

Фітотерапія у менеджменті жінок репродуктивного віку з дисгормональною гінекологічною патологією та масталгією

В. І. Пирогова, С. О. Шурпяк, Ю. С. Прокопчук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Майже 70% жінок упродовж життя страждають від болю у грудних залозах. Масталгія знижує якість життя жінок, збільшує їхні побоювання щодо раку грудної залози та зумовлює погіршення психоемоційного стану жінок. Різні форми масталгії потребують різної лікарської тактики. На сьогодні не існує загально прийнятих схем лікування циклічної масталгії як за доброякісної дисплазії грудних залоз, так і за поєднаних дисгормональних гінекологічних захворювань.

Мета дослідження: вивчення впливу комбінованих рослинних засобів на тяжкість циклічної масталгії (первинний результат), менструальну функцію й побічні ефекти (вторинні результати) у жінок репродуктивного віку з дисгормональною поєднаною гінекологічною патологією.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 72 жінки віком від 25 до 39 років з масталгією, які були розподілені на групи залежно від призначеної терапії та поєднаної дисгормональної патології (доброякісна дисплазія грудних залоз (ДДГЗ), генітальний ендометріоз). Обстеження включало антропометричне дослідження, ультрасонографічне обстеження органів малого таза, грудних залоз, визначення рівнів ЛГ, ФСГ, ТТГ, пролактину та стероїдних гормонів яєчника.

Результати. У 95,8% жінок досліджуваної когорти рівень пролактину становив від 28,3 нг/мл до 37,6 нг/мл (у середньому – 33,7±5,4 нг/мл). Гормональний дисбаланс у пацієнок як з поєднаною дисгормональною патологією, так і монотопічною циклічною масталгією характеризувався відсутністю вираженої гіперестрогенії у I фазу менструального циклу (МЦ), відносною гіперестрогенією у II фазу МЦ при збільшенні співвідношення E_2/P з 5,1±0,2 до 13,4±0,3 порівняно зі здоровими жінками. На обстеження прийшли 26,4% пацієнок, коли біль за ВАШ становив у середньому 6,2±1,5 бала, 73,6% жінок страждали на масталгію від 1 до 5 років і звернулись по допомогу за інтенсивності більшого синдрому за ВАШ 9,2±0,7 бала.

Висновки. Результати досліджень засвідчили ефективність і безпечність застосування комбінованих фітопрепаратів для лікування масталгії. Використання першого комбінованого рослинного фітопрепарату було ефективним у 95% в усуненні та зменшенні тяжкості циклічної масталгії (первинний результат), другого фітопрепарату – у 100% випадків у жінок репродуктивного віку з дисгормональною патологією репродуктивних органів та ДДГЗ.

Високу ефективність застосування другого фітокомплексу для лікування масталгії у хворих із ДДГЗ і генітальним ендометріозом без додаткового використання гормональних препаратів можна пояснити впливом препарату на нормалізацію рівня пролактину і співвідношення E_2/P .

Ключові слова: масталгія, дисгормональна поєднана гінекологічна патологія, комбіновані рослинні препарати.

Phytotherapy in the management of women of reproductive age with dysghormonal gynecological pathology and mastalgia

V. I. Pyrohova, S. O. Shurpyak, Yu. S. Prokopchuk

Almost 70% of women suffer from breast pain during their life. Mastalgia reduces the quality of life of women, increases their fear of breast cancer and causes deterioration of the psycho-emotional state of women. Different forms of mastalgia require different medical tactics. To date, there are no generally accepted schemes for the treatment of cyclic mastalgia both in benign dysplasia of the mammary glands and in combined dysghormonal gynecological diseases.

The objective: to study the effect of combined herbal remedies on the severity of cyclic mastalgia (primary outcome), menstrual function and side effects (secondary outcomes) in women of reproductive age with dysghormonal combined gynecological pathology.

Materials and methods. 72 women from 25 to 39 years old with mastalgia participated in the study, they were divided into groups depending on the prescribed therapy and combined dysghormonal pathology (benign mammary dysplasia (BMD), genital endometriosis). The examination included an anthropometric study, ultrasonographic examination of the pelvic organs, mammary glands, determination of the levels of LH, FSH, TSH, prolactin and ovarian steroid hormones.

Results. In 95.8% of the women of the studied cohort, the prolactin level ranged from 28.3 ng/ml to 37.6 ng/ml (on average – 33.7±5.4 ng/ml). Hormonal imbalance in patients with both combined dysghormonal pathology and monotopic cyclic mastalgia was characterized by the absence of pronounced hyperestrogenia in the I phase of the menstrual cycle (MC), relative hyperestrogenia in the II phase of the MC with an increase in the E_2/P ratio from 5.1±0.2 to 13.4±0.3 compared to healthy women. 26.4% of patients came to the examination when the pain according to VAS was an average of 6.2±1.5 points, 73.6% of

women suffered from mastalgia from 1 to 5 years and sought medical help due to the intensity of the pain syndrome according to VAS 9.2 ± 0.7 points.

Conclusions. The results of research proved the effectiveness and safety of the use of combined herbal preparations for the treatment of mastalgia. The use of the first combined herbal preparation was effective in 95% in eliminating and reducing the severity of cyclic mastalgia (primary result), the second herbal preparation – in 100% of cases in women of reproductive age with dyshormonal pathology of reproductive organs and BMD.

The high efficiency of the use of the second phytocomplex for the treatment of mastalgia in patients with BMD and genital endometriosis without the additional use of hormonal drugs can be explained by the effect of the drug on the normalization of the prolactin level and the E₂/P ratio.

Keywords: mastalgia, dyshormonal combined gynecological pathology, combined herbal preparations.

Репродуктивна система жінки є однією з найбільш складно організованих функціональних систем організму, яка чутливо реагує на несприятливі зовнішні та внутрішні чинники розвитком адаптаційних реакцій або патологічного процесу [15, 24, 33]. Доброякісні поєднані дисгормональні захворювання жіночої репродуктивної системи посідають чільне місце у структурі загальної гінекологічної захворюваності [39].

