

МАСТОПАТИЯ – БИОМАРКЕР ГОРМОНАЛЬНОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Мастопатия – обширная неоднородная группа патологий молочной железы (МЖ), составляет 90% маммологического потока [1], различается по своим проявлениям и по степени риска рака МЖ (РМЖ). Согласно определению ВОЗ (1984), мастопатия – фиброзно-кистозное заболевание, которое характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений в тканях МЖ с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов [2].

Распространенность мастопатии в женской популяции, по данным разных авторов, составляет 60–80%, причем патология имеет возрастные эпидемиологические особенности: в возрасте 13–20 лет мастопатия встречается редко, в 20–30 лет – у 20–30% женщин, в 30–40 лет – у 50–60%, в 41–50 лет – у 70–80%, в менопаузе – до 20%. С наступлением менопаузы частота мастопатии снижается, в то время как риска злокачественной трансформации растет [1, 3, 4].

На фоне гинекологической патологии доброкачественные заболевания МЖ (ДЗМЖ) встречаются у 76–97,8% женщин [5, 6], и гинекологическая заболеваемость у этого контингента составляет 115%, т. е. на каждую женщину с заболеванием МЖ приходится более одного гинекологического диагноза [5, 6]. Наиболее часто мастопатия сочетается с гиперпластическими процессами в органах репродуктивной системы: гиперплазия эндометрия – 52%, аденомиоз – 44%, эндометриоз – 82%, миома матки – 63%; при доброкачественных опухолях и опухолевидных заболеваниях яичников – в 70% случаев [4, 6, 7].

МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА – ЧАСТЬ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ

В МЖ высока концентрация цитозольных тканевых рецепторов к стероидным соединениям, благодаря чему они, как и другие органы репродуктивной системы женщины, восприимчивы к 15 гормонам. Под таким массивным влиянием у МЖ практически не бывает состояния функционального покоя (независимо от возраста женщины) [4, 8, 9] (рис. 1).

Эстрадиол (Е) определяет морфологические изменения в тканях железы, стимулирует дифференцировку и развитие эпителия протоков МЖ, усиливает синтез ДНК и митотическую активность эпителия, васкуляризацию и степень гидратации соединительной ткани, отек и гипертрофию соединительной ткани. Концентрация Е в соединительной ткани МЖ в 2–20 раз выше, чем в плазме крови [4, 10–12].

В лютеиновую фазу менструального цикла под влиянием прогестерона желтого тела происходит дифференцировка эпителия внутридольковых протоков и железистая трансформация альвеол, уменьшается проницаемость капилляров и отек соединительнотканной стромы. Просвет протоков и альвеол увеличивается, местами обнаруживаются слущенные клетки, миоэпителиальный слой набухший, вакуолизированный. Число эстрогенных рецепторов в эпителии МЖ снижается, в то время как число прогестероновых рецепторов остается высоким в течение всего цикла. В неизменной ткани МЖ количество рецепторов минимально [10–12].

В зависимости от дозы и продолжительности воздействия прогестерон потенциально может видоизменять ответ как нормальных, так и раковых клеток МЖ на разных уровнях посредством:

- стимуляции продукции 17-гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые быстро окисляют Е в менее активный эстрон и затем, связывая последний, превращают его в неактивный эстрогена сульфат;
- созревания и дифференцировки эпителия альвеол, который подвергается дальнейшему клеточному делению;
- down-регуляции эстрогенных рецепторов в эпителии МЖ, что проявляется снижением пролиферации клеток, стимулированной эстрогенами;
- модуляции апоптоза клеток модулирования митогенных протоонкогенов, таких как c-тус и c-фос.

Таким образом, наряду со снижением экспрессии эстрогенных рецепторов, прогестерон уменьшает локальный уровень активного Е, ограничивая тем самым стимуляцию пролиферации тканей МЖ [13, 14].

В течение жизни МЖ претерпевают целую серию морфологических и биологических



Т.А. ЕРМОЛЕНКО

д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета, г. Одесса
ORCID: 0000-0002-2806-7376

Т.Л. ПРУТЯН

аспирант кафедры профессиональной патологии и функциональной диагностики Одесского национального медицинского университета, г. Одесса
ORCID: 0000-0002-8567-0294

Контакты:

Ермоленко Татьяна Алексеевна
Одесский национальный медуниверситет, кафедра акушерства и гинекологии № 2
65082, Одесса, пер. Валиховский, 2
Тел.: +38 (067) 476 22 35
email: ermolenkota@ukr.net

