



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®



- знімає біль у молочній залозі¹
- усуває напругу і набряк молочної залози²
- зменшує скарги, пов'язані з ПМС³

Розкриваючи силу рослин

Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагрудання і болючість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці двічі на день (вранці і ввечері) з невеликою кількістю води. Лікування триває не менше 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Wuttke W. et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574; Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The breast 1999, 8, 175-181.
2. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175-181.
3. Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЗЖ №4, 2004.

Мастодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/6239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/6239/02/01 від 26.07.13.

Виробник: Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095; тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Доброкачественные заболевания молочной железы с высоким риском развития инвазивного рака

Профилактика рака давно стала реальностью в странах с высоким уровнем развития здравоохранения. Доказано, что отказ от табакокурения приводит к резкому снижению заболеваемости немелкоклеточным раком легкого, вакцинация от вируса папилломы человека предупреждает развитие рака шейки матки, удаление аденоматозных полипов из толстого кишечника снижает до минимума индивидуальный риск колоректального рака, защита открытых участков тела от ультрафиолетового излучения является профилактикой меланомных и немеланомных опухолей кожи.

Отсутствие ясного представления о канцерогенезе рака молочной железы (РМЖ) не позволяет создать программу целенаправленной профилактики этого заболевания. Сегодня основные усилия профилактической онкологии направлены на раннее выявление заболевания у симптомных и проведение скрининга у несимптомных пациенток группы риска.

Широкое использование ультразвукового исследования и внедрение программ маммографического скрининга позволяют выявлять не только ранние, субклинические формы инвазивной карциномы, но и диагностировать доброкачественные очаговые и диффузные заболевания молочной железы.

Учитывая, что во время реализации профилактических маммографических скрининговых программ неизбежно повысится количество пациенток с выявленной предопухолевой патологией (доброкачественные мастопатии), в учреждениях системы здравоохранения должны быть доступны методы лечения этой группы больных.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (1984 г.), мастопатия — это большая группа фиброзно-кистозных заболеваний молочной железы, характеризующихся широким спектром пролиферативных изменений тканей с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов.

В соответствии с классификацией W. Dupont и D.L. Page (1985) выделяют следующие гистологические типы мастопатий:

- непролиферативная;
- пролиферативная без атипии (повышает риск развития РМЖ в 1,9 раза);
- атипичная гиперплазия (повышение риска развития РМЖ в 5,3 раза);
- дольковая карцинома *in situ*;
- протоковая карцинома *in situ*.

По этой классификации карцинома *in situ*, не являясь инвазивным раком, методологически относится к группе предопухолевых заболеваний.

К непролиферативным формам мастопатии причисляют простые и сложные кисты.

К пролиферативной мастопатии без атипии относятся:

- протоковая гиперплазия;
- фиброаденома;

- внутрипротоковая папиллома;
- склерозирующая аденома;
- радиальные рубцы.

Фиброзно-кистозная мастопатия наиболее распространена среди женщин в возрасте 20-50 лет. У половины из них имеются клинические симптомы. В основе патогенеза заболевания лежит дисбаланс прогестерона и эстрогена. Клинически фиброзно-кистозная мастопатия может проявляться двухсторонней циклической болью, набуханием и тяжестью в молочных железах, повышенной плотностью (комковатость/узловатость) тканей при пальпации. Визуально над участками уплотнений может определяться огрубение кожи. Иногда женщин беспокоят периодические внезапные выделения из соска. Прямой связи между сложной фиброзно-кистозной мастопатией и развитием РМЖ не обнаружено.

Кисты молочной железы представляют собой полости, заполненные жидкостью и покрытые эпителием. Образование кист происходит под влиянием гормонов яичников, чем и объясняется их внезапное появление, ускоренный рост во время менструаций и спонтанная регрессия после завершения цикла.

Эти образования чаще встречаются у женщин после 35 лет и редко появляются до 25-летнего возраста. Вероятность развития кист снижается с наступлением менопаузы. Характерный диагностический признак при маммографии — отсутствие отложения солей кальция. С целью анализа кистозных компонентов проводится пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия. В зависимости от характера полученной жидкости выделяют три варианта кист:

- простая киста (заполнена прозрачной или зеленой жидкостью);
- молочная киста (галактоцеле);
- кровяная киста (высокое подозрение на малигнизацию).

На основании результатов биопсии кист молочной железы определяется тактика лечения.

Фиброаденома — четко определяемая подвижная доброкачественная опухоль молочной железы, состоящая из стромы и эпителия. Этот тип опухоли чаще встречается у девушек до 30 лет. Для диагностики используется тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия или гистологическое исследование иссеченной опухоли. При размерах фиброаденомы менее 2-3 см и возрасте пациентки <35 лет можно ограничиться динамическим наблюдением.

Сложные фиброаденомы характеризуются пролиферативными изменениями, такими как склерозирующий аденоз, гиперплазия протоков и отложение солей кальция в тканях эпителия. Наличие этих опухолей ассоциируется с несколько повышенным риском развития рака.

