

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.1.011>



Бурьяк Д.В.¹ ✉, Силява В.Л.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Фитотерапия диффузной кистозной мастопатии: можно ли рассчитывать на антипролиферативный эффект?

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Бурьяк Д.В.; сбор материала, редактирование – Бурьяк Д.В., Силява В.Л.

Подана: 27.01.2025

Принята: 03.02.2025

Контакты: dburyak@mail.ru

Резюме

В настоящее время появились данные о наличии связи между пролиферативными формами мастопатии и риском возникновения рака молочной железы. Нами проведено наблюдательное проспективное исследование антипролиферативного эффекта экстракта прутняка обыкновенного у 23 пациенток с диагнозом диффузной кистозной мастопатии в сравнении с 12 пациентками группы активного контроля. В исследуемой группе назначался экстракт плодов прутняка обыкновенного (*Vitex agnus-castus*) в дозе 4 мг ежедневно в течение 3 месяцев, в то время как контрольная группа принимала препараты, не содержащие этот экстракт. Через 3 месяца лечения в исследуемой группе наблюдалось отсутствие клеточной пролиферации у 60,8% пациенток, в отличие от контрольной группы, где только 8,3% испытуемых продемонстрировали отсутствие пролиферации. Также в исследуемой группе отмечено значимое уменьшение болевого синдрома (средний балл ВАШ уменьшился с 7,2 до 3,1, $p < 0,01$), в то время как в контрольной группе изменения были минимальны. Эти результаты показывают положительный эффект лечения экстрактом плодов прутняка обыкновенного у пациенток с диффузной кистозной мастопатией и могут свидетельствовать о наличии у данного препарата антипролиферативного эффекта.

Ключевые слова: диффузная кистозная мастопатия, экстракт плодов прутняка обыкновенного, антипролиферативный эффект, качество жизни, проспективное исследование

Buryak D.¹ ✉, Silyava V.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Phytotherapy of Diffuse Cystic Mastopathy: Can We Expect Antiproliferative Effects?

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, statistical data processing, analysis and interpretation of results, writing of text – Buryak D.; collection of material, editing – Buryak D., Silyava V.

Submitted: 27.01.2025

Accepted: 03.02.2025

Contacts: dburyak@mail.ru

Abstract

Recent data suggest a link between proliferative forms of benign breast disease and an increased risk of breast cancer. We conducted a prospective observational study to investigate the antiproliferative effects of *Vitex agnus-castus* extract in 23 patients diagnosed with benign breast disease with proliferation, compared to 12 patients in the active control group. The study group received 4 mg of *Vitex agnus-castus* fruit extract daily for 3 months, while the control group received medications that did not contain this extract. After 3 months of treatment, there was no cellular proliferation observed in 60.8% of patients in the study group, whereas only 8.3% of patients in the control group showed a lack of proliferation. Additionally, there was a significant reduction in pain intensity in the study group (VAS score decreased from 7.2 to 3.1, $p < 0.01$), while changes in the control group were minimal. These results suggest a positive effect of *Vitex agnus-castus* fruit extract in the treatment of diffuse cystic mastopathy and may indicate its antiproliferative properties.

Keywords: diffuse cystic mastopathy, *Vitex agnus-castus* fruit extract, antiproliferative effects, quality of life, prospective study

■ ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественные дисплазии молочных желез (N60 МКБ-10), также именуемые мастопатиями, являются одной из наиболее частых нозологий, встречающихся в практике врача – акушера-гинеколога. Частота встречаемости мастопатий у женщин репродуктивного возраста составляет около 50%, а симптоматика является нередкой причиной амбулаторных визитов [1]. В частности, пациентки жалуются на болевой синдром, наличие пальпируемых узловатых образований в молочной железе, а также появление выделений из сосков. Возникновение этих симптомов вызывает у пациенток существенный дискомфорт, опасения по поводу возможности озлокачествления процесса, что ожидаемо оказывает негативное влияние на качество жизни.

В последние годы появляется все больше данных о том, что наличие у женщины доброкачественных заболеваний молочных желез может быть ассоциировано с более высоким риском последующего развития рака молочной железы. При этом

даже непролиферативные формы мастопатий могут указывать на увеличение риска последующего диагноза рака молочной железы на 17–63%, а в случае пролиферативных мастопатий с наличием клеточной атипии аналогичный риск увеличивается уже в 3,5–4 раза [2, 3]. Таким образом, существует потребность в поиске терапевтических подходов, направленных не только на устранение симптоматики мастопатии, негативно влияющей на качество жизни, но и на снижение уровня клеточной пролиферации, что потенциально может привести и к снижению относительного риска возникновения злокачественных новообразований молочной железы.