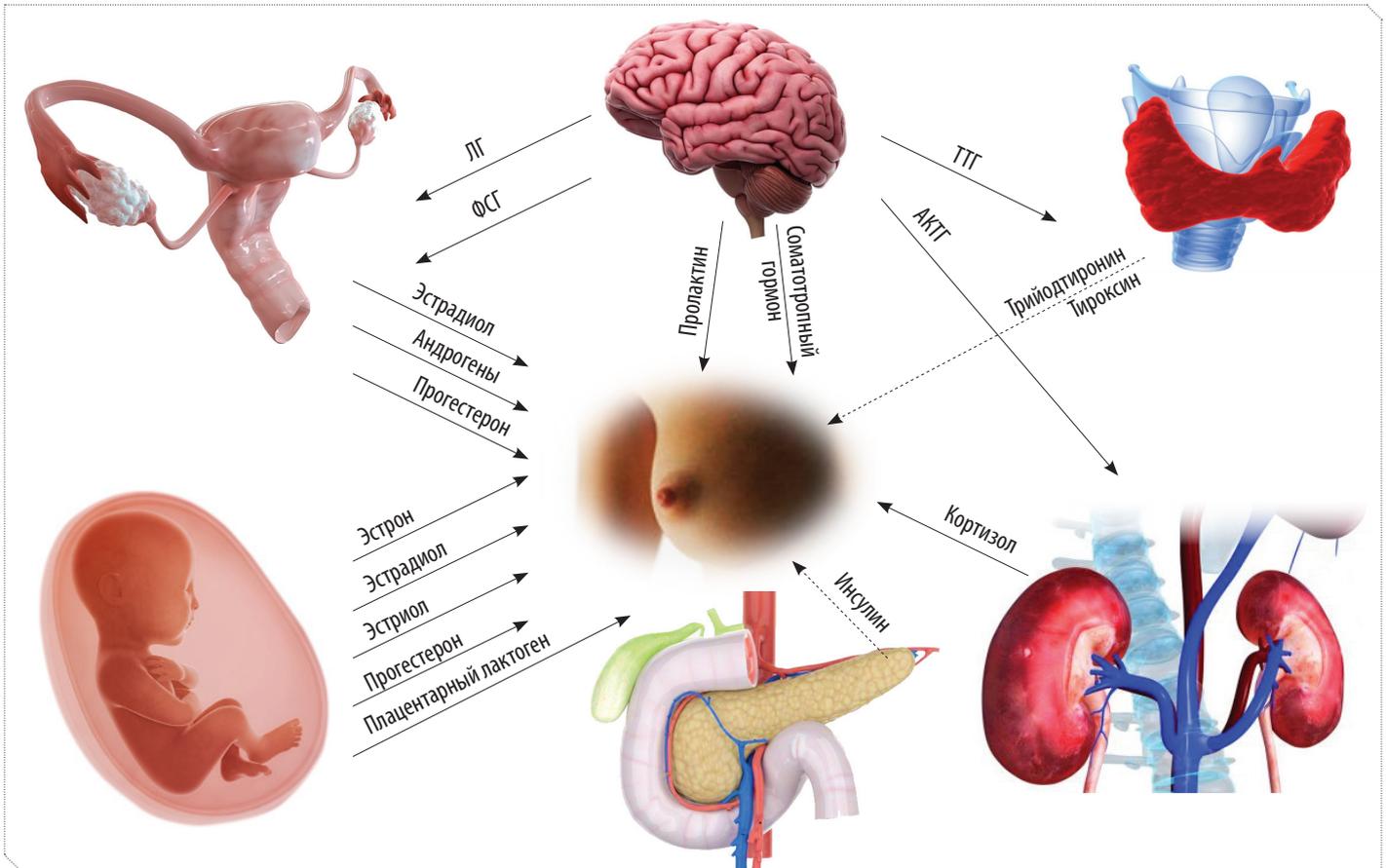


Рисунок 1. МЖ – гормонозависимый орган репродуктивной системы [15]

ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ТТГ – тиреотропный гормон, АКТГ – адренокортикотропный гормон

изменений, обусловленных становлением, развитием и угасанием менструальной функции, беременностью, состоянием репродуктивной системы, обменных процессов, психоэмоциональными факторами и др.

Нарушение нейрогуморального статуса неизбежно влечет за собой сбои циклических процессов в МЖ и приводит к развитию ДЗМЖ, обусловленных дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Среди органов репродуктивной системы, подверженных риску гормонозависимых гиперпластических процессов, МЖ первыми сигнализируют о расстройствах нейрогуморального гомеостаза.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ МАСТОПАТИИ

Мастопатия является биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма и локального неблагополучия в ткани МЖ [15].

Решающая роль в возникновении патологии МЖ принадлежит не абсолютной концентрации гормонов в плазме крови, а состоянию рецепторов к половым стероидам в ткани железы. На фоне нарушения гормонального равновесия изменения в МЖ выходят за рамки физиологической нормы, и если этим изменениям сопутствует активация рецепторного аппарата, то нарушения гормонального гомеостаза приводят к заболеванию МЖ с пролиферативным компонентом.

И.С. Сидорова, В.И. Кулаков и соавт. [4, 13] представили концепцию гиперпластического синдрома в гинекологии, свидетельствующую о том, что гормональный дисбаланс в

репродуктивной системе с одинаковой вероятностью провоцирует нежелательную пролиферацию во всех органах, способных экспрессировать соответствующие рецепторы, в первую очередь – эстрогеновые. Важно, что чрезмерные влияния Е далеко не всегда связаны с гиперэстрогенией; значительно чаще в клинической практике наблюдается относительная гиперэстрогения, обусловленная дефицитом прогестерона во II фазу менструального цикла [16]. Значительную роль в формировании относительной гиперэстрогении играет повышение концентрации пролактина в крови: этот гормон сенсибилизирует ткани к эстрогенам, а также в разы повышает количество рецепторов – как собственных, пролактиновых, так и эстрогенных [17–19].