Актуальність проблеми пов'язана з високою поширеністю поєднаної патології у популяції жінок, значним омолодженням контингенту хворих, несприятливими безпосередніми і віддаленими наслідками, негативним впливом на якість життя пацієнток. Серед причин поширеності гормонозалежних захворювань репродуктивних органів дослідники виділяють особливості репродуктивної поведінки, стреси, обмінні порушення, генетичну схильність, дисфункцію цитоподібної залози, хронічні запальні захворювання статевих органів, порушення функції печінки, кишечника, фактори зовнішнього середовища та спосіб життя [35].

Дисгормональна поєднана патологія – міома матки, гіперплазія ендометрія, аденоміоз, ендометріоз, доброякісна дисплазія грудних залоз (ДДГЗ) – характеризується більш тяжкими клінічними проявами, викликає труднощі у діагностиці та виборі оптимальної лікувальної тактики [35].

Ключовими проблемами поєднаної дисгормональної патології, що потребують ефективного вирішення, є больовий синдром (масталгія, дисменорея, диспареунія, хронічний тазовий біль), маткові кровотечі, безпліддя, невиношування вагітності, ризик малігнізації [41].

В основі поєднаних дисгормональних захворювань жіночої статевої сфери лежить спільність етіології та ключових патогенетичних механізмів (гормональних, запальних, молекулярно-генетичних тощо), серед яких: відносна гіперестрогенія, дефіцит прогестерону, порушення секреції пролактину [10, 19, 33]. Зазначена тріада формує морфофункціональну перебудову залозистого та стромального компонентів репродуктивних органів з розвитком варіабельної клінічної картини.

На сьогодні доведено, що визначальним фактором, який стимулює клітини естрогензалежних органів і тканин до патологічного росту, є не абсолютна або відносна гіперестрогенія, а порушення балансу метаболітів естрогенів, а саме – гідроксипохідних естрогену, що мають різну здатність до активації клітинної проліферації [28, 33, 36]. Окиснення до гідроксипохідних є головним напрямком метаболізму ендогенних стероїдів. Основними продуктами гідроксилювання є 2-гідроксіестрон (2-ОНЕ1), 2-гідроксіестрадіол (2-ОНЕ2) і 16 α -гідроксіестрон (16 α -ОНЕ1).

Метаболізм естрогенів у печінці відбувається за участю цитохрому P450, у якому задіяні переважно три його ізоформи – CYP 1A2, CYP 1B1, CYP3A4. Перша ізоформа (CYP 1A2) каталізує приєднання гідроксилу у положення 2 вуглеця у молекулі естрадіолу (E1) і утворює 2-гідроксипохідне – 2-гідроксіестрон (2 ОНЕ1); друга ізоформа (CYP 1B1) каталізує приєднання гідроксилу у положення 4 і утворює 4-гідроксипохідне – 4-гідроксіестрон (4-ОНЕ1); третя ізоформа (CYP3A4) каталізує приєднання гідроксилу у положення 16 з утворенням 16 α -гідроксіестрону (16 α -ОНЕ1).

2-гідроксиметаболіти є сильними антиоксидантами, які не тільки захищають клітини від продуктів пероксидного окиснення ліпідів, пошкодження ДНК, але й індують апоптоз у ракових клітинах. Зв'язуючись з естрогеновими рецепторами, 2-ОНЕ1 може здійснювати блокувальну дію, що не дає більш потужним похідним естрогенів впливати на клітини.

2-гідроксіестрон виявляє слабкий естрогенний вплив (48% активності естрадіолу) і саме у зв'язку з цим не справляє проліферативного впливу, тоді як мітогенність 16 α -гідроксіестрону (16 α -ОНЕ1) у 8 разів вище мітогенності естрадіолу.

4-гідроксіестрон (4-ОНЕ1), як і 16 α -ОНЕ1, виявляє естрогенну активність (79% активності естрадіолу), при цьому його мітогенну дію пояснюють впливом токсичних хінолових метаболітів, індукцією утворення вільних супероксидних радикалів з пошкодженням ДНК клітин.

Отже, якісний дисбаланс метаболітів естрогенів розглядається як чинник ризику проліферації, неоангіогенезу та злоякісних перетворень [41].

Значну роль у формуванні відносної гіперестрогенії відіграє також пролактин, який сенсibiliзує тканини до естрогенів, а також підвищує експресію рецепторів – як власних, пролактинових, так і естрогенових [15, 28]. Навіть транзиторний надлишок пролактину справляє прямий стимулювальний вплив на проліферативні процеси у периферійних органах-мішенях статевої системи, що реалізується шляхом збільшення вмісту рецепторів до естрадіолу у тканинах грудної залози і підвищення чутливості клітин до дії останнього.

У нормі секрецію пролактину контролюють гіпоталамічні дофамінергічні нейрони, однак в умовах стресу «сторожова» секреція дофаміну відповідними ядрами гіпоталамуса знижується, провокуючи транзиторну гіперпролактинемію [28].

Фізіологічний антагонізм пролактину і прогестерону робить свій внесок у формування лютеїнової недостатності і відносної гіперестрогенії. У поєднанні з надлишковою експресією естрогенових рецепторів

гормончутливих тканин цей патогенетичний механізм бере участь у формуванні клінічних проявів дисгормональної патології репродуктивної системи, зокрема масталгії (мастодинії), яка є найчастішим клінічним проявом ДДГЗ [2].

«Масталгія», «мамологія» або «мастодинія» є однією з найбільш поширених скарг, які висловлюють пацієнтки з дисгормональними порушеннями [9, 10]. Фактично майже 70% жінок упродовж життя страждають від болю у грудних залозах [13]. Масталгія знижує якість життя жінок, посилює їхні побоювання щодо раку грудної залози та зумовлює погіршення психоемоційного стану жінок [3, 9].

Водночас низка авторів пов'язують масталгію з певними факторами способу життя, зокрема, ожирінням (ІМТ >30 кг/м²), палінням, надмірним споживанням продуктів, що містять метилксантин, таких, як чай, кава та шоколад, або розглядають як частину психосоматичного розладу [14, 17]. Інші дослідники вказують на роль надмірного збільшення маси тіла за останні п'ять років, раннє менархе [16, 29].

