

Диффузные заболевания молочной железы: новый вектор таргетной терапии

А.Э.Протасова^{✉1,2}, Е.Н.Вандеева¹

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

В статье представлен обзор литературных данных факторов риска фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), рассмотрены роль и место отдельных факторов риска, таких как маммографическая плотность и циклическая масталгия. Произведена оценка значимых клинических симптомов как фактора риска рака молочной железы (РМЖ). Рассмотрены современные возможности диагностики ФКБ. Приведены современные рекомендации по лечебной тактике. Описаны патогенетическое лечение ФКБ, направленное на профилактику РМЖ, применение лекарственного препарата Прожестожель® для лечения ФКБ и профилактики РМЖ.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная болезнь, доброкачественная дисплазия молочной железы, рак молочной железы, факторы риска, маммографическая плотность, пролиферация эпителия, клеточная атипия, прогестерон, Прожестожель, профилактика рака молочной железы

✉ protasova1966@yandex.ru

Для цитирования: Протасова А.Э., Вандеева Е.Н. Диффузные заболевания молочной железы: новый вектор таргетной терапии. Гинекология. 2017; 19 (2): 42–49.

Diffusive breast diseases: a new vector of targeted therapy

A.E.Protasova^{✉1,2}, E.N.Vandeeva¹

¹V.A.Almazov North-West Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2;

²I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

The article describes the review of literature risk factors for fibrocystic disease (FCD), the role and place of individual risk factors such as mammographic density and cyclic mastalgia. The evaluation of significant clinical symptoms as a risk factor for breast cancer (BC) was made. The modern possibilities of diagnostics of FCD are considered. The modern recommendations on medical tactics are given. The pathogenetic treatment of FCD aimed at preventing breast cancer is described; The use of a Progestogel® for the treatment of FCD and breast cancer prophylaxis.

Key words: fibrocystic disease, benign breast disease, breast cancer, risk factors, mammographic density, epithelial proliferation, cellular atypia, progesterone, Progestogel, prevention of breast cancer.

✉ protasova1966@yandex.ru

For citation: Protasova A.E., Vandeeva E.N. Diffusive breast diseases: a new vector of targeted therapy. Gynecology. 2017; 19 (2): 42–49.

Заболевания молочной железы занимают ведущее место в структуре патологии органов репродуктивной системы женщины.

С одной стороны, рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей локализацией злокачественной опухоли среди женского населения, занимая более 20% в структуре онкологической заболеваемости в России [1], с другой – эта группа опухолей составляет от 10 до 12% среди всех заболеваний молочной железы [2]. Диффузные и узловые формы доброкачественных заболеваний молочной железы представляют остальные 88–90%.

Распространенность как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний молочной железы растет с каждым годом. По статистическим данным, фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) диагностируется у 50–60% женщин [3].

Сегодня известно более 80 эпидемиологических факторов риска развития РМЖ, однако, согласно данным экспертных онкологических организаций, значимых факторов риска около 10.

В 2017 г. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) выделила женский пол, возраст, семейную историю РМЖ в молодом возрасте, раннее менархе и позднюю менопаузу, поздние первые роды, длительную менопаузальную гормонотерапию, лучевую терапию грудной клетки в анамнезе, доброкачественные пролиферативные заболевания молочной железы, повышенную маммографическую плотность, генетические мутации – BRCA 1/2-гены как основные факторы риска развития РМЖ [4].

Европейское общество медицинских онкологов делает акцент всего на 6 значимых факторах риска РМЖ, таких как: генетическая предрасположенность, ионизирующая низкодозная радиация, атипическая гиперплазия молочной железы по данным биопсии, диета с избыточным потреблением жиров, избыточная масса тела (ожирение),

потребление алкоголя и воздействие эндо- и экзогенных эстрогенов [5].

Как ни парадоксально, но в литературе описано такое явление, как адаптация факторов риска, связанных с западным образом жизни [6].

В данном обзоре мы коснемся не всех, а только двух контрлируемых и широко обсуждаемых факторов риска РМЖ – маммографической плотности и циклической мастодинии.

Маммографическая плотность – количественное соотношение рентгенологически плотных (фиброгландулярная и соединительная ткань) и неплотных (жировая ткань) структур ткани молочной железы и их распределение. Маммографическая плотность снижается с возрастом и, как правило, у женщин в постменопаузе ее значение не превышает 10–30% [7–9].

Высокая маммографическая плотность значительно усложняет рентгенологический диагностический поиск, а молекулярный профиль фибробластов в ткани молочной железы с высокой плотностью соответствует структуре фибробластов в опухолевой ткани молочной железы по результатам исследования группы авторов Манчестерского университета (Великобритания).

В многочисленных публикациях продемонстрировано, что повышение маммографической плотности ассоциируется с увеличением риска РМЖ в 3–6 раз, что существенно выше, чем воздействие многих других факторов [8, 10].