Листовидные (филлоидные) опухоли представляют собой огромные быстрорастущие фиброаденомы. В 25% случаев злокачественны, в 10% случаев способны метастазировать. Некроз этих опухолей может вызвать изъязвление кожи. Лечение осуществляется путем широкого иссечения.

Склерозирующий аденоз возникает вследствие пролиферации ацинусов в дольках без поражения окружающей стромы, но с вовлечением протоков. Эта форма мастопатии является фактором высокого риска развития рака молочной железы.

Папиллома — доброкачественное новообразование молочной железы, формирующееся из эпителиальной ткани выводных протоков. В большинстве случаев папиллома располагается под ареолой. Если образование находится под соском и ареолярным комплексом, оно может вызывать кровянистые выделения из соска. Лечение состоит в его полном удалении с помощью околоареолярного разреза. Перед проведением операции следует исключить инвазивную папиллярную карциному.

Эктазия молочного протока наблюдается чаще у пожилых женщин и локализуется в области субареолярных протоков. Характерными признаками заболевания являются болезненность в области молочной железы, ретроареолярное уплотнение, зуд и жжение в области сосков, выделения из соска (от белесоватых до коричневых и кровянистых). Пациенткам с эктазией протока показано хирургическое лечение.

Жировой некроз связан с травмой или облучением молочной железы. При диагностической биопсии выявляют наполненные липидами макрофаги, рубцовую ткань и клетки хронического воспаления.

К группе мастопатий относится также **гинекомастия** — патологическое увеличение грудных желез у мужчин. Такое состояние встречается у 50-70% здоровых подростков (пубертатная форма) и у 40% стареющих мужчин. Гинекомастия проявляется уплотнением и увеличением желез, чувством тяжести и болезненными ощущениями при пальпации. У мальчиков (препубертатная форма) гинекомастия может быть одним из проявлений адренальной карциномы или карциномы яичка. У взрослых мужчин патология может быть связана с приемом некоторых лекарственных средств (стероидов, дигиталиса, спиронолактона, антидепрессантов).

Одним из симптомов доброкачественных заболеваний молочной железы является масталгия (мастодиния). По характеру возникновения различают циклическую (возникает регулярно, связана с фазами менструального цикла) и нециклическую (развивается без определенной периодичности) мастодинию. Если боль сосредоточена в одном участке, следует исключить РМЖ.

С целью уменьшения выраженности масталгии женщинам рекомендуется:

- исключить из рациона метилксантины (кофеин) и изделия из шоколада;
- придерживаться диеты с низким содержанием жиров и высоким содержанием сложных углеводов;
- принимать витамины А и Е;
- выполнять укрепляющие физические упражнения;
- носить поддерживающий бюстгалтер.

Для купирования боли показаны нестероидные противовоспалительные средства, а также препараты, действие которых направлено на подавление выделения гипофизарных гонадотропных гормонов (даназол). Применение такой терапии сопровождается развитием выраженных побочных эффектов (увеличение массы тела, нарушение менструального цикла, акне, гирсутизм).

При лечении пациенток с мастопатией также используются селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (тамоксифен, торемифен), механизм действия которых основан на конкурентном связывании с рецепторами эстрадиола в клетках тканей молочной железы (при терапии обязателен контроль состояния эндометрия — гиперплазия или развитие карциномы). Женщинам репродуктивного возраста при циклической масталгии во второй фазе менструального цикла показаны антагонисты пролактина (бромкриптин).

Особое значение в комплексной терапии доброкачественных заболеваний молочной железы имеют лекарственные препараты растительного происхождения. На сегодняшний день доказательная база относительно эффективности использования фитопрепаратов при мастопатии имеется лишь у препарата Мастодинон (компания «Бионорика СЕ»). Согласно результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, препарат Мастодинон, в состав которого входит экстракт *Agnus castus* BNO 1095, стандартизованный по содержанию активных веществ, имеет высокую эффективность и хороший профиль безопасности даже при длительном применении.

Мастодинон способствует снижению уровня пролактина посредством реализации дофаминэргического эффекта на лактотрофные клетки гипофиза. В результате устраняется дисбаланс между эстрогенами и прогестероном, что приводит к купированию боли и уменьшению уплотнений в молочной железе. На фоне применения мастодинона происходит уменьшение размера галактофоров на 43% и толщины паренхимы молочной железы на 26%.

При атипичной доброкачественной гиперплазии риск развития РМЖ повышен в 5,3 раза. При этих состояниях применяются хирургические методы — локальное иссечение или двусторонняя профилактическая мастэктомия. При лечении женщин с протоковой карциномой *in situ* традиционно применяют методы, аналогичные таковым при раке молочной железы.

НОВИНИ

Профілювання експресії генів кальцифікації при раке молочної желези

При раке молочної желези (РМЖ) виявлення геномного фону, связанного с прогрессированием и агрессивностью опухоли в сочетании с данными визуализации, в частности кальцификации, может дать дополнительную информацию о биологических характеристиках опухоли при планировании лечения и определении прогноза.