Существующие подходы к лечению мастопатий, предусмотренные действующим клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19.02.2018), включают в себя назначение фитопрепаратов для нормализации гормонального фона с эстроген-гестагеноподобным эффектом (группа № 44.3). В числе этих фитопрепаратов имеются лекарственные средства, включающие экстракт витекса (*Vitex agnus-castus* L.), который в рамках отдельных доклинических исследований продемонстрировал способность оказывать антипролиферативный эффект в клеточных линиях рака молочной железы и некоторых других органов [4]. Растительные препараты с доказанной биологической активностью, такие как экстракт витекса, представляют собой перспективное направление в лечении доброкачественных дисплазий молочных желез. Экстракт витекса содержит соединения с антипролиферативным и противовоспалительным действием, что делает его потенциальным выбором для терапии данного заболевания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая широкое применение препаратов данной терапевтической группы, мы поставили задачу провести сравнительную оценку антипролиферативного эффекта препаратов группы № 44.3, которые содержат экстракт витекса, и препаратов, не включающих данный экстракт, у женщин с диагнозом диффузной кистозной мастопатии (N60.1 МКБ-10).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн проведенного исследования – наблюдательное проспективное исследование реальной клинической практики в параллельных группах с активным контролем. В исследовании приняли участие 35 пациенток с диагнозом диффузной кистозной мастопатии (N60.1 МКБ-10), в том числе: исследуемая группа – 23 пациентки, контрольная группа – 12 пациенток.

Использовались следующие критерии включения: женщины в возрасте 18–45 лет, подтвержденный диагноз диффузной кистозной мастопатии по данным ультразвукового исследования, отсутствие гормональной терапии в течение последних 6 месяцев, наличие информированного согласия. Критериями невключения и исключения были: наличие злокачественных новообразований, аллергия на компоненты препарата, сопутствующие заболевания, требующие системной терапии, отзыв информированного согласия.

Пациентки исследуемой группы получали стандартизированный сухой препарат плодов прутняка обыкновенного *Vitex agnus-castus* в дозировке 4 мг 1 раз в день в

течение 3 месяцев. Контрольная группа получала в качестве лечения один из препаратов группы № 44.3, не содержащих экстракт плодов прутняка обыкновенного, а именно: экстракт корневища цимицифуги либо комбинированный фитопрепарат (кистевидная цимицифуга + экстракт железа каракатицы + пилокарпус + канадская сангвинария + яд сурукуку). Рандомизация пациенток по группам проводилась с помощью компьютерной программы генерации псевдослучайных чисел.

Для оценки эффекта назначенного лечения проводилось цитологическое исследование пунктата кист молочных желез до лечения и через 3 месяца после него. Мазки, полученные из пунктата, фиксировались и окрашивались стандартными цитологическими методами; оценка митотических фигур проводилась методом световой микроскопии при увеличении $\times 400 - \times 1000$. Подсчет митотических фигур осуществлялся в 10 полях большого увеличения. Митотической фигурой считались клетки с конденсированными хромосомами и отсутствием ядерной оболочки, что указывает на активную фазу деления. Также для определения эффекта проведенного лечения выполнялась оценка интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 (отсутствие боли) до 10 (максимальная возможная боль), а также оценка качества жизни по опроснику SF-36.

Данные анализировались с использованием программного обеспечения для статистического анализа. Для оценки различий использовались t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 . Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент включения в исследование средний возраст пациенток в исследуемой группе составил $31,2 \pm 5,1$ года, в группе активного контроля – $32,7 \pm 4,9$ года ($p = 0,78$). Индекс массы тела (ИМТ) в исследуемой группе составил $24,6 \pm 3,2$ кг/м², в группе активного контроля – $24,4 \pm 3,5$ кг/м² ($p = 0,85$). Социально-экономический статус и уровень образования между группами статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в тестовой группе до начала терапии составляла $6,8 \pm 1,2$ балла, в контрольной группе – $6,9 \pm 1,3$ балла ($p = 0,81$). Уровень клеточной пролиферации, определяемый наличием митотических фигур и/или ядерной активности, в обеих группах не отличался. На этапе включения в исследование статистически значимых различий между исследуемой группой ($n = 23$) и группой активного контроля ($n = 12$) по шкале SF-36 выявлено не было. Базовые показатели по всем доменам, включая «Физическое функционирование», «Ролевое физическое функционирование», «Боль», «Общее здоровье», «Жизненная активность», «Социальное функционирование», «Ролевое эмоциональное функционирование» и «Психическое здоровье», были сопоставимы ($p > 0,05$).

Таким образом, на этапе включения в исследование тестовая и контрольная группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам, включая возраст, ИМТ, интенсивность болевого синдрома, оценку по SF-36 и уровень клеточной пролиферации ($p > 0,05$), что свидетельствует об адекватности проведенной рандомизации.

Через 3 месяца после проведенного лечения в исследуемой группе отмечено отсутствие клеточной пролиферации у 14 из 23 пациенток (60,8%) и ее снижение у 6 из 23 пациенток (26,1%), еще у 3 пациенток уровень пролиферации остался прежним. В группе активного контроля наблюдалось отсутствие клеточной пролиферации

у 1 из 12 пациенток (8,3%), снижение – у 4 из 12 пациенток (33,3%), в то время как у остальных пациенток (58,3%) уровень пролиферации не изменился.