Так, по данным R.Santen, при отсутствии признаков повышенной маммографической плотности относительный риск (ОР) РМЖ не повышен; уже при плотности до 10% – ОР повышается до 1,2; в случаях маммографической плотности от 10 до 25% – ОР РМЖ увеличивается до 2,2; в диапазоне 25–50% – ОР 2,4; а при показателях 50–75% – ОР 3,4; более 75% – ОР достигает 5,3 [11].

При сочетании пролиферативной формы ФКБ с высокой маммографической плотностью в возрастных группах

35–74 лет риск РМЖ повышается дополнительно до 27,8% [12].

С другой стороны, согласно результатам исследований, именно при маммографической плотности более 25% риск развития пролиферативных форм ФКБ возрастает в 2 раза по сравнению с женщинами с маммографической плотностью менее 25%. При плотности ткани молочной железы более 75% ОР пролиферативной формы ФКБ без атипии составил 13,85, а пролиферативной ФКБ с атипией и/или карциномы in situ – 9,23 [13].

Как было указано выше, такой фактор риска РМЖ, как маммографическая плотность, является контролируемым, а проводимая патогенетическая терапия ФКБ может снизить уровень маммографической плотности и способствовать уменьшению значимости данного фактора риска.

«Мастопатия», «фиброзно-кистозная болезнь», «доброкачественная болезнь груди», «фиброаденоматоз», «дисгормональная гиперплазия молочных желез», «доброкачественная дисплазия молочных желез» – все данные термины являются синонимами доброкачественных (нераковых) заболеваний молочной железы.

Доброкачественная дисплазия молочной железы была описана впервые в конце XIX в. Эта группа заболеваний не является предраком или стадией развития онкологического процесса молочной железы [10].

Широкий спектр доброкачественных заболеваний молочной железы систематизирован Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (Женева, 1998).

Все они объединены в группу болезней молочной железы и кодируются N60–N64.

Исключены: болезни молочной железы, связанные с деторождением (O91–O92).

N60 Доброкачественная дисплазия молочной железы.

Включена: фиброзно-кистозная мастопатия.

N60.0 Солитарная киста молочной железы. Киста молочной железы.

N60.1 Диффузная кистозная мастопатия. Кистозная молочная железа.

Исключена: с пролиферацией эпителия (N60.3).

N60.2 Фиброаденоз молочной железы.

Исключена: фиброаденома молочной железы (D24).

N60.3 Фибросклероз молочной железы. Кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия.

N60.4 Эктазия протоков молочной железы.

N60.8 Другие доброкачественные дисплазии молочной железы.

N60.9 Доброкачественная дисплазия молочной железы неуточненная.

N61 Воспалительные болезни молочной железы.

Исключен: инфекционный мастит новорожденного (P39.0)

N62 Гипертрофия молочной железы.

N63 Образование в молочной железе неуточненное.

N64 Другие болезни молочной железы.

N64.0 Трещина и свищ соска.

N64.1 Жировой некроз молочной железы.

N64.2 Атрофия молочной железы.

N64.3 Галакторея, не связанная с деторождением.

N64.4 Мастодиния.

N64.5 Другие признаки и симптомы со стороны молочной железы.

N64.8 Другие уточненные болезни молочной железы.

N64.9 Болезнь молочной железы неуточненная [14].

Приказом Минздрава России от 12.11.2012 №572-н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» регламентирована работа врача акушера-гинеколога. Основными задачами первичной медико-санитарной помощи гинекологическим больным являются профилактика, раннее выявление и лечение наиболее распространенных гинекологических заболеваний. В рамках первичной медико-санитарной помощи осуществляются профилактические медицинские осмотры женщин, направленные на раннее выявление гинекологических заболеваний, патологии молочной железы. По результатам профилактиче-

ских осмотров формируются группы диспансерного наблюдения:

- Первая диспансерная группа – женщины с хроническими заболеваниями, доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами репродуктивной системы и молочной железы, фоновыми заболеваниями шейки матки.

- Вторая диспансерная группа – женщины с врожденными аномалиями развития и положения гениталий.

- Третья диспансерная группа – женщины с нарушениями функции репродуктивной системы (невываживание, бесплодие).

Медицинская помощь с целью выявления заболеваний молочной железы оказывается врачом акушером-гинекологом, прошедшим тематическое усовершенствование по патологии молочной железы. Женщины с выявленными кистозными и узловыми новообразованиями направляются в онкологический диспансер для верификации диагноза. После исключения злокачественного процесса пациентки с доброкачественными заболеваниями находятся под диспансерным наблюдением врача акушера-гинеколога, который оказывает медицинскую помощь по диагностике и лечению доброкачественных диффузных изменений молочной железы с учетом сопутствующей гинекологической патологии [15].