Предполагается, что РМЖ с кальцификатами является более агрессивным и имеет худший прогноз. В предшествующих исследованиях интерпретация взаимосвязи между кальцификацией и гистологией опухолей или экспрессией определенных биомаркеров, таких как рецептор эстрогена (ER), рецептор прогестерона (PR) и рецептор эпидермального фактора роста человека-2 (HER2), показала, что кальцификаты чаще присутствуют при протоковой карциноме *in situ* (DCIS) или HER2-позитивном РМЖ.

Ранее сообщалось, что опухолевая масса с плеоморфными кальцификатами на маммографии может свидетельствовать о наличии среднего и высокого риска рецидива у пациенток с ER-позитивным РМЖ I-II стадии, HER2-негативным инвазивным РМЖ без поражения лимфатических узлов.

Сообщалось также, что быстрая пролиферация опухолевых клеток приводит к гипоксии и некрозу опухоли и последующему ацидозу в микроокружении, что в конечном итоге вызывает накопление кальция в протоках. Предположительно, активированная иммунная система может сдерживать пролиферацию опухолевых клеток и некроз, вызванный гипоксией. В отличие от этого, РМЖ со сниженным противоопухолевым иммунным ответом характеризуется неконтролируемой пролиферацией опухолевых клеток, что в конечном итоге приведет к образованию кальцификатов. Однако DCIS – это неинвазивная опухоль, которая часто ассоциируется с кальцификатами. Механизмы, с помощью которых образуются подозрительные кальцификаты, могут варьироваться между инвазивным раком и DCIS и требуют дальнейших исследований.

В сентябре в журнале *Scientific Reports* опубликованы результаты анализа экспрессии генов операционного материала у 168 пациенток с РМЖ. Кальцификаты, выявляемые во время маммографии, рассмотрены тремя радиологами и распределены в три группы в зависимости от вероятности злокачественности: РМЖ без подозрительных кальцификатов, РМЖ с низко- и среднеподозрительными кальцификатами и кальцификаты с высокой вероятностью злокачественности. В общей сложности показана дифференциальная экспрессия 2551 гена в 3 группах. Гены *ERBB2* были активны при РМЖ с высокой вероятностью злокачественности. По результатам анализа иммунные и воспалительные реакции были снижены при РМЖ с подозрительными кальцификатами по сравнению с РМЖ без таковых. Кластерный анализ также показал, что нарушение иммунной системы коррелирует с наличием кальцификатов, определяемых при маммографии. Кальцификаты при подтвержденном РМЖ также связаны с высоким уровнем синтеза мРНК гена *ERBB2* и снижением активности иммунной системы.

Shin S.U. et al. Gene expression profiling of calcifications in breast cancer, *Sci Rep*, 2017.

Перевела с англ. Екатерина Марушко

На долю наследственных форм приходится 5-10% случаев РМЖ. До 30% этих случаев обусловлены мутациями в генах *BRCA1/2*. Распространенность мутаций *BRCA* составляет приблизительно 1 случай на 250 женщин.

В соответствии с руководствами ряда медицинских ассоциаций, определение мутаций гена *BRCA* проводится в следующих случаях:

- наличие в семье >3 случаев РМЖ или рака яичника;
- наличие в семье >1 случая РМЖ или рака яичника у женщины в возрасте до 50 лет;
- наличие РМЖ и рака яичника у одной и той же женщины;
- РМЖ в раннем возрасте;
- рак грудной железы у мужчины.

Современная панель генетических тестов включает исследование не одного мутированного гена *BRCA*, а 25 высоко- и низкопенетрантных генов для идентификации мутаций, обуславливающих развитие рака различных локализаций: рак грудной железы, яичника, эндометрия, толстой и прямой кишок, желудка, поджелудочной железы, предстательной железы, а также меланомы.

В 80-х гг. прошлого века социологи, представительницы феминистских организаций и некоторые онкологи выразили обеспокоенность по поводу быстрой коммерциализации и возможных негативных психологических последствий генетического тестирования.

Эти опасения оказались напрасными. Проведенные в дальнейшем исследования показали, что психологические последствия генетического тестирования сами по себе не приводят к увеличению беспокойства или депрессии у женщин, а профилактические мероприятия при высоком риске наследственного рака (такие как активное наблюдение, химиопрофилактика или профилактическая мастэктомия) оказались очень эффективными.

Мероприятия по снижению заболеваемости и смертности от РМЖ в Украине лежат в плоскости профилактической медицины: организация программ популяционного скрининга, медико-генетического консультирование и генетическое тестирование при отягощенном семейном анамнезе, а также лечение предопухолевой патологии молочных желез у женщин с высоким риском развития инвазивного рака.

Литература

1. Benign breast disease: When to treat, when to reassure, when to refer. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. May 2002. 69: 424-439.
2. Page D.L., Dupont W.D., Rogers L.W., Rados M.S. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer*, 1959.
3. Plu-Bureau G., Le M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(6): 1229-1231.
4. Siu A.L. (12 January 2016). Screening for breast cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 164: 279-96.
5. US preventive services task force (November 2009). Screening for breast cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 151(10): 716-26, W-236.
6. Dupont W.D., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *New England Journal of Medicine*, 1985.