В сочетании с избыточной экспрессией эстрогенных рецепторов на поверхности клеток гормоночувствительных тканей данный патогенетический механизм формирует клиническую картину собственно гиперпластического синдрома в репродуктивной системе [20, 21]:

- относительная гиперэстрогения;
- дефицит прогестерона;
- повышенное содержание пролактина.

Результат – морфофункциональная перестройка железистого и стромального компонентов МЖ. Дефицит прогестерона приводит к тому, что эпителиально-стромальная часть органов репродуктивной системы продолжает пролиферировать и во II фазу цикла, формируя механическое препятствие для оттока железистого секрета и создавая предпосылки для формирования отека и кист [4, 21].

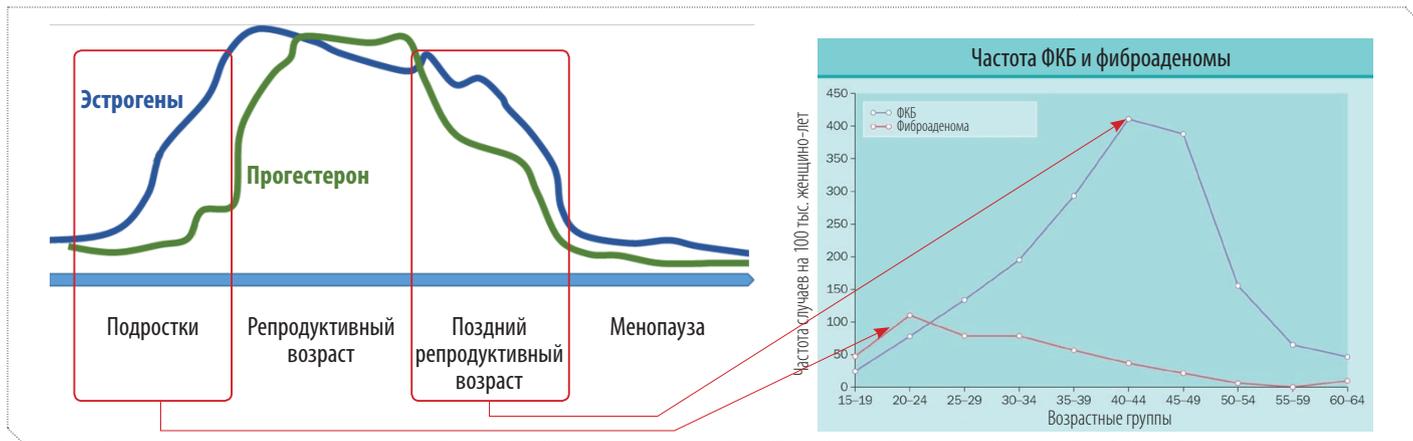


Рисунок 2. Возрастная структура заболеваемости мастопатией [4]

В настоящее время предполагают три равноценных и не исключających друг друга механизма пролиферативного действия E на МЖ:

- прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет взаимодействия E, связанного эстрогенным рецептором с ядерной ДНК;
- непрямо́й механизм – за счет индукции синтеза факторов роста, действующих ауто- или паракринно;
- стимуляция клеточного роста за счет отрицательной обратной связи, посредством которой эстрогены нивелируют эффекты ингибирующих факторов роста [4, 22].

Для объяснения роли эстрогенов в этиологии различных образований МЖ предложена гипотеза «эстрогенного окна». Первое «открытое эстрогенное окно» относится к периоду от начала развития МЖ (телархе) до установления нормального менструального цикла. Нормализует гормональную секрецию первая беременность. Время второго «открытого эстрогенного окна», пременопауза, характеризуется длительной секрецией эстрогенов. Данная гипотеза, по мнению некоторых авторов [4], объясняет высокий риск РМЖ у женщин с поздним наступлением менопаузы (рис. 2).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Колледж американских патологов (College of American Pathologists) подразделяет женщин с фиброзно-кистозной болезнью (ФКБ) на 3 категории в зависимости от степени выраженности пролиферативных процессов в ткани МЖ:

- без пролиферации эпителия (непролиферативная форма);
- с пролиферацией эпителия (пролиферативная форма);
- с атипичной пролиферацией эпителия.

Два последних варианта рассматриваются как предопухолевые [23].

S.W. Dyrstad и соавт. [24] в 2015 г. провели мета-анализ 32 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований о связи ФКБ с риском РМЖ. Средний возраст пациенток в период выявления ФКБ при биопсии составил 46,1 года, диагноза РМЖ – 55,9 года, средний срок наблюдения – 12,8 (3,3–20,6) года. Относительный риск РМЖ при непролиферативных формах ФКБ статистически недостоверно повышался до 1,17, при пролиферативных формах ФКБ без атипии – статистически достоверно повышался до 1,76, при пролиферативных формах ФКБ с атипией – до 3,93. Авторы сделали заключение, что пролиферативные формы ФКБ как без атипии, так и с атипией достоверно повышают риск РМЖ (рис. 3).

С клинических позиций принято выделять 2 основные формы мастопатии: диффузную и узловую.

В 1993 г. Н.И. Рожковой предложена клинико-рентгенологическая классификация, позволяющая выделить диффузные и узловые формы фиброзно-кистозной мастопатии, которые диагностируются на рентгенограммах, при УЗИ и морфологическом исследовании [25].

Диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии включает:



Рисунок 3. Степень риска РМЖ при различных гистологических вариантах ФКБ [24]

- ❖ диффузную мастопатию с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- ❖ диффузную мастопатию с преобладанием фиброзного компонента;
- ❖ диффузную мастопатию с преобладанием кистозного компонента;
- ❖ смешанную форму диффузной мастопатии;
- ❖ склерозирующий аденоз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В клинической картине диффузной мастопатии на первый план выходит симптом масталгии. Масталгия (син.: мастодиния, мазоплазия, болезненная грудь) представляет собой субъективные болевые ощущения в МЖ различной интенсивности и проявление различных функциональных и органических заболеваний МЖ. С циклической масталгией в своей жизни сталкивается 60–70% женщин [2]. Мастодиния как самостоятельный диагноз характеризуется наличием болевого компонента в МЖ без объективных патологических изменений. Циклическая мастодиния является самой распространенной жалобой в структуре предменструальных симптомов у женщин позднего репродуктивного возраста [26, 27]. Без лечения в дальнейшем часто развивается дисплазия. Ряд авторов считают, что мастодиния является отражением функциональных изменений и реакции тканей МЖ на гормональный дисбаланс, а затем развиваются и морфологические изменения (фиброзная реакция соединительной ткани, формирование кист, пролиферация эпителия и относительная регрессия альвеолярно-лобулярной ткани) [4, 22, 23] (рис. 4).

Доказана связь циклической формы масталгии с повышенным риском РМЖ. В частности, в крупном когортном исследовании, проведенном во Франции, было показано, что у женщин, страдавших от циклической масталгии более 3 лет и не получавших лечения, риск РМЖ был повышен в 5 раз по сравнению с женщинами, ее не имевшими (относительный риск 5,31; 95% доверительный интервал 1,5–8,4) [28].

ДИАГНОСТИКА

Для своевременной профилактики, ранней диагностики ДЗМЖ, РМЖ, прогноза и тактики лечения используют маммографию, МРТ и УЗИ железы, а также определение различных биологических (тканевых, клеточных и молекулярных) маркеров. К настоящему времени оценивают рецепторы стероидных гормонов (критерий чувствительности к гормональной терапии), различные ростовые факторы и их рецепторы (показатель способности опухоли к саморегулируемому росту). Доказанное наличие генетически детерминированных форм РМЖ, ассоциированных с носительством генов BRCA1 и BRCA2, определило целое направление в маммологии – проведение превентивной мастэктомии [29].

ЛЕЧЕНИЕ

При назначении терапии ДЗМЖ необходимо учитывать соматический статус пациентки, проводить мероприятия, направленные на коррекцию выявленных гормональных и метаболических нарушений путем реализации принципов здорового образа жизни (правильного питания, борьбы

с гиподинамией), снижения массы тела, прекращения курения, ограничения приема алкоголя и т. д.

Как известно, значительную роль в формировании относительной гиперэстрогении и механизма развития ДЗМЖ играет гиперпролактинемия. При ее выявлении необходимо назначение дофаминергических препаратов для нормализации уровня пролактина.

Применение трансдермального геля Прожестожель® – патогенетически обоснованная терапия ДЗМЖ. Учитывая, что дефицит прогестерона является ключевым фактором патогенеза ДЗМЖ, применение препаратов биоидентичного прогестерона патогенетически обосновано. Своевременное назначение прогестеронотерапии не только быстро устраняет мастодинию и другие симптомы мастопатии, но и является патогенетическим лечением, которое предупреждает переход функциональных нарушений в МЖ в морфологические и таким образом снижает онкологические риски.

Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко [30] рекомендуют рассматривать применение геля Прожестожель® в качестве препарата первого выбора у пациенток с циклической формой масталгии (рис. 5).

Прожестожель® обеспечивает физиологический контроль уровня эстрогенов в тканях МЖ: активирует фермент 17-ОН-дегидрогеназу, обеспечивающий переход Е в неактивный эстрон-сульфат; блокирует индуцированный эстрогенами цикл быстрого митоза эпителиальных клеток, подавляет пролиферацию; снижает активность эстрогеновых рецепторов; модулирует апоптоз клеток МЖ посредством р53-супрессора опухоли.

Обеспечить таргетную доставку прогестерона непосредственно в патологический очаг – МЖ, минуя печеночный метаболизм и практически не затрагивая системный кровоток, возможно путем локального назначения геля с прогестероном (препарата Прожестожель®). Отсутствие общего воздействия на организм является ценной особенностью геля Прожестожель®, исключая развитие побочных эффектов, характерных для системной гормонотерапии [4, 23, 29]. Прожестожель® восполняет