ФКБ включает в себя различные клинические симптомы, такие как масталгия, отек, появление диффузных и узловатых уплотнений ткани молочной железы, самопроизвольные выделения из соска. Эти симптомы могут присутствовать изолированно или сочетаться. Наиболее частым из перечисленных проявлений ФКБ является масталгия/мастодиния.

Боли молочной железы (масталгия или мастодиния) встречаются у 80% женщин в течение жизни [16–22] и являются вторым наиболее распространенным симптомом (после новообразований), заставляющим обратиться за медицинской помощью, даже в старших возрастных группах [21, 23–27]. Среди женщин с разными гинекологическими заболеваниями частота масталгии порой достигает 85% и более.

У больных с нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями патологическая перестройка ткани молочной железы выявляется в 97,8% случаев, что сопровождается симптомом масталгии.

Рост доброкачественной дисплазии молочной железы связан с изменением репродуктивной модели поведения, в частности таких значимых факторов, как возраст менархе, возраст наступления первой беременности, число родов и продолжительность грудного вскармливания [6].

Масталгия значительно снижает качество жизни и оказывает отрицательное влияние на все виды активности женщин. Страдает не только общее физическое состояние, но и социальная активность. Отрицательное влияние масталгии сказывается и в сексуальной сфере.

Этиология масталгии, вероятно, многофакторная и до конца остается не изученной. Несколько возможных причин анализировались в исследованиях, в частности для циклической масталгии как патогенетические механизмы – нарушение гипоталамического контроля, парадоксальная гормональная реакция на раздражители, патологическая чувствительность органа-мишени (молочной железы), изменение местных гормональных рецепторов и нарушение липидного обмена и метаболизма жирных кислот [16, 25, 26].

По данным академика Л.А.Ашрафьяна, одним из патогенетических факторов, который приводит к развитию доброкачественной дисплазии молочной железы, является нарушение нейрогуморальной связи с последующей активацией пролиферативных процессов в ткани молочной железы [16].

Именно дисбаланс половых гормонов, связанный с недостаточностью прогестерона, играет ведущую роль в патогенезе масталгии.

Молочная железа – своеобразный интракринный, гормонально зависимый орган, в котором есть все необходимые ферменты для локального синтеза и метаболизма стероидных гормонов [28].

Нормальное функционирование ткани молочной железы зависит от адекватного соотношения концентрации эстрадиола и прогестерона непосредственно в ней. Ведущая роль в возникновении ФКМ принадлежит именно относительной гиперэстрогении, возникающей вследствие недостатка продукции прогестерона. Дефицит прогестерона вызывает морфофункциональную перестройку, сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а избыточная пролиферация эпителия протоков приводит к увеличению альвеол и развитию кистозных полостей [29, 30].

Нарушение соотношения эстрогенов и прогестерона – самая частая причина дисгормональных заболеваний молочной железы, следствием чего являются дефицит прогестерона и относительная (позднее абсолютная) гиперэстрогения. В то же время причиной дисгормональных заболеваний молочных желез может стать изменение количества рецепторов стероидных гормонов и их средства эстрадиолу и прогестерону [29, 31, 32].

Гормональные препараты, в том числе менопаузальная гормональная терапия, комбинированная пероральная контрацепция и лекарственные средства, используемые для лечения бесплодия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессанты могут быть причиной развития масталгии. Психологические факторы также могут явиться одной из причин возникновения болевого синдрома молочной железы.

Исследования свидетельствуют о прямой взаимосвязи между масталгией и ФКБ. Нет убедительных научных доказательств того, что сокращение потребления кофеина оказывает заметное воздействие на масталгию, несмотря на распространенное мнение об обратном. Боли в молочной железе могут быть связаны с пальпируемыми диффузными уплотнениями, но степень узловых изменений в ткани молочной железы не коррелирует с выраженностью болевого синдрома [24].

В 25% случаев боль нециклического характера может быть связана с расширением протоков и преддктальным воспалением. Она локализуется, как правило, в области соска, носит постоянный и интенсивный характер [25, 33].

Боли в молочной железе часто ассоциируются с курением, однако патогенетическая связь в настоящее время не до конца изучена [34].

В случаях макроспастии (увеличение молочной железы в размере) масталгия чаще носит нециклический характер, именно такая боль может быть связана с остеохондрозом шейного отдела позвоночника, заболеваниями плечевого сустава [20, 21].

Виды боли в молочной железе можно разделить на 2 большие группы:

A. Связанные с заболеваниями молочной железы: те, которые по характеру болевого синдрома разделяются на циклические и ациклические.

B. Экстрамаммарные боли (т.е. не связанные с патологией молочной железы).

По распространенности выделяют диффузные, очаговые и точечные боли:

- диффузные боли, охватывающие более 25% молочной железы и аксиллярной области;
- очаговые – охватывающие менее 25% молочной железы и аксиллярной области;
- точечные – которые можно определить как область размером не более подушечки пальца.