После проведенного лечения в исследуемой группе наблюдалось снижение выраженности болевого синдрома (средний балл ВАШ уменьшился с 7,2 до 3,1, $p < 0,01$). В группе активного контроля наблюдалось лишь незначительное изменение в показателях оценки болевого синдрома (средний балл ВАШ изменился с 7,5 до 6,8) и в уровне клеточной пролиферации (снижение на 10%, $p > 0,05$).

При сравнительной оценке качества жизни (SF-36) до и после лечения получены следующие результаты. После 3 месяцев терапии исследуемая группа продемонстрировала значительное улучшение показателей суммарного физического компонента (PCS). Средний прирост составил +15,4 (95% ДИ 12,1–18,7; $p < 0,001$), что отражает улучшение физического функционирования, снижение интенсивности боли и улучшение общего состояния здоровья. В контрольной группе изменения были минимальными и статистически незначимыми (средний прирост: +2,7; 95% ДИ –0,9... 6,3; $p = 0,15$). Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Показатели суммарного психического компонента (MCS) также существенно улучшились в исследуемой группе (средний прирост: +12,8; 95% ДИ 9,4–16,2; $p < 0,001$), что говорит об улучшении показателей жизненной активности, социального функционирования и психического здоровья. В контрольной группе изменения в MCS были менее убедительными (средний прирост: +3,5; 95% ДИ 0,1–6,9; $p = 0,09$). Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,01$).

При оценке по различным доменам SF-36 полученные результаты также свидетельствовали о более значимых улучшениях показателей в исследуемой группе. В домене физического функционирования в исследуемой группе наблюдалось достоверное улучшение (+18,6; $p < 0,001$) по сравнению с минимальными изменениями в контрольной группе (+4,2; $p = 0,14$). В домене болевого синдрома в исследуемой группе зарегистрировано существенное снижение интенсивности боли (средний прирост: +22,3; $p < 0,001$), тогда как в контрольной группе изменения были минимальными (+5,6; $p = 0,11$). В домене жизненной активности исследуемая группа продемонстрировала значимое улучшение показателей (+16,9; $p < 0,001$), в то время как изменения в контрольной группе не были статистически значимыми (+3,8; $p = 0,19$). В домене социального функционирования также наблюдалось значимое улучшение в исследуемой группе (+14,7; $p < 0,01$) при отсутствии изменений в контрольной группе (+2,9; $p = 0,25$).

По данным наблюдений за побочными эффектами в обеих группах не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Ни одна из пациенток не прервала лечение по причине возникших побочных явлений.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности фитопрепарата экстракта витекса в снижении клеточной пролиферации у пациенток с диффузной кистозной мастопатией при сравнении с группой активного контроля. В свете приведенных выше данных о возможном повышении риска злокачественных новообразований молочной железы у женщин с пролиферативными мастопатиями подобный эффект препаратов витекса может представлять потенциальный интерес с точки зрения онкопрофилактики.

Значительное уменьшение выраженности болевого синдрома (оценка по ВАШ) и улучшение показателей качества жизни (оценка по SF-36) указывают на комплексный

положительный эффект лечения в том числе и в части субъективных ощущений пациенток. Это способствует более высокой приверженности к лечению и позволяет улучшить психоэмоциональное состояние женщины на фоне терапии. Отсутствие серьезных побочных эффектов подтверждает безопасность фитотерапевтического подхода к лечению мастопатий в обеих группах.

Ограничениями нашего пилотного исследования являются относительно простые методы оценки уровня клеточной пролиферации и небольшой размер выборки, что может уменьшать возможности обобщения и масштабирования полученных результатов. Для дальнейшей валидации данных необходимо проведение более крупных рандомизированных контролируемых исследований по данному вопросу.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая представленные в литературе данные о возможном увеличении риска рака молочной железы у пациенток с пролиферативными формами мастопатий, для лечения таких пациенток оптимальным представляется подход, позволяющий снизить выраженность пролиферативных явлений в эпителии молочной железы. Наши предварительные данные свидетельствуют о том, что полученная ранее информация об антипролиферативном эффекте препаратов витекса *in vitro* подтверждается клиническими результатами в нашей выборке пациенток с диффузными кистозными мастопатиями. Таким образом, применение фитопрепарата экстракта витекса у пациенток с мастопатией может быть рекомендовано как эффективный и безопасный метод терапии, направленный на комплексный эффект, который включает как снижение клеточной пролиферации, так и улучшение качества жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stachs A., Stubert J., Reimer T., et al. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Aug 9;116(33–34):565–574.
2. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., et al. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Feb;149(3):569–75.
3. Louro J., Román M., Posso M., et al. Differences in breast cancer risk after benign breast disease by type of screening diagnosis. *Breast.* 2020 Dec;54:343–348.
4. Sahib H.B., Al-Zubaidy A.A., Hussein Sh.M., et al. The Anti-proliferative Activity of Vitex agnus-castus Leaves Methanol Extract against Breast and Prostate Cancer Cell Line. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics.* 2015;3:159–166.
5. Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., et al. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med.* 2013 May;79(7):562–75.