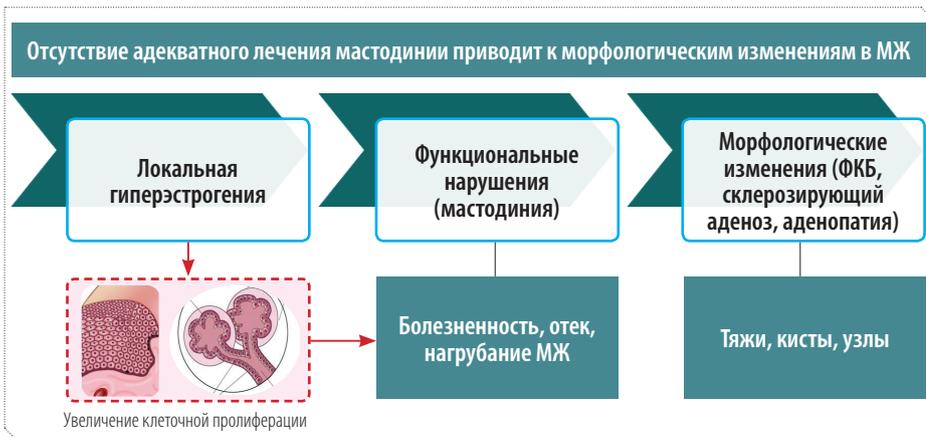


Рисунок 4. Функциональные изменения МЖ при мастодинии при отсутствии лечения приводят к морфологическим изменениям [28]



Рисунок 5. Алгоритм действия врача в зависимости от типа мастодинии [30]

дефицит эндогенного прогестерона в тканях МЖ, обеспечивая патогенетический эффект лечения мастопатии. Применение трансдермального геля прогестерона позволяет сбалансировать избыточные эффекты эстрогенов в отношении МЖ, в первую очередь устраняя избыточную проницаемость тканевых капилляров, митотическую активность клеток молочных протоков и болезненное растяжение ткани МЖ [23]. Обладая противовоспалительным действием за счет слабой глюкокортикоидной активности, прогестерон способствует быстрому купированию отека и болезненных ощущений, связанных с воспалительными изменениями в тканях и повышенной продукцией про-

спалительных цитокинов и медиаторов боли. Исследования показали, что при использовании геля Прожестожель® отмечается снижение митотической активности в нормальных клетках долькового эпителия МЖ [31]. Антипролиферативное действие геля Прожестожель® реализуется при его использовании в непрерывном режиме – каждый день цикла, включая дни менструации.

Ретроспективное исследование эффективности применения препарата Прожестожель® в режиме монотерапии при ФКБ показало статистически значимое снижение и исчезновение масталгии среднего размера и уменьшение числа кист. Локальное применение геля с прогестероном дает возможность избежать многих ненужных хирургических операций по удалению кист [23].

Кроме того, Прожестожель® при курсовом лечении снижает маммографическую плотность МЖ, которая также рассматривается в качестве самостоятельного и крайне значимого фактора риска РМЖ. Специальные исследования по влиянию геля Прожестожель® на маммографическую плотность ткани МЖ не проводились, но в клинических наблюдениях установлено, что Прожестожель® может снижать маммографическую плотность при применении в течение не менее 6 мес. [23, 29].

ВЫВОДЫ

- Дефицит прогестерона является ключевым фактором патогенеза ДЗМЖ.
- Решающая роль в возникновении патологии МЖ принадлежит не абсолютной концентрации гормонов в плазме крови, а состоянию рецепторов к половым стероидам в ткани железы.
- Прожестожель® представляет собой эффективное и безопасное средство для лечения ДЗМЖ, а также способствует снижению риска РМЖ при курсовом применении.
- Профилактика, ранняя диагностика, своевременное патогенетическое лечение ДЗМЖ снижают риски возникновения РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K. "Breast cancer risk factors." *Prz Menopauzalny* 14.3 (2015):196–202. DOI: 10.5114/pm.2015
2. Прилепская, В.Н. Возможности терапии мастодинии с применением микронизированного прогестерона / В.Н. Прилепская, Т.Н. Бебенева // *Здоровье женщины.* – 2014. – № 1. – С. 120–122. Prilepskaya, V.N., Bebeneva, T.N. "Possibilities of mastodynia therapy using micronized progesterone." *Women's health* 1 (2014): 120–2.
3. Koteplui, M., Pivkham, D., Chupeerach, C. "Epidemiology and histopathology of benign breast diseases and breast cancer in southern Thailand." *Eur J Gynaecol Oncol* 35.6 (2014): 670–5.
4. Радзинский, В.Е. Молочные железы и гинекологические болезни / В.Е. Радзинский. – М.: Status Praesens, 2010. *Mammary glands and gynecological diseases.* Moscow. Status Praesens (2010).
5. Павлова, Е.А. Современные представления о доброкачественных дисплазиях молочных желез и их связи с гинекологическими заболеваниями / Е.А. Павлова, С.Э. Аракелов, И.М. Ордянец и др. // *Вестник РУДН. Медицина. Акушерство и гинекология.* – 2012. – № 5. – С. 487–493.