Сьогодні стрес розглядається як один з провідних факторів гормонального дисбалансу, оскільки при стресі, психоемоційних навантаженнях відбувається викид глюкокортикоїдів, які інгібують дофамін у гіпоталамусі, що впливає на збільшення продукування пролактину. Надлишок пролактину спричинює набряклість тканин, розвиток проліферативних процесів у грудних залозах. У пацієнток з інтенсивним болем у грудних залозах нерідко відзначають депресивний синдром, тривожний стан, канцерофобію [37].

Масталгія може мати циклічний та ациклічний характер [31]. Ациклічна масталгія у жінок з мастопатією може бути постійною, незалежною від фази менструального циклу (МЦ), тоді як циклічна масталгія, хоча і може бути різною за характером та ступенем інтенсивності, виникає у другій фазі МЦ та посилюється за кілька днів до початку менструації.

Разом із болочістю грудних залоз відзначають нагрубання, набряклість та збільшення їхнього обсягу – симптоми, характерні для передменструальної мастодинії. Тканини стають неоднорідними, болочими під час пальпації, формуються локальні ущільнення [13]. Морфологічним субстратом мастодинії є гіперплазія залозистих часточок, венозний застій і набряклість строми грудної залози [9].

Доброякісні захворювання грудної залози значною мірою пов'язані з масталгією, з іншого боку, хоча деякі публікації демонструють зв'язок масталгії з раком грудної залози, це питання все ще залишається дискусійним [30, 34].

Різні форми масталгії потребують різної лікарської тактики, зокрема, циклічна масталгія вимагає комплексного підходу до корекції наявних порушень. Провідна роль гормонального дисбалансу зумовлює поширеність гормональних методів лікування [19, 33]. Однак на сьогодні все ще не існує загальноприйнятих схем лікування циклічної масталгії як за наявності доброякісної дисплазії грудних залоз, так і поєднаних дисгормональних гінекологічних захворювань [18, 32].

Сучасний великий арсенал лікарських засобів, що використовуються при мастодинії як прояву дисгор-

мональних процесів репродуктивних органів, включає низку фармакологічних груп препаратів з різними механізмами дії, що не завжди забезпечує ефективність лікування [3, 17, 31]. Окрім цього, слід урахувати протипоказання до застосування гормональних препаратів, побічні ефекти, «гормонобоязнь» пацієнток, необхідність забезпечити максимальну безпеку і комфорт лікування для пацієнтки.

Систематичні огляди та мета-аналізи свідчать, що рекомендованими препаратами для лікування масталгії є даназол, бромокриптин, тамоксифен, застосування яких тимчасово зменшує вираженість симптомів, однак супроводжується значною частотою побічних ефектів (запаморочення, нудота, збільшення маси тіла, головний біль, шлунково-кишкові розлади) [28]; топічне застосування прогестагенів, ефективність якого оцінюється неоднозначно [30].

Зазначене вище пояснює схильність пацієнток до альтернативних терапевтичних підходів, а саме – використання фітотерапевтичних засобів, серед яких у літературних джерелах найбільш часто описують застосування *Vitex agnus*, олії вечірньої примули, ромашки, лляного насіння, звіробію продірявленого, чорнушки сійної тощо [20, 21, 32].

Широкий спектр фармакологічної дії рослинних засобів, зумовлений наявністю біологічно активних речовин, сприяє реалізації фармакотерапевтичної ефективності при лікуванні різних захворювань. За даними ВООЗ, питома вага лікарських засобів рослинного походження у терапії найближчі 10 років може сягнути 60% [1, 40]. Фітопрепарати поєднують у собі м'якість терапевтичної дії, можливість тривалого вживання, безпеку, застосування як для профілактики, так і лікування з ефективністю за різної патології від 40 до 87% [22, 38].

Серед рослинних засобів, які рекомендуються для застосування з метою покращення гормонального балансу, балансу процесів проліферації та апоптозу; зменшення оксидативних порушень; купірування дисменореї, масталгії, передменструального синдрому, нашу увагу привернули дієтичні добавки Циклофіт та Іксіндол. Фармакологічні ефекти (протизапальний, спазмолітичний, гормонорегулювальний, антипроліферативний) забезпечуються активними інгредієнтами з купажу рослинних екстрактів, які входять до складу Циклофіту (Behealth, UA): плодів прутняка звичайного, коренів дуднику китайського, коренів лабазнику шестипелюсткового, коренів петрушки кучерявої свіжих, коренів селери пахучої свіжих, трави підмареннику справжнього, квіток нагідок лікарських.

Серед рослин, які використовують у терапії захворювань грудних залоз, виділяється *Vitex agnus-castus* (прутняк звичайний), який рекомендується Експертною комісією з лікарських рослин (Німеччина) для лікування порушень МЦ, передменструального синдрому (ПМС) і мастодинії [15, 20, 23].

У низці експериментальних досліджень встановлено, що екстракти прутняка пригнічують секрецію пролактину як *in vitro*, так і *in vivo* [15]. У контрольованих дослідженнях встановлено, що дитерпени (активні речовини) прутняка взаємодіють з D2-дофаміновими рецепторами, виявляючи дофамінергічний ефект. Це

забезпечує пригнічення секреції пролактину до фізіологічної норми, стимулює продукування лютеїнізуючого гормону, що сприяє усуненню гіпопрогестеронемії та дисбалансу статевих стероїдів, купірує синдром передменструального напруження тощо [11].

Засоби, що містять фітоестрогени – ізофлавоїди (геністеїн, даїдзєїн, апігенін, біоханін тощо), лігнани (ентеродіол, ентеролактон), куместани (кумєстрол, ведєлолактон, плікадін), використовують у терапії дисгормональних порушень репродуктивної системи завдяки їхній здатності до вибіркового зв'язування з естрогеновими рецепторами, а також зміни активності деяких ферментних систем, що беруть участь у синтезі і метаболізмі гормонів [22].

Під час вивчення механізмів впливу фітоестрогенів на клітини гормонозалежних органів, а також системних аспектів гормональної регуляції, найчастіше обговорюється селективна модуляція естрогенових рецепторів, зміна активності ароматази та інших ферментів стероїдогенезу, оптимізація печінкового та кишкового метаболізму гормонів [11, 22].