Циклические формы масталгии составляют около 70% всех видов боли в молочной железе, они могут быть диффузными, односторонними или двусторонними, часто сопровождаются отеком, который ослабевает или исчезает с первыми днями менструального цикла [18, 21, 35–37]. Предъявляя жалобы на циклические боли, большинство пациенток не связывают их с предменструальным дисфорическим расстройством [38], предполагая, что это отдельно существующая проблема. Эта группа пациенток, как правило, третьей декады жизни. В исследовании было показано, что односторонние боли встречаются в 38% случаев и, как правило, в молочной железе с утолщенной паренхимой. У 61% пациенток при двустороннем характере боли

интенсивность в одной молочной железе может быть выше, чем в другой. Многие больные имели в анамнезе низкую физическую активность и очень короткий период грудного вскармливания, 87% женщин были повторнородящими [39]. Если масталгия связана с менструальным циклом и имеет циклический характер, то болевой синдром наиболее выражен в лютеиновой фазе. Однако никаких последовательных нарушений в базальном уровне гормонов в зависимости от дня менструального цикла в большинстве исследований выявлено не было.

До 20% больных с признаками циклической масталгии отмечают уменьшение выраженности и спонтанное разрешение болевого синдрома в течение 3 мес [18, 35]. Впрочем, не менее 60% случаев масталгии рецидивируют. Если циклические боли дебютируют в возрасте до 20 лет, то они, как правило, имеют более интенсивный и затяжной характер [36].

Женщины с циклической масталгией проходят более частые обследования (ультразвуковое исследование – УЗИ, маммографию и даже биопсию) и чаще обращаются к врачу с целью консультации [16, 18]. Остается необъяснимым факт, что эта группа гораздо чаще занимается самолечением.

Вероятность возникновения РМЖ у этой категории женщин в отсутствие других значимых факторов риска, ассоциированная лишь с масталгией, крайне низка.

На ациклические боли приходится до 25% случаев масталгии [36]. Чаще нециклический характер боли встречается на четвертом десятилетии жизни, хотя в 10–15% может беспокоить и женщин старше 50 лет [20]. Этот болевой синдром преимущественно связан с воспалительной природой. Характер болей в этих случаях очаговый и односторонний, место точно локализуется пациенткой и врачом, боли локализованы в субареолярной зоне, области соска или нижнем внутреннем квадранте молочной железы.

Нециклическая масталгия имеет тенденцию быть короче, чем циклическая, со спонтанным разрешением у 1/2 пациенток [20]. В большинстве случаев ациклическая масталгия не связана с гормональными факторами. Этот тип боли является показанием для дополнительного диагностического поиска, исключения доброкачественных или злокачественных опухолей [40]. При маммографическом исследовании выявляется эктазия протоков.

Мастит или абсцесс молочной железы может стать причиной очаговой боли, которая способна предшествовать уплотнению или сопровождаться им, а также гиперемией, гипертермией, а в некоторых случаях и лихорадкой.

Боль в груди может быть первым признаком болезни Мондора или тромбоза венозной системы торакоэпигастральной вены.

Нециклические боли в 10% случаев связаны с травмой, предыдущей операцией, особенно осложнившейся в послеоперационном периоде гематомами, присоединением инфекции, после реконструктивно-пластических операций, а в ряде случаев с выполненным доступом поперек линий Лангера.

Непродолжительная масталгия может сопровождать ранние сроки беременности и начало лактации, имеет спонтанное разрешение в большинстве случаев.

Нарушение иннервации в грудном отделе позвоночника от переднелатеральной и переднемедиальной ветвей межреберных нервов III–V грудных позвонков, раздражение в любом месте по ходу их ветвей может привести к боли в молочной железе или соске, что составляет 10–15% случаев.

Экстрамаммарные формы болевого синдрома включают в себя: синдром Титце (заболевание из группы хондропатий, сопровождающееся асептическим воспалением одного или нескольких верхних реберных хрящей в области их сочленения с грудиной, характеризующееся утолщением и болезненностью хрящевой части I, II, III или IV ребер); другие деформации опорно-двигательного аппарата, такие как деформации грудной мышцы, защемление межреберных нервов, фибромиозиты, фибромиалгия, боль в мышцах и перелом ребра, позвоночника (в шейном или грудном отделах); корешковый синдром; коронарная ишемия; болезни пищевода (такие как ахалазия, грыжа пище-

водного отверстия диафрагмы); болезнь легких (плеврит, легочная эмболия, туберкулез); патология желчного пузыря; язвенная болезнь; гастроэзофагеальный рефлюкс; опоясывающий лишай; серповидноклеточная анемия.