- Pavlova, E.A., Arakelov, S.E., Ordians, I.M., et al. "Modern views on benign breast dysplasias and their relationship with gynecological diseases." *Vestnik RUDN. Medicine. Obstetrics and gynecology* 5 (2012): 487–93.
6. Верескунова, М.И. Эндокринно-метаболические механизмы развития гиперпластических процессов женской органов репродуктивной системы в пери- и постменопаузе: Дис. ... к. мед. н. / М.И. Верескунова. – Ростов-на-Дону, 2011. – 180 с. Vereskunova, M.I. Endocrine and metabolic mechanisms of the development of hyperplastic processes of the female reproductive system organs in peri- and postmenopausal women. Thesis for PhD degree. Rostov-na-Donu (2011): 180 p.
7. Татарчук, Т.Ф. К вопросу профилактики патологии молочных желез / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // *Репродуктивная эндокринология.* – 2012. – № 6 (8). – С. 10–12. Tatarchuk, T.F., Yefimenko, O.A. "To the issue of prevention of mammary glands pathology." *Reproductive endocrinology* 6.8 (2012): 10–2. DOI: 10.18370/2309-4117.2012.8.10-16
8. Киселев, В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Д. Унанян, Е.Л. Муижнек. – М.: ИД "Медпрактика-М", 2010. – 235 с. Kiselev, V.I., Sidorova, I.S., Unanyan, A.D., Muizhnek, E.L. Hyperplastic processes of the organs of the female reproductive system: theory and practice. Moscow. Publishing House "Medpraktika-M" (2010): 235 p.

9. Радзинский, В.Е. Предменструальный синдром и доброкачественные дисплазии молочных желез: реалии и перспективы / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец // *Здоровье женщины.* – 2011. – № 57. – С. 71–75. Radzinsky, V.E., Ordians, I.M. "Premenstrual syndrome and benign dysplasia of the mammary glands: realities and prospects." *Women's Health* 57 (2011): 71–5.
10. Heldring, N., et al. "Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets." *Physiol Rev* 87.3 (2007): 905–31. DOI: 10.1152/physrev.00026.2006
11. Lundström, E., Conner, P., Naessén, S. "Estrone – a partial estradiol antagonist in the normal breast." *Gynecol Endocrinol* 31.9 (2015): 747–9. DOI: 10.3109/09513590.2015.1062866
12. Мусина, Е.В. Механизмы влияния и эффективность препаратов прогестерона при фиброзно-кистозной болезни молочной железы в репродуктивном возрасте: Автореф. дис. ... к. мед. н. / Е.В. Мусина. – СПб., 2011. – 24 с. Musina, E.V. Mechanisms of influence and effectiveness of progesterone preparations in case of fibrocystic breast disease in reproductive age. Thesis abstract for PhD degree. Sankt-Petersburg (2011): 24 p.
13. Wiebe, J.P., Zhang, G., Welch, I., Cadieux-Pitre, H.A. "Progesterone metabolites regulate induction, growth, and suppression of estrogen – and progesterone receptor – negative human breast cell tumors." *Brest Cancer Res* 15.3 (2013): 38.
14. Черенков, В.Г. От патогенеза опухолей молочных желез и гинекологических болезней к практическому решению проблемы / В.Г. Черенков, А.Б. Петров, С.А. Сверезовский, И.М. Строженков // *Российский онкологический журнал.* – 2014. – № 5. – С. 47–51.