Рослинний індол 3,3'-дііндолілметан (3,3'-diindolylmethane – DIM) є речовиною з потенційною антиандроєнною та протипухлинною активністю, яка міститься в овочах хрестоцвітних (броколі, брюссельська капуста, цвітна капуста). Потенційний позитивний ефект 3,3'-дііндолілметану пов'язаний із впливом на процеси гідроксилування ендогенних естрогенів шляхом збільшення каталізації 2-гідроксиметаболітів і зменшення ефектів 16 α -гідроксіестроєну. Флавоноїди, ефірні олії, дитерпени та глікозиди екстракту плодів прутняку звичайного сприяють нормалізації рівня пролактину, поліфеноли й епігалокатєхін-3-галлат з екстракту листя зеленого чаю справляють протизапальний та антиоксидантний вплив [5, 12].

Комплекс біологічно активних молекул, що міститься у купажі рослинних екстрактів Циклофіту (флавоноїди, терпєноїди, фїтостероли, салїцилова кислота, каротин, апігенін, аскорбінова кислота, вітаміни В₁, В₂, К, РР, С, фолїєва кислота), справляє низку синергічних багатфакторних впливів: усунення відносної гіперестроєнії; прогестеронмодулювальний ефект; протизапальна дія, зумовлена зниженням синтезу простагландинів, інтерлейкінів 2-го типу, прозапальних цитокїнів; м'який седативний ефект; легкий сечогінний ефект; а у сукупності – загальнозміцнювальну дію та підвищення адаптаційних можливостей організму.

Особливістю фітопрепарату Іксїдол (Behealth, UA), 1 капсула якого містить активні інгредієнти (у формі порошкоподібних екстрактів), 3,3'-дііндолілметан (DIM), екстракти плодів прутняку звичайного, листя зеленого чаю (містить епігалокатєхін-3-галлат), томатів (містить лікопїн), є наявність у складі природного антиоксиданту лікопїну (пігмент із сімейства каротїноїдів з антиоксидантними властивостями), у низці досліджень доведено його здатність пригнічувати проліферацію клітинного циклу у патологічних клітинах грудної залози та експресію інсуліноподібного фактора росту-1 [4].

Так, Cui та співавтори (2008) виявили, що споживання лікопїну обернено пропорційно пов'язане з ризиком розвитку раку грудної залози, який є пози-

тивним за рецепторами естроєну та прогестерону [8]. У низці епідеміологічних досліджень було продемонстровано захисний вплив лікопїну щодо раку яєчників, колоректального раку та раку підшлункової залози [7].

Низкою авторів в експерименті було встановлено, що лікопїн знижує оксидантний стрес шляхом стимуляції активності антиоксидантних ферментів (глутатїону, глутатїон-S-трансферази, глутатїонпероксидази), попереджує оксидне пошкодження ДНК, ліпїдів, білків [27], модулює імунну відповідь, індукує апоптичну загибель ракових клітин [7, 26], інгїбує фосфорилування кінази, що регулюється позаклітинними сигналами, і приводить до інгїбування росту ракових клітин [25, 27].

Апоптоз контролюється великою кількістю генів, серед яких найбільш важливими регуляторами є члєни родини генів Bcl-2. Bcl-2 може блокувати вивільнення цитохрому С, фактора, необхідного для активації каспаз, що опосередковують апоптоз. Так, експресія Bcl-2 була зарєєстрована у низці новоутворень, таких, як карцинома грудної залози, передміхурової залози, щитоподібної залози, тоді як білок Вах, члєн родини Bcl-2, є регулятором і індуктором апоптозу [42].

Установлено, що лікопїн знижує рівень Bcl-2 та підвищує рівень Вах, що індукує вивільнення цитохрому С, інших проапоптогїчних факторів та апоптоз; а оброблення лікопїном інгїбувало проліферацію ракових клітин [42].

Мета дослідження: вивчення впливу комбінованих рослинних засобів Циклофіту та Іксїдолу на тяжкість циклічної масталгїї (первинний результат), менструальну функцію й побічні ефекти (вторинні результати) у жінок репродуктивного віку з дисгормональною поєднаною гінекологічною патологією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 72 жінки віком від 25 до 39 років з масталгією, які були розподілені на групи залежно від призначеної терапїї та поєднаної дисгормональної патологїї (ДДГЗ, генїтальний ендометріоз).

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсїнської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, за отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних на клінічних базах кафедри акушерства, гінекологїї та перинатологїї ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького у рамках науково-дослідної роботи (№ держреєстрації 0120U002140).

Критерієм включення до дослідження була наявність циклічної масталгїї, критерїями виключення – тяжка соматична патологія; гострі запальні захворювання статевих органів; підтверджена або підозрювана онкологічна патологія будь-якої локалізації; стан грудних залоз, що відповідає Bi-RADS III; тяжкі алергїйні реакції в анамнезі.

До комплексу обстежень, проведених під час включення жінок у дослідження і після трьох місяців лікування, входили загальноклїнічне та лабораторне обстеження, дослідження гормонального балансу, клінічне та ультразвукове дослідження (УЗД) грудних залоз й органів малого таза у режимі реального часу за стандартною методикою на ультразвуковій системі HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США).

Таблиця 1

Вікова структура пацієнток досліджуваних груп, n (%)

Клінічна група	Вік, роки		
	25–30	31–35	36–39
I, n=20	8 (40,0)	8 (40,0)	4 (20,0)
II, n=14	6 (42,9)	5 (35,7)	3 (21,4)
III, n=20	7 (35,0)	8 (40,0)	5 (25,0)
IV, n=18	5 (27,8)	8 (44,4)	5 (27,8)
Усього, n=72	26 (36,1)	29 (40,3)	17 (23,6)

Примітка. p>0,05.

Визначали рівні естрадіолу (E₂), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (Пл), тиреотропного гормону (ТТГ) на 3–5-у добу МЦ, прогестерону (П) – на 18–20-у добу МЦ імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією – ECLIA (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія).

Оцінювання вираженості болю у грудних залозах і тазового больового синдрому проводили з використанням візуально-аналогової шкали (ВАШ), на яку пацієнтки самостійно наносили дані упродовж періоду лікування (3 міс), де 0 балів – це відсутність болю, 1–2 бали – слабкий біль, 3–6 балів – помірний біль, 7–9 балів – сильний біль, 10 балів – нестерпний біль.