Несмотря на то что боль не является патогномоничным признаком РМЖ, некоторые исследования показали, что циклическая масталгия в перименопаузе может представлять самостоятельный фактор риска РМЖ и выступать его клиническим маркером [41, 42].

G.Plu-Bureau и соавт. [41] отметили увеличение ОР РМЖ до 2,1–3,6 и 5-кратное увеличение риска РМЖ у женщин с симптомами масталгии, сохраняющимися более 97 мес. В другом исследовании [42] сообщалось о 5-кратном увеличении риска РМЖ уже после 37 нед симптомной масталгии. Авторы предположили, что причина данного факта – в увеличении чувствительности ткани молочной железы к рецепторам эстрогенов. Однако другие исследователи считают, что именно болевой синдром является одной из причин обращаемости пациентов за медицинской помощью, что способствует более ранней диагностике [43] и общему увеличению выявленных случаев РМЖ [44, 45].

Некоторые исследования показали, что у женщин в перименопаузе с выраженной масталгией в течение длительного времени обычно отмечается высокая маммографическая плотность [19], которая выступает в настоящее время как значимый фактор риска РМЖ.

Масталгия как изолированный симптом РМЖ [46] встречается редко и только при глубоко расположенных опухолях и вовлечении в процесс грудной стенки. Инвазивный дольковый рак [47] и анапластические карциномы [48] непропорционально часто коррелируют с болевым синдромом по сравнению с другими видами РМЖ. Болевой синдром также описан в случаях аденоидно-кистозного РМЖ [49].

По данным ряда исследователей, до 69% женщин испытывают циклическую боль в молочной железе, особенно

выраженную в лютеиновую фазу менструального цикла, что значительно ухудшает качество их жизни [10].

Установлено, что у женщин, испытывающих циклические боли в молочной железе, ОР РМЖ – 5,31 (95% доверительный интервал 1,92–14,72) [46].

В 2015 г. проведен метаанализ, в который были отобраны 32 из 3409 исследований, опубликованных в период с 1972 по 2010 г. Анализ этих работ продемонстрировал пролиферативную морфологическую гетерогенность ФКБ. В исследованиях средний срок наблюдения составил 12,8 (3,3–20,6) года. Средний возраст выявления мастопатии при биопсии составил 46,1 года, РМЖ – 55,9 года. ОР РМЖ при непролиферативных формах ФКМ составил 1,17, в случаях пролиферативных форм мастопатии без признаков атипичии – 1,76, а при пролиферативных формах с клеточной атипичией – 3,93. Эти цифры означают, что пролиферативные формы мастопатии как без атипичии, так и с ней достоверно повышают риск РМЖ [50–52].

К основным методам обследования молочной железы относятся маммография (как основной метод скрининга и диагностики), УЗИ с использованием методики доплерографии, эластографии и магнитно-резонансная томография с контрастированием как дополнительный метод. Для интерпретации всех методик визуализации молочной железы рекомендована система BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [44, 53, 54].

Таким образом, ФКБ можно считать гетерогенным заболеванием, биологическим маркером гормонального дисбаланса на уровне организма и локального неблагополучия в ткани молочной железы как интракринального органа.

Парадоксально, но многие женщины с масталгией после исключения РМЖ не получают дальнейшего лечения [21, 25].

В исследовании «случай–контроль» не было выявлено значимых различий в заболеваемости РМЖ у женщин, направленных на маммографию по причине масталгии

(0,5%), по сравнению с пациентками, маммография которых произведена с целью скрининга (0,7%) [25].

Проспективное наблюдательное исследование 987 пациенток (1992–1996 гг., с 2-летним наблюдением) по L.Duijm [44] выявило повышение заболеваемости РМЖ у группы с масталгией на 0,8% по сравнению с контрольной группой. Проанализированы результаты диагностического поиска у женщин возрастного диапазона от 10 до 86 лет с болью в груди диффузного или локализованного характера. Были исключены пациентки с отягощенным наследственным фактором риска РМЖ или после реконструктивно-пластических операций. В исследовании описаны маммография как основной метод исследования, УЗИ по дополнительным показаниям или в случае повышенной маммографической плотности: 86,5% маммограмм – результат был отрицательным; 12,2% имели доброкачественную патологию; 0,8% – подозрительные находки; и лишь 0,4% – рак в симптоматической молочной железе.

Только в двух работах, проведенных в США, были оценены визуальные изменения ткани молочной железы у больных с очаговой болью. В ретроспективном исследовании, включившем 110 пациенток с масталгией (J.Leung и соавт. [55]), установлено что в 99% случаев болевой синдром носил характер очагового. Средний возраст пациенток – 41 год (диапазон от 23 до 77 лет), больше 1/2 больных моложе 40 лет. Фокус боли определяется как боль, которую можно локализовать в одной конкретной области. У 65% пациенток при маммографии были выявлены очаговые изменения, связанные с болевым синдромом. Авторы пришли к выводу, что маммографическое исследование – это значимый метод диагностики у женщин с очаговой болью молочной железы, в первую очередь для исключения онкологической патологии. Однако в данном исследовании приняли участие в основном молодые пациентки, без наследственного фактора риска РМЖ. Примерно 20% имели кисты или доброкачественные образования как причину очаговой боли.