- Cherenkov, V.G., Petrov, A.B., Tverezovsky, S.A., Strozhenkov, M.M.
 "From the pathogenesis of breast tumors and gynecological diseases to a practical solution to the problem." *Russian Oncology Journal* 5 (2014): 47–51.
15. Радзинский, В.Е.
 Молочные железы и гинекологические болезни / В.Е. Радзинский. — М.: Status Praesens, 2017.
 Radzinsky, V.E.
 Mammary glands and gynecological diseases. Moscow. Status Praesens (2017).
16. Лебедина, А.В.
 Масталгия: клиника, диагностика, лечение / А.В. Лебедина, В.Н. Прилепская // *Здоровье женщины*. — 2012. — № 3. — С. 24–28.
 Lebedina, A.V., Prilepskaya, V.N.
 "Mastalgia: clinic, diagnosis, treatment." *Women's Health* 3 (2012): 24–8.
17. Melgar, V., Espinosa, E., Sosa, E.
 "Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia." *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 54.1 (2016): 111–21.
18. Сметник, В.П.
 Опыт применения фитопрепарата «Циклодинон» («Агнукастон») у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией / В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева // *Проблемы репродукции*. — 2005. — № 5. — С. 1–4.
 Smetnik, V.P., Butareva, L.B.
 "The experience of using the herbal medicine "cyclodion" ("agnukaston") in patients with insufficiency of the corpus luteum function and hyperprolactinemia." *Reproduction problems* 5 (2005): 1–4.
19. Асриян, Я.Б.
 Особенности влияния гормональной терапии на состояние молочных желез у больных с нарушением менструального цикла эндокринного генеза: Автореф. ... к. мед. н. / Я.Б. Асриян. — М., 2010. — 24 с.
 Asriyan, Y.B.
 Features of the effect of hormonal therapy on the state of the mammary glands in patients with menstrual irregularities of the endocrine genesis. Thesis abstract for PhD degree. Moscow (2010): 24 p.
20. Татарчук, Т.О.
 Гормональные и негормональные аспекты дистормональных заболеваний молочных желез / Т.О. Татарчук, О.А. Ефименко // *Здоровье женщины*. — 2012. — № 7. — С. 34–36.
 Tatarchuk, T.F., Yefimenko, O.A.
 "Hormonal and non-hormonal aspects of dishormonal mammary gland diseases." *Women's Health* 7 (2012): 34–6.
21. Радзинский, В.Е.
 Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. Возможности оздоровления женщин с сочетанием миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез / В.Е. Радзинский, И.М. Ордианец, М.Н. Масленникова, Е.А. Павлова // *Здоровье женщины*. — 2016. — № 6. — С. 104–109.
 Radzinsky, V.E., Ordijants, I.M., Maslennikova, M.N., Pavlova, E.A.
 "Breast, and gynecological diseases: from a common pathogenetic view to practical solutions. Health options for women with a combination of uterine fibroids and benign breast dysplasia." *Women's health* 6 (2016): 104–9.
22. Корнацкая, А.Г.
 Доброкачественные заболевания молочных желез в практике акушер-гинеколога / А.Г. Корнацкая, О.Д. Дубенко // *Здоровье женщины*. — 2012. — № 2. — С. 9–20.
 Kornatskaya, A.G., Dubenko, O.D.
 "Benign diseases of the mammary glands in the practice of an obstetrician-gynecologist." *Women's health* 2 (2012): 9–20.
23. Беспалов, В.Г.
 Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы: обзор литературы / В.Г. Беспалов, М.Л. Травина // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2015. — № 11 (4). — С. 58–70.
 Bespalov, V.G., Travina, M.L.
 "Fibrocystic disease and the risk of breast cancer: literature review." *Tumors of the female reproductive system* 11.4 (2015): 58–70.
24. Dyrstad, S.W., et al.
 "Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis." *Breast Cancer Res Treat* 149.3 (2015): 569–75. DOI: 10.1007/s10549-014-3254-6
25. Рожкова, Н.И.
 Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы / Н.И. Рожкова, Е.В. Меских, Л.М. Бурдина и др. // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2008. — № 2. — С. 48–54.
 Rozhkova, N.I., Mesikh, E.V., Burdina, L.M., et al.
 "Medicinal pathogenetic correction of benign breast diseases." *Tumors of the female reproductive system* 2 (2008): 48–54.
26. Brown, N., Burnett, E., Scurr, J.
 "Is Breast Pain Greater in Active Females Compared to the General Population in the UK?" *Breast J* 22.2 (2016): 194–201. DOI: 10.1111/tbj.12547
27. Ngô, C., Seror, J., Chabbert-Buffet, N.
 "Breast pain: Recommendations." *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 44.10 (2015): 938–46. DOI: 10.1016/j.jgyn.2015.09.039
28. Dekkers, O.M., Ehrenstein, V., Bengtson, M., et al.
 "Breast cancer risk in hyperprolactinemia: a population-based cohort study and meta-analysis of the literature." *Eur J Endocrinol* 173.2 (2015): 269–73.
29. Косей, Н.В.
 Корекція гормонального дисбалансу в пацієнток із дифузними формами мастопатії — основа патогенетичної терапії й онкопрофілактики / Н.В. Косей // *Репродуктивна ендокринологія*. — 2018. — № 1 (39). — С. 8–14.
 Kosei, N.V.
 "Correction of hormonal imbalance in patients with diffuse forms of mastopathy — the basis of pathogenetic therapy and oncoprophylaxis." *Reproductive endocrinology* 1.39 (2018): 8–14. DOI: 10.18370/2309-4117.2018.39.8-14
30. Татарчук, Т.О.
 Гиперпролактинемия как причина доброкачественных заболеваний молочной железы / Т.О. Татарчук, О.А. Ефименко // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. — 2015. — № 5 (91).
 Tatarchuk, T.F., Yefimenko, O.A.
 "Hyperprolactinemia as the cause of benign breast diseases." *Medical aspects of women's health* 5.91 (2015).
31. Lasachko, S.A.
 "Modern views of the dishormonal diseases of the breast (review)." *Neoplasm* 1.16 (2017): 29–35. □

МАСТОПАТИЯ — БИОМАРКЕР ГОРМОНАЛЬНОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

Обзор литературы

Т.А. Ермоленко, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ОНМедУ, г. Одесса
 Т.Л. Прутяня, аспирант кафедры профессиональной патологии и функциональной диагностики ОНМедУ, г. Одесса

Мастопатия — обширная неоднородная группа патологий молочной железы (МЖ), различающаяся по своим проявлениям и по степени риска рака молочной железы (РМЖ). Распространенность мастопатии в женской популяции составляет 60–80%, причем патология имеет возрастные эпидемиологические особенности. На фоне гинекологической патологии доброкачественные заболевания МЖ встречаются у 76–97,8% женщин. С наступлением менопаузы частота мастопатии снижается, в то время как риск злокачественной трансформации растет.

В ткани МЖ высока концентрация цитозольных тканевых рецепторов к стероидным соединениям, благодаря чему, как и другие органы репродуктивной системы женщины, она восприимчива к 15 гормонам. Концентрация эстрогена в соединительной ткани МЖ в 2–20 раз выше, чем в плазме крови. Решающая роль в возникновении патологии МЖ принадлежит не абсолютной концентрации гормонов в плазме крови, а состоянию рецепторов к половым стероидам в ткани железы.

Мастодия является отражением функциональных изменений и реакции тканей МЖ на гормональный дисбаланс. Прлиферативные формы мастопатии как без атипии, так и с атипией достоверно повышают риск РМЖ. Дефицит прогестерона является ключевым фактором патогенеза дистормональных заболеваний МЖ.