У процесі обстеження у 34 пацієнток зі скаргами на циклічний біль у грудних залозах не виявлено дисгормональної гінекологічної патології: до I групи увійшли 20 пацієнток, які отримували Циклофіт упродовж 3 міс, до II групи – 14 пацієнток, які використовували трансдермально топічно 1% гель із прогестероном у другу фазу МЦ.

У 38 жінок під час обстеження з приводу вираженої циклічної масталгії було діагностовано генітальний ендометріоз і доброякісну дисплазію грудних залоз (дифузна фіброзно-кістозна мастопатія). З них до III групи увійшли 20 пацієнток з масталгією, генітальним ендометріозом і ДДМЗ, які отримували Іксіндол упродовж 3 міс, до IV групи – 18 пацієнток з масталгією, генітальним ендометріозом і ДДМЗ, які отримували тільки циклічну гестагенотерапію.

Статистичний аналіз фактичного матеріалу проведений із застосуванням статистичних програм Microsoft Exel 10.0 і Statistica 10.0. Критичний рівень значущості (p) під час перевірки гіпотез дорівнював 0,05 з урахуванням множинних порівнянь.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сформовані групи пацієнток були зіставні за віком (табл. 1), даними соматичного, гінекологічного та акушерського анамнезу.

Серед екстрагенітальної патології в обстежених пацієнток найбільш часто діагностували патологію щитоподібної залози – у середньому 22,2% (еутиреоїд-

ний зоб I–II ст., аутоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз), що є одним з важливих факторів ризику розвитку дисгормональної патології репродуктивних органів (табл. 2).

Антропометричне дослідження продемонструвало, що нормальну масу тіла (ІМТ 20,0–24,9 кг/м²) фіксували у 30 (41,7%), надмірну масу тіла (ІМТ 25,0–29,9 кг/м²) – у 36 (50%) пацієнток, ожиріння I ступеня (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²) – у 6 (13,3%) жінок. Для усіх пацієнток сформованих груп характерним був обтяжений гінекологічний анамнез (табл. 3).

Слід відзначити, що у пацієнток III і IV груп вірогідно частіше, ніж у жінок I і II груп, спостерігались раннє менархе (14 (36,8%) проти 5 (14,7%); p<0,05) та первинна дисменорея (12 (31,5%) проти 6 (17,5%); p<0,05).

Серед когорти обстежених пацієнток 37 (51,4%) не мали в анамнезі вагітностей: 9 (24,3%) жінок не жили статевим життям; 21 (56,8%) пацієнтка запобігала вагітності з використанням гормональної контрацепції (16; 76,2%) або інших методів (5; 23,8%); з приводу безпліддя обстежувались 7 (18,9%) жінок.

Під час аналізу акушерського анамнезу звертали увагу на частоту мимовільного або штучного переривання вагітності, кількість пологів в анамнезі, наявність та тривалість грудного вигодовування (табл. 4). Привертала на себе увагу частота штучного переривання вагітності (18,3%), її невиношування (8,3%) та відносно коротка тривалість грудного вигодовування (6–8 міс) у переважної більшості (73,1%) пацієнток.

Таблиця 2

Особливості екстрагенітальної патології у пацієнток досліджуваних груп, n (%)

Екстрагенітальна патологія	Клінічна група			
	I, n=20	II, n=14	III, n=20	IV, n=18
Патологія щитоподібної залози	4 (20,0)	3 (21,4)	5 (25,0)	4 (22,2)
Захворювання серцево-судинної системи	1 (5,0)	1 (7,1)	–	–
Захворювання травного тракту	4 (20,0)	2 (14,3)	3 (15,0)	3 (16,6)
Варикозна хвороба	3 (15,0)	2 (14,3)	1 (5,0)	2 (11,1)
Захворювання нервової системи	–	2 (14,3)	1 (5,0)	–
Захворювання сечовидільної системи	2 (10,0)	–	1 (5,0)	2 (11,1)
Захворювання кістково-м'язової системи	1 (5,0)	2 (14,3)	–	1 (5,6)

Примітка. p>0,05 між групами.

Гінекологічний анамнез пацієнок досліджуваних груп, n (%)

Гінекологічні захворювання	Клінічна група			
	I, n=20	II, n=14	III, n=20	IV, n=18
Запальні захворювання органів малого таза	4 (20,0)	3 (21,4)	3 (15,0)	3 (16,7)
Функціональні кісти яєчників	1 (5,0)	1 (7,1)	2 (10,0)	2 (11,1)
Позаматкова вагітність	1 (5,0)	–	2 (10,0)	–
Фонові захворювання шийки матки	5 (25,0)	3 (21,4)	4 (20,0)	4 (22,2)
Дисбіотичні та запальні процеси нижнього відділу генітального тракту	6 (30,0)	5 (35,7)	5 (25,0)	5 (27,7)

Примітка. $p > 0,05$ між групами.

Таблиця 4

Акушерський анамнез пацієнок досліджуваних груп, n (%)

Частота і наслідки вагітностей	Клінічна група			
	I, n=20	II, n=14	III, n=20	IV, n=18
Не вагітніли	11 (55,0)	6 (42,8)	10 (50,0)	10 (55,6)
Пологи в анамнезі	7 (35,0)	7 (50,0)	6 (30,0)	6 (33,3)
Мимовільний викидень	1 (5,0)	1 (7,1)	2 (10,0)	2 (11,1)
Позаматкова вагітність	1 (5,0)	–	2 (10,0)	–
Штучне переривання вагітності	3 (15,0)	3 (21,4)	4 (20,0)	3 (16,7)

Примітка. $p > 0,05$ між групами.

Під час обстеження пацієнтки висловлювали скарги на біль у грудних залозах, порушення МЦ, дисменорею, диспареунію (табл. 5). Вивчення анамнезу розвитку масталгії у пацієнок клінічних груп зафіксувало відтерміноване звернення жінок до лікаря за появи перших скарг.