В ретроспективном исследовании L.Tumyan и соавт. [56] 86 пациенткам с жалобами на очаговую боль без пальпируемых образований с целью диагностики также выполнялась маммография. В результате выявлено 4 случая РМЖ, что составило 4,6%: 2 (2,3%) опухоли диагностированы в области боли, а 2 явились случайной находкой в виде скопления микрокальцинатов в области, не связанной с болевым синдромом. Специфичность маммографического исследования в области очаговых болей была 100%.

Цифровой томосинтез молочных желез устраняет некоторые ограничения, возникшие при стандартном маммографическом исследовании, но в настоящее время имеет ограниченную доступность [57].

После уточнения характера заболевания молочной железы необходимо поставить вопрос о патогенетическом лечении.

Частота встречаемости, ухудшение качества жизни женщин, с одной стороны, а также патоморфологические изменения в ткани и отсутствие реальной первичной профилактики РМЖ в популяции – с другой позволяют считать эффективную коррекцию симптомов мастопатии важной задачей.

Для выбора адекватной тактики лечения принципиальными факторами принято считать:

- 1) жалобы;
- 2) наличие диффузных или узловых изменений в ткани молочной железы;
- 3) причины или комплекс факторов, повлекших возникновение заболевания;
- 4) вариант фиброзно-кистозной мастопатии;
- 5) при необходимости данные гистологической верификации диагноза [58–59].

В литературе на сегодняшний день можно встретить разные варианты лечения масталгии: нестероидные противовоспалительные препараты; агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и дофамина, препараты для стимуляции овуляции, прогестагены и комбинированные оральные контрацептивы; даназол – ингибитор продукции гонадотропных гормонов, который вызывает обратимое подавление

продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона гипофизом, имеет слабое андрогенное действие с анаболическим эффектом. Показанием для назначения являются доброкачественные новообразования молочной железы (фиброзно-кистозная мастопатия) и предменструальный синдром [58]. Тем не менее даназол имеет целый спектр побочных явлений со стороны эндокринной системы: аменорею, приливы, повышенное потоотделение, уменьшение размера молочных желез, изменения либидо, эмоциональную лабильность, нервозность, акне, увеличение секреции сальных желез, незначительный гирсутизм, отеки, увеличение массы тела, огрубение (низкий тембр) голоса, андрогенную алопецию и многие другие. Такой спектр возможных осложнений лечения ограничивает использование препарата в клинической практике.

Тамоксифен – антиэстрогенный препарат, широко применяемый для лечения РМЖ, в инструкции не содержит показания профилактики РМЖ и лечения ФКБ. Более того, он несет в себе риск развития рака и гиперплазии эндометрия, увеличивающийся в 6–7 раз.

Альтернативная медицина предлагает масло примулы вечерней и витамин Е.

Цель гормонального системного лечения ФКБ – овариальная супрессия, нормализация менструальной функции, что, в свою очередь, снижает риск появления и прогрессирования пролиферативных процессов в ткани молочной железы.

Один из современных гестагенов, показанием для назначения которого является мастодиния и диффузная фиброзно-кистозная мастопатия, – натуральный микронизированный прогестерон (1% гель) для местного применения. Он является абсолютным аналогом эндогенного прогестерона, вырабатываемого яичниками. Препарат оказывает местное действие при нанесении на кожу молочной железы, проявляющееся в коррекции относительной гиперэстрогении и нормализации локальных дисгормональных нарушений, с таргетной доставкой действующего вещества непосредственно в ткань молочной железы, не оказывая системного эффекта.

Понятие таргетной терапии, или молекулярно-таргетной (молекулярно-прицельной; от англ. target – цель, мишень) является одним из значительных и изучаемых направлений медикаментозного лечения. Исследования эффективности таргетной терапии проводятся в различных направлениях, например в антибактериальной, гормональной и иммунотерапии, лечении ряда злокачественных опухолей.

Концепция «мишени» была сформулирована в начале прошлого века немецким ученым Паулем Эрлихом (Paul Ehrlich) и изначально предназначалась для координации исследований, направленных на изобретение антибактериальных препаратов.

Мишенью может быть фермент или любая биологическая молекула, органелла, физиологическая особенность и т.д., присутствующая в патогенном микроорганизме и необходимая для жизнеспособности последнего, но при этом отсутствующая в организме пациента.

Лекарственные средства, обладающие способностью специфически ингибировать молекулы-мишени, должны характеризоваться исключительно широким терапевтическим индексом, демонстрировать высокую эффективность при минимуме побочных эффектов.