Для своевременной профилактики, ранней диагностики заболеваний МЖ, а также РМЖ, прогноза и разработки тактики лечения используют маммографию, МРТ и УЗД железы, а также определение различных биологических (тканевых, клеточных и молекулярных) маркеров, оценивают рецепторы стероидных гормонов, различные ростовые факторы и их рецепторы.

Своевременное назначение трансдермального геля Прожестожель® устраняет мастодию и другие симптомы мастопатии и является патогенетическим лечением, которое предупреждает переход функциональных нарушений в МЖ в морфологические, снижает маммографическую плотность МЖ и вследствие этого уменьшает онкориски. Таким образом, профилактика, ранняя диагностика, своевременное патогенетическое лечение дистормональных заболеваний МЖ снижает риски возникновения РМЖ.

Ключевые слова: молочная железа, дистормональные заболевания, прогестерон, Прожестожель.

МАСТОПАТИЯ — БИОМАРКЕР ГОРМОНАЛЬНОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

Огляд літератури

Т.О. Ермоленко, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №2 ОНМедУ, м. Одеса
 Т.Л. Прутяня, аспірант кафедри професійної патології та функціональної діагностики ОНМедУ, м. Одеса

Мастопатія — велика неоднорідна група патологій молочної залози (МЗ), що розрізняється за своїми проявами та ступенем ризику раку молочної залози (РМЗ). Розповсюдженість мастопатії в жіночій популяції становить 60–80% і має віковий епідеміологічний особливості. На фоні гінекологічної патології доброякісні захворювання МЗ зустрічаються у 76–97,8% жінок. З настанням менопаузи частота мастопатії знижується, в той час як ризик злоякісної трансформації зростає.

У тканині МЗ висока концентрація цитозольних тканинних рецепторів до стероїдних сполук, завдяки чому, як і інші органи репродуктивної системи жінки, вона чутлива до 15 гормонів. Концентрація естрогену в сполучній тканині МЗ в 2–20 разів вище, ніж у плазмі крові. Вишальна роль у виникненні патології МЗ належить не абсолютній концентрації гормонів у плазмі крові, а стану рецепторів до статевих стероїдів в тканині залози. Мастодія є відображенням функціональних змін і реакції тканин МЗ на гормональний дисбаланс. Прлиферативні форми мастопатії як без атипії, так і з атипією достовірно підвищують ризик РМЗ. Дефіцит прогестерону є ключовим фактором патогенезу дистормональних захворювань МЗ.

Для своєчасної профілактики, ранньої діагностики захворювань МЗ, а також РМЗ, прогнозу й розробки тактики лікування використовують мамографію, МРТ та УЗД залози, а також визначення різних біологічних (тканинних, клітинних і молекулярних) маркерів, оцінюють рецептори стероїдних гормонів, різні ростові фактори та їх рецептори.

Своєчасне призначення трансдермального гелю Прожестожель® усуває мастодію і інші симптоми мастопатії і є патогенетичним лікуванням, яке попереджає перехід функціональних порушень в МЗ у морфологічні, знижує мамографічну щільність МЗ і внаслідок цього зменшує онкологічний ризик. Таким чином, профілактика, рання діагностика, своєчасне патогенетичне лікування дистормональних захворювань МЗ знижує ризики виникнення раку молочної залози.

Ключові слова: молочно залоза, дистормональні захворювання, прогестерон, Прожестожель.

MASTOPATHY IS A BIOMARKER OF HORMONAL DISTRESS

Literature review

T.A. Ermolenko, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Odesa National Medical University, Odesa
 T.L. Prutyanyan, postgraduate student, Department of Occupational Pathology and Functional Diagnostics, Odesa National Medical University, Odesa

Mastopathy is an extensive heterogeneous group of the mammary glands pathologies, varying in its manifestations and in degree of breast cancer risk. The prevalence of mastopathy in female population is 60–80%, and this pathology has an age-related epidemiological features. On the background of gynecological diseases benign breast diseases occur in 76–97.8% of women. Frequency of mastopathy is reduced with the onset of menopause, while the risk of malignant transformation increases.

Breast tissue has a high concentration of cytosolic tissue receptors to steroid compounds, so like other organs of women's reproductive system it is susceptible to 15 hormones. Estrogen concentration in the breast connective tissue in 2–20 times higher than in blood plasma. Decisive role in the emergence of breast pathology belongs not to the absolute concentrations of hormones in blood plasma, but condition of sex steroids receptors in breast tissue. Mastodynia is a reflection of functional changes and response of breast tissue to hormonal imbalance. Proliferative mastopathy without atypia and with atypia significantly increase the risk of breast cancer. Progesterone deficiency is a key factor in the pathogenesis of dishormonal breast diseases.

For timely prevention, early diagnosis of breast diseases and breast cancer, prognosis and treatment tactics, mammography, MRI and ultrasound of the gland are used, as well as various biological markers (tissue, cellular and molecular) determination, steroid hormone receptors, various growth factors and their receptors are evaluated.

The timely appointment of transdermal gel Progestozhel® eliminates mastodynia and other symptoms of mastopathy, and is pathogenetic treatment, which prevents the transition of functional disorders into morphological in mammary glands, reduces mammographic breast density, and thus reduces oncology risk.

Thus, prevention, early diagnosis, timely pathogenetic treatment of dishormonal breast diseases reduces the risk of breast cancer.

Keywords: mammary gland, hormonal diseases, progesterone, Progestozhel.