Так, тільки 19 (26,4%) пацієнок звернулись по допомогу, коли біль за шкалою ВАШ становив у середньому $6,2 \pm 1,5$ бала, оскільки розцінювали це явище як короткочасне і фізіологічне, тоді як 53 (73,6%) жінки страждали на масталгію від 1 до 5 років і звернулись по медичну допомогу за інтенсивності більового синдрому за шкалою ВАШ $9,2 \pm 0,7$ бала, приєднання дисменореї та страху щодо можливого розвитку раку грудної залози (див. табл. 5).

На момент включення у дослідження у жінок всіх груп під час пальпації грудних залоз визначали болючість, дифузні ущільнення, дрібну зернистість у різних ділянках, частіше – у верхньозовнішніх квадрантах, за відсутності вузлових утворень та збільшення лімфа-

тичних вузлів. У пацієнок I і II груп при УЗД стан грудних залоз відповідав I категорії за шкалою Bi-RADS, у пацієнок III і IV груп – II категорії за шкалою Bi-RADS.

Дослідження гормонального балансу виявило поширеність транзиторної ідіопатичної гіперпролактинемії практично у більшості пацієнок усіх груп когорти досліджуваних: у 95,8% жінок рівень пролактину становив від 28,3 нг/мл до 37,6 нг/мл (у середньому $33,7 \pm 5,4$ нг/мл).

Гормональний дисбаланс у пацієнок як з поєднаною дисгормональною патологією (III і IV клінічні групи), так і монотопічною циклічною масталгією (I і II клінічні групи) характеризувався відсутністю вираженої гіперестрогенії у I фазу МЦ, відносною гіперестрогенією у II фазу МЦ при збільшенні співвідношення E_2/P з $5,1 \pm 0,2$ до $13,4 \pm 0,3$ порівняно зі здоровими жінками (за референсними лабораторними показниками) ($p < 0,05$).

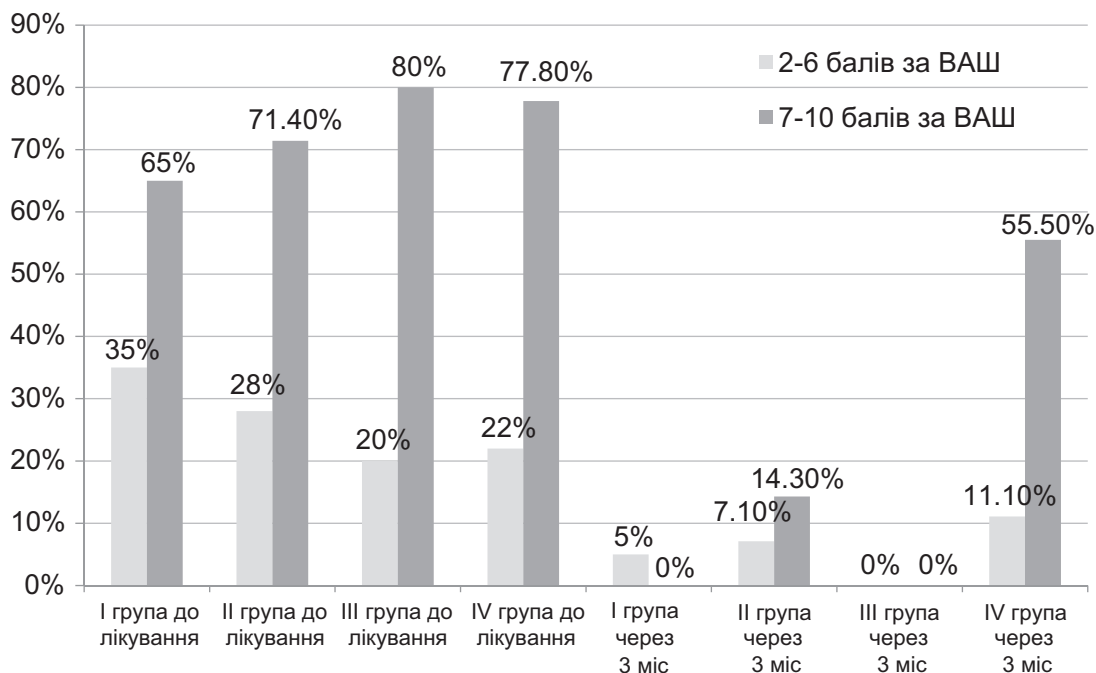
Саме відносна гіперестрогенія протягом МЦ та підвищення рівня пролактину стимулює продукування

Таблиця 5

Характер скарг обстежених пацієнок, n (%)

Скарги	Клінічна група			
	I, n=20	II, n=14	III, n=20	IV, n=18
Масталгія (за шкалою ВАШ від 2 до 6 балів)	7 (35,0)	4 (28,6)	4 (20,0)	4 (22,2)
Масталгія (за шкалою ВАШ від 7 до 10 балів)	13 (65,0)	10 (71,4)	16 (80,0)	14 (77,8)
АМК	2 (10,0)	2 (14,3)	6 (30,0)	6 (33,3)
Дисменорея	–	2 (14,3)	2 (10,0)	2 (11,1)
Диспареунія	–	–	1 (5,0)	2 (11,1)

Примітки: $p > 0,05$ між групами; АМК – аномальні маткові кровотечі.



Динаміка вираженості масталгії за ВАШ в обстежених пацієнтках

біологічно активних речовин, які беруть участь у розвитку масталгії, що узгоджується з даними більшості дослідників [3, 9, 10, 19, 33].

Після трьох місяців лікування у I групі пацієнток, які отримували фітотерапевтичну композицію Циклофіт, була досягнута повна редукція масталгії за шкалою ВАШ 7–10 балів, а 1 (5,0%) пацієнтка відзначила наявність слабого болю у грудних залозах під час пальпації (рисунок).

У III групі пацієнток, які отримували фітокомплекс Іксіндол, фіксували повну редукцію масталгії (100%), що вірогідно перевищувало показники пацієнток II групи: 1 (7,1%) жінка відзначила збереженість масталгії на рівні 2–6 балів за ВАШ, а 2 (14,3%) жінки – на рівні 7–10 балів за ВАШ, які застосовували трансдермальний 1% гель з прогестероном; $p < 0,05$ (див. рисунок).