Только в конце XX в. благодаря бурному прогрессу молекулярной онкологии появилось новое поколение лекарственных средств – таргетных препаратов [60, 61].

Использование трансдермального 1% прогестерона в лечении мастодинии и диффузных форм фиброзно-кистозной мастопатии может рассматриваться как вариант таргетной терапии.

Циклический режим системного применения прогестерона в терапии мастодинии с 16 по 25-й день менструального цикла ведет к уменьшению кист и улучшению данных УЗИ молочной железы в 50% случаях [59, 62], тогда как назначение трансдермального прогестерона в непрерывном режиме длительностью не менее 3 мес приводило к значительному снижению количества и размеров кист до 61,8%

[59]. При диффузной фиброзной мастопатии с преобладанием железистого компонента после использования аппликаций геля Прожестожель® у 85% больных положительный эффект достигался на 2-е сутки, а через 4 месяца у всех пациенток с данной формой мастопатии наблюдался стойкий положительный эффект в виде исчезновения болей в молочной железе, преимущественно в возрастных группах 26–30 и 31–35 лет [65].

Механизм действия трансдермального прогестерона основан на повышении его концентрации непосредственно в ткани молочной железы. Антиэстрогенный эффект связан со снижением экспрессии рецепторов эстрогенов, а также уменьшением локального уровня активных эстрогенов посредством стимуляции продукции ферментов (17 β -гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы), окисляющих эстрадиол в менее активный эстрон, и затем, связывая последний, превращающих его в неактивный эстрона сульфат [59]. Прогестерон ограничивает пролиферативное действие эстрогенов в ткани молочной железы, предотвращает задержку жидкости и как следствие – развитие болевого синдрома (масталгии или мастодинии). Трансдермальный способ введения, создавая высокие концентрации прогестерона непосредственно в ткани молочной железы, позволяет воздействовать на состояние железистого эпителия и сосудистой сети, в результате чего снижается проницаемость капилляров, а следовательно, уменьшаются и исчезают симптомы масталгии. Локальное использование микроинформированного прогестерона, создавая высокую концентрацию препарата в зоне применения, не оказывает системного действия и позволяет избежать нежелательных побочных эффектов, достигая ткани молочной железы, не разрушаясь в печени.

Исследование сывороточной концентрации пролактина, эстрадиола и прогестерона при лечении Прожестожелем показало, что через час после нанесения препарата, когда наблюдается его максимальное всасывание в ткани, уровень гормонов в периферической крови практически не меняется. Абсорбция прогестерона при накожном применении составляет около 10% дозы. Накожные аппликации на область молочных желез позволяют, с одной стороны, уменьшить применяемую дозу препарата, а с другой – создать высокую концентрацию в зоне действия (в 10 раз выше, чем в системном кровотоке). Препарат вторично метаболизируется в печени с образованием конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами. Также в метаболизме участвует изофермент гена цитохрома P450 человека – CYP2C19, отвечающий за метаболизм лекарств и стероидов. Выводится препарат почками до 50–60%, с желчью – более 10%.

Положительный результат лечения мастодинии гелем Прожестожель® наблюдался в 92% случаев по результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [64].

У 88% пациенток после 6 мес лечения гелем Прожестожель® наблюдался полный регресс болевого синдрома; средняя продолжительность снижалась с 7,5 до 3,6 дня; а уже через 4 месяца в 4 раза реже выявлялись кисты молочной железы в исследовании, проведенном И.Ю.Коган и соавт. [64].

В клиническом исследовании 106 женщин в возрастных группах 20–55 лет эффективность геля Прожестожель® в лечении диффузной фиброзно-кистозной мастопатии с преобладанием фиброзного компонента отмечена у 75% больных. Стабильный эффект при данных формах ФКБ был достигнут в 90% случаев спустя 3 мес терапии. При диффузной форме мастопатии с преобладанием железистого компонента наиболее выраженный эффект лечения Прожестожелем был отмечен на 2-е сутки у 85% больных. Через 4 мес достигается стойкий положительный эффект в виде исчезновения болей в молочной железе и уменьшения плотности измененных тканей [65].

Антипролиферативное воздействие трансдермального прогестерона на ткань молочной железы развивается только при назначении с I фазы менструального цикла в непрерывном режиме применения [66].

Прожестожель® снижает маммографическую плотность, улучшает состояние ткани молочной железы и вызывает регрессию кист по данным УЗИ [10].

В многочисленных проведенных исследованиях, в том числе и при участии российских центров, доказаны высокая эффективность и безопасность микроинформированного прогестерона для местного применения, что создает оптимальную концентрацию действующего вещества в очаге заболевания и исключает системный эффект.

