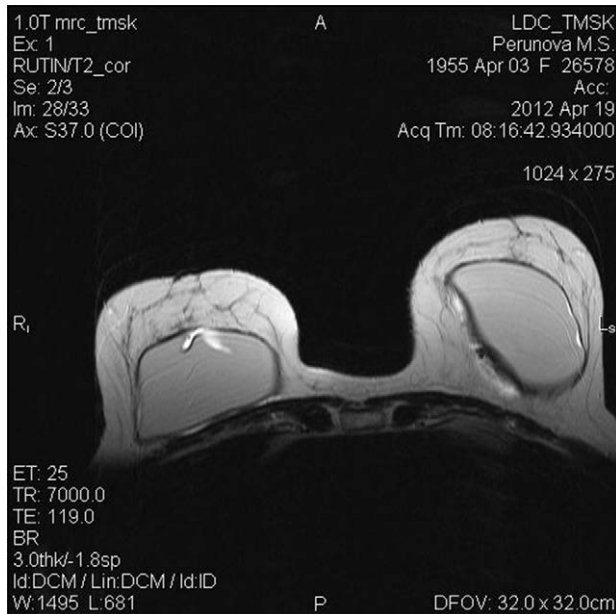


Рис. 1. МРТ-исследование: на аксиальном T2 ВИ определяется умеренно выраженный участок фиброза по задней поверхности имплантата левой молочной железы с формированием узелков. По передней поверхности имплантата правой молочной железы определяется залом имплантата. Расположение протезов асимметричное, справа — признаки фиксации имплантата к передней грудной стенке (нет смещения вследствие дозированной компрессии)

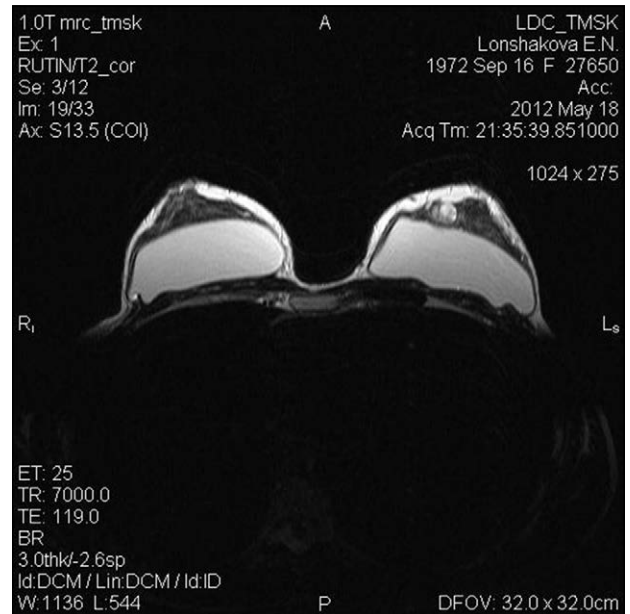


Рис. 2. МРТ-исследование: на аксиальном T2 ВИ на границе верхних квадрантов левой молочной железы по передней поверхности имплантата на фоне дисгормональной дисплазии молочных желез с преобладанием фиброзного компонента определяется гиперинтенсивное округлой формы объемное образование с четкими ровными наружными контурами, размерами до 18 × 17 мм, по характеру динамического контрастного усиления — фиброаденома. Определяется уменьшение толщины премаммарной клетчатки, утолщение фиброгланулярного слоя обеих молочных желез. Ретромаммарная клетчатка не определяется. Имплантаты плотно прилежат к передней грудной стенке. В верхне-наружном секторе правого имплантата определяется участок изменения МР сигнала от внутренней оболочки имплантата (залом)

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование принципов доказательной медицины при проведении комплексной и сравнительной оценки данных лучевой диагностики у пац. с диффузной дисгормональной дисплазией молочных желез позволяет сформулировать ведущий диагностический алгоритм и определить диагностические коэффициенты для каждой конкретной формы заболевания. Полученные решающие правила в виде диагностических таблиц обеспечивают качество распознавания в 87—94 %, что позволяет на примере применения разработанной нами математической модели возможно максимально объективно проводить диагностику и оценку эффективности проводимой терапии дисгормональной патологии молочных желез [10].

Лекарственный препарат Мастодион действительно имеет доказанную высокую эффективность при терапии диффузной доброкачественной дисгормональной дисплазии молочных желез (№ 60,0 по МКБ-10), в том числе у пац. после эндопротезирования. При этом значимыми критериями оценки эффективности являются не только клинические симптомы, но и определенные нами объективные эхографические показатели (толщина премаммарной клетчатки, фиброгланулярного слоя и ретромаммарной клетчатки).

Наше исследование также достоверно показало, что отсутствие терапии у пац. с дисгормональной патологией молочных желез после эндопротезирования приводит со временем к неблагоприятному прогрессированию основных

признаков клинической картины и данных эхографических характеристик заболевания.

ВЫВОДЫ

Таким образом, сегодня мы имеем удобную для широкого применения в практическом здравоохранении математическую модель диагностики и объективной оценки эффективности терапии доброкачественной дисплазии молочных желез, что позволяет проводимую раннюю профилактику

рака молочных желез вывести на качественно новый уровень. Учитывая, что препарат Мастодинон является безрецептурным и негормональным лекарственным средством с доказанной высокой терапевтической эффективностью и благоприятным профилем переносимости и безопасности, открываются перспективы его использования не только гинекологами и онкологами, но и пластическими хирургами у пац. с мастопатией до и после эндопротезирования молочных желез, а также с профилактической целью улучшения качества послеоперационного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е. Молочные железы и гинекологические болезни. — М., 2010. — 302 с.
2. Филиппов О. С. Доброкачественные заболевания молочных желез: руководство по диагностике и лечению. — М.: Медпресс-информ, 2007. — 54 с.
3. Olawaiye A., Withiam-Leitch M., Danakas G. et al. Mastalgia: a review of management // Gynecol. Endocrinol. — 2001. Dec. 15. — Suppl. 6. — P. 37—43.
4. Рожкова Н. И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы / под ред. А. С. Павлова. — М.: Медицина, 1993. — 227 с.
5. Руководство по лучевой диагностике заболеваний молочных желез. — Изд. 2-е, доп. и перераб. / Под ред. Г. Е. Труфанова. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. — 351 с.
6. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. — М.: Медиа Сфера, 2001. — 392 с.
7. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. — СПб.: Медицина, 2002. — 176 с.
8. Цой Л. К. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. — 2010. — № 3. — С. 2—7.
9. Olawaiye A., Withiam-Leitch M., Danakas G. et al. Mastalgia: a review of management // J. Reprod. Med. — 2005. — № 12(50). — P. 933—939.
10. Tonkikh O. S., Sotnikova L. S., Gerget O. M., ElAkad E. V., Okkel J. V. The implementation of guidelines for evidence diagnosis of benign mammary dysplasia // Science and Education: materials of the II International research and practice conf. — S. I., 2012. — P. 474—480.

Поступила в редакцию 08.02.2013

Утверждена к печати 21.11.2013

Авторы:

Сотникова Л. С. — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, руководитель МНПП «Здоровье женщины», г. Томск.

Сотников А. А. — д-р мед. наук, профессор кафедры пластической хирургии с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Удут Е. В. — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патологической физиологии и экспериментальной медицины ФБГУ НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск.

Тонких О. С. — канд. мед. наук, врач-рентгенолог ООО ЛДЦ «Международный институт биологических систем — Томск».

Контакты:

Сотникова Лариса Степановна

e-mail: sotnikova-larisa@mail.ru, тел. +7-913-818-2329