Особливо показовими були практично незмінні вираженість і частота масталгії у жінок, які отримували тільки гестагенотерапію з приводу поєднаної дисгормональної патології (IV група) – зменшення вираженості масталгії лише у 4 (22,2%) пацієнток, що підтверджує необхідність включення до лікувальних заходів для пацієнток з масталгією та поєднаною дисгормональною патологією фітопрепаратів, які справляють антипроліферативний, протизапальний, пролактиннормалізуючий ефекти.

Після закінчення дослідження у пацієнток I і III клінічних груп спостерігали позитивну динаміку пальпаторних ознак у вигляді зменшення щільності та напруженості тканин грудних залоз, а також зменшення болючості під час пальпації, що узгоджувалося з даними УЗД грудних залоз.

Динаміка показників загальноклінічних лабораторних досліджень (загального аналізу крові, сечі, біо-

хімічного дослідження крові) засвідчила відсутність загальнотоксичної та сенсibilізувальної дії застосованих фітокомплексів.

Об'єктивним підтвердженням впливу застосованих фітокомплексів, що містять у своєму складі екстракти прутняку звичайного, на відновлення гормонального балансу є досягнення нормалізації рівня пролактину у 95% випадків у пацієнток I (отримували фітокомплекс Циклофіт) і у 100% випадків у жінок III (отримували фітокомплекс Іксіндол) клінічних груп за наявності тенденції до нормалізації співвідношення E_2/P – зменшення з $13,4 \pm 0,3$ до $7,1 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

У пацієнток II і IV клінічних груп нормалізація рівня пролактину у сироватці крові не спостерігалась, однак відзначено зменшення гіперестрогенії і тенденцію до нормалізації співвідношення E_2/P .

Ефективність застосування фітокомплексу Циклофіт (I група) як високу оцінили 95% жінок з масталгією, переносимість – 90% (у двох випадках було зафіксовано періодичну нудоту, що не призвело до припинення лікування). Монотерапія фітопрепаратом Іксіндол отримала позитивну оцінку всіх (100%) пацієнток III групи за відсутності жодних побічних ефектів. Водночас 77,8% пацієнток IV групи, які отримували лише гестагенотерапію з приводу генітального ендометріозу, були незадоволені результатами лікування масталгії, навіть при зменшенні симптомів дисменореї і нормалізації МЦ.

ВИСНОВКИ

Результати наших досліджень засвідчили ефективність і безпечність застосування комбінованих фітопрепаратів Циклофіт та Іксіндол для лікування масталгії.

Використання комбінованого рослинного фітопрепарату Циклофіт було ефективним у 95% в усуненні та зменшенні тяжкості циклічної масталгії (первинний результат), фітопрепарату Іксіндол – у 100% випадків у жінок репродуктивного віку з дисгормональною гінекологічною патологією та ДДГЗ.

Високу ефективність застосування фітокомплексу Іксіндол для лікування масталгії у хворих із ДДГЗ і генітальним ендометріозом без додаткового використання гормональних засобів можна пояснити впливом препарату на нормалізацію рівня пролактину і співвідношення E_2/Π .

Відомості про авторів

Пирогова Віра Іванівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Шурпяк Сергій Олександрович – д-р мед. наук, проф., кафедра сімейної медицини, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 051-42-21. *E-mail: shurpyak_sergiy@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5445-6375

Прокопчук Юрій Сергійович – лікар-інтерн, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (067) 328-43-65. *E-mail: hotline27@icloud.com*

ORCID: 0009-0002-7605-3507

Information about the authors

Pyrohova Vira I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Shurpyak Serhiy O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (097) 051-42-21. *E-mail: shurpyak_sergiy@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5445-6375

Prokopchuk Yuriy S. – Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (067) 328-43-65. *E-mail: hotline27@icloud.com*