Таким образом, применение трансдермального микроинформированного прогестерона рассматривается в настоящее время как метод таргетной терапии мастодинии и диффузных форм ФКБ 1-й линии. Оказывая местное воздействие, значительно уменьшая болевой синдром, прогестерон улучшает качество физического и психического здоровья у всех наблюдаемых пациенток с диффузными формами ФКБ, выполняя еще одну важную задачу медицины – улучшение качества жизни больных. Проведение монотерапии гелем Прожестожель® в непрерывном режиме в течение 3 мес демонстрирует антипролиферативный эффект в ткани молочной железы, приводя к снижению таких проявлений фиброзно-кистозной мастопатии, как циклическая масталгия, повышенная маммографическая плотность, кистозные изменения.

Литература/References

1. Каприн АД, Сталинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена. Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017; с. 250. / Kaprin AD, Stalinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A.Gertsena. Filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii, 2017; s. 250. [in Russian]
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: 359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210
3. Рожкова НИ, Меских ЕВ, Бурдина ЛМ, и др. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 2: 48–54. / Rozbkova NI, Meskih EV, Burdina LM, i dr. Lekarstvennaia patogeneticheskaia korrektsiia dobrokachestvennykh zabolovaniy molochnoi zhelezy. *Opukholi zhenzskoi reproduktivnoi sistemy*. 2008; 2: 48–54. [in Russian]
4. NCCN – Evidence-Based Cancer Guidelines. <https://www.nccn.org/>
5. Senkus E, Kyriakides S, Obno S et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clin Pract Guidelins Ann Oncol 2015; 26 (5): 8–30. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>.
6. WHO, corp-author. Breast cancer: Prevention and control. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>
7. Васильев ДА, Зайцев АН, Берштейн ЛМ. Маммографическая плотность молочных желез и определяющие ее факторы в свете повышенного онкологического риска. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011; 3: 15–22. DOI: 10.17650/1994-4098-2011-0-3-15-22. / Vasil'ev DA, Zaitsev AN, Bershtein LM. Mammograficheskaia plotnost' molochnykh zhelez i opredel'aiuschie ee faktory v svete povyshennogo onkologicheskogo riska. *Opukholi zhenzskoi reproduktivnoi sistemy*. 2011; 3: 15–22. DOI: 10.17650/1994-4098-2011-0-3-15-22. [in Russian]
8. Pettersson A, Graff RE, Ursin G et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 (5); pii: dju078.
9. Li T, Sun L, Miller N et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005; 14 (2): 343–9.
10. Беспалов ВГ, Травина МЛ. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 11 (4): 58–70. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-58-70. / Bespalov VG, Travina ML. Fibrozno-kistoznaia bolezn' i risk raka molochnoi zhelezy (obzor literatury). *Opukholi zhenzskoi reproduktivnoi sistemy*. 2015; 11 (4): 58–70. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-58-70. [in Russian]
11. Santen RJ. Benign Breast Disease in Women. *Source Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000–2017.*
12. Tice JA, Miglioretti DL, Li CS et al. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33 (28): 3137–43.

13. Boyd NF, Jensen HM, Cooke G et al. Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease. *Reference Pathologists of the Canadian National Breast Screening Study. Eur J Cancer Prev* 2000; 9 (1): 15–24.
14. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр). Всемирная организация здравоохранения. М., 1998. / *Mezhdunarodnaia statisticheskaia klassifikatsiia boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em (10-i peresmotr). Vsemirnaia organizatsiia zdruvookbraniia. M., 1998. [in Russian]*
15. Приказ №572-н от 12.11.2012. М., 2014; с. 18–9. / *Prikaz №572-n ot 12.11.2012. M., 2014; s. 18–9. [in Russian]*
16. Ader DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (1): 126–32.
17. Goodwin PJ, Miller A, Del Giudice ME, Ritchie K. Breast health and associated premenstrual symptoms in women with severe cyclic mastopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 (5): 998–1005.
18. Griffith CD, Dowle CS, Hinton CP, Blamey RW. The breast pain clinic: a rational approach to classification and treatment of breast pain. *Postgrad Med J* 1987; 63 (741): 547–9.
19. Leinster SJ, Whitehouse GH, Walsh PV. Cyclical mastalgia: clinical and mammographic observations in a screened population. *Br J Surg* 1987; 74 (3): 220–2.
20. Maddox PR, Harrison BJ, Mansel RE, Hughes LE. Non-cyclical mastalgia: an improved classification and treatment. *Br J Surg* 1989; 76 (9): 901–4.
21. Mansel RE. ABC of breast diseases. Breast pain. *BMJ* 1994; 309 (6958): 866–8.
22. Olawafeye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med* 2005; 50 (12): 933–9.
23. Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med* 1999; 130 (8): 651–7.
24. Fentiman IS, Hamed H. Assessment of breast problems. *Int J Clin Pract* 2001; 