ORCID: 0009-0002-7605-3507

ПОСИЛАННЯ

- Alsalamah GF, Alodhaybi GA, SSala-ti SA. Phytotherapeutic Management of Cyclic Mastalgia – A Review. *Saudi Med J Students*. 2023;4(1):31-43.
- Anderson E, Clarke RB. Steroid receptors and cell cycle in normal mammary epithelium. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2004;9(1):3-13. doi: 10.1023/B:JOMG.0000023584.01750.16.
- Arslan M, Küçükderdem HS, Can H, Tarcan E. Retrospective Analysis of Women with Only Mastalgia. *J Breast Health*. 2016;12(4):151-4. doi: 10.5152/tjbh.2016.2944.
- Bacanli M, Başaran N, Başaran AA. Lycopene: Is it Beneficial to Human Health as an Antioxidant? *Turk J Pharm Sci*. 2017;14(3):311-8. doi: 10.4274/tjps.43043.
- Dietz BM, Hajrahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *Pharmacol Rev*. 2016;68(4):1026-73. doi: 10.1124/pr.115.010843.
- Boumber Y, Issa JP. Epigenetics in cancer: what's the future? *Oncol (Williston Park)*. 2011;25(3):220-6.
- Chew BP, Park JS. Carotenoid action on the immune response. *J Nutr*. 2004;134(1):257-61. doi: 10.1093/jn/134.1.257S.
- Cui Y, Shikany JM, Liu S, Shaguffa Y, Rohan TE. Selected antioxidants and risk of hormone receptor-defined invasive breast cancers among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1009-18. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1009.
- Egwuonwu OA, Anyanwu SN, Chianakwana GU, Ihekwoaba EC. Breast Pain: Clinical Pattern and Aetiology in a Breast Clinic in Eastern Nigeria. *Niger J Surg*. 2016;22(1):9-11. doi: 10.4103/1117-6806.169822.
- Eren T, Aslan A, Ozemir IA, Baysal H, Sagiroglu J, Ekinci O, Alimoglu O. Factors Effecting Mastalgia. *Breast Care (Basel)*. 2016;11(3):188-93. doi: 10.1159/000444359.
- Fantini M, Benvenuto M, Masuelli L, Frajese GV, Tresoldi I, Modesti A, et al. In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):9236-82. doi: 10.3390/ijms16059236.
- Gechev TS, Hille J, Woerdenbag HJ, Benina M, Mehterov N, Toneva V, et al. Natural products from resurrection plants: potential for medical applications. *Biotechnol Adv*. 2014;32(6):1091-101. doi: 10.1016/j.biotechadv.2014.03.005.
- Groen JW, Grosfeld S, Wilschut JA, Bramer WM, Ernst MF, Mullender MM. Cyclic and non-cyclic breast-pain: A systematic review on pain reduction, side effects, and quality of life for various treatments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;219:74-93. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.10.018.
- Hafiz SP, Barnes NLP, Kirwan CC. Clinical management of idiopathic mastalgia: a systematic review. *J Prim Health Care*. 2018;10(4):312-23. doi: 10.1071/HC18026.
- Hryshchenko OV, Bobrytska W. Fitoselectyva therapy - method of selection of likuvannia mastopathy in women with premenstrual syndrome. *Reprod Endocrinol*. 2020;5(55):79-89. doi: 10.18370/2309-4117.2020.55.79-89.
- Kanat BH, Atmaca M, Girgin M, Ilhan YS, Bozdağ A, Özkan Z, et al. Effects of Mastalgia in Young Women on Quality of Life, Depression, and Anxiety Levels. *Indian J Surg*. 2016;78(2):96-9. doi: 10.1007/s12262-015-1325-5.
- Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg*. 2014;76(3):217-22. doi: 10.1007/s12262-013-0813-8.
- Koçoğlu D, Kurşun S, Akin B, Altuntuz K. Mastalgia and associated factors: a cross-sectional study. *Agri*. 2017;29(3):100-08. doi: 10.5505/agri.2017.91069.
- Kosei NV. Correction of hormonal imbalance in patients with diffuse forms of mastopathy is the basis of pathogenetic therapy and cancer prevention. *Reprod Endocrinol*. 2018;1:8-14.
- Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ahmadpour P, Javadzadeh Y. Effects of Vitex agnus and Flaxseed on cyclic mastalgia: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2016;24:90-5. doi: 10.1016/j.ctim.2015.12.009.
- Mirmolaei S, Olfatbakhsh A, Fallah-hosseini H, Kazemnejad E, Sotodeh A. The effect of vitagnus on cyclic breast pain in women of reproductive age. *J Babol Univ Med Sci*. 2016;18:7-13.
- Mrozikiewicz PM. Molecular mechanisms in phytotherapy. *Acta Biochim Pol*. 2007;54(4):144.
- Ooi SL, Watts S, McClean R, Pak SC. Vitex Agnus-Castus for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(2):262-78. doi: 10.1089/jwh.2019.7770.
- Orr B, Kelley JL 3rd. Benign Breast Diseases: Evaluation and Management.

- Clin Obstet Gynecol. 2016;59(4):710-26. doi: 10.1097/GRF.0000000000000233.
25. Palozza P, Colangelo M, Simone R, Catalano A, Boninsegna A, Lanza P, et al. Lycopene induces cell growth inhibition by altering mevalonate pathway and Ras signaling in cancer cell lines. Carcinogenesis. 2010;31(10):1813-21. doi: 10.1093/carcin/bgq157.
26. Rao AV, Ray MR, Rao LG. Lycopene. Adv Food Nutr Res. 2006;51:99-164.
27. Rao LG, Mackinnon ES, Josse RG, Murray TM, Strauss A, Rao AV. Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption markers in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2007;18(1):109-15. doi: 10.1007/s00198-006-0205-z.
28. Rungruang B, Kelley JL 3rd. Benign breast diseases: epidemiology, evaluation, and management. Clin Obstet Gynecol. 2011;54(1):110-24. doi: 10.1097/GRF.0b013e318208010e.
29. Sabry R, Kolib TM, Ahmed M, El-nahas HG. Body Mass Index and Other Factors Related to Mastalgia: A Cross Sectional Study. Open Access Maced J Med Sci. 2021;9:1586-90.
30. Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity and impact of breast pain in the general population. Breast J. 2014;20(5):508-13. doi: 10.1111/tbj.12305.
31. Sharma AA, Kumar A, Pasi DK, Dhamija P, Garry GK, Saini A, et al. Mastalgia - The Burden Beneath. Eur J Breast Health. 2024;20(1):15-8.
32. Senchuk A Ya, Doskoch IO, Chybi-sova IV, Moskalenko SV. Experience of treating cyclic mastalgia and mastodynia in women of reproductive age. Womans Health. 2015;98(2):3-7.
33. Shurpyak SO, Pyrohova VI. Justification of pathogenetic principles of treatment of patients with fibrocystic disease (mastopathy). Womans Health. 2015;103(7):147-51.
34. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomized trials. Breast. 2007;16(5):503-12. doi: 10.1016/j.breast.2007.03.003.
35. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(33-34):565-74. doi: 10.3238/arztebl.2019.0565.
36. Stingl J. Estrogen and progesterone in normal mammary gland development and in cancer. Horm Cancer. 2011;2(2):85-90. doi: 10.1007/s12672-010-0055-1.
37. Syusyuka VG. Mastodynia in the context of breast diseases in women of reproductive age: an integrated approach to diagnosis and correction. Womans Health. 2016;(6):36-40.
38. Tabrizi SO, Meedya S, Ghassab Abdollahia N, Ghorbani Z, Jahangiry L, Mirghafourvand M. The effect of the herbal medicine on severity of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis. J Complement Integr Med. 2021;19(4):855-68. doi: 10.1515/jcim-2020-0531.
39. Tahir MT, Shamsudeen S. Mastalgia [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562195/>.
40. World Health Organisation. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023 [Internet]. Geneva: WHO; 2013. 76 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>.
41. Yigit B, Kilicarslan G, Citgez B. Identification of Risk Factors for Mastalgia and Its Relationship with Benign or Malignant Breast Diseases. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2023;57(4):485-94. doi: 10.14744/SEMB.2023.75002.
42. Zhang B, Gu Y. Low expression of ERK signaling pathway affecting proliferation, cell cycle arrest and apoptosis of human gastric HGC-27 cells line. Mol Biol Rep. 2014;41:3659-69.

Стаття надійшла до редакції 05.02.2024. – Дата першого рішення 12.02.2024. – Стаття подана до друку 14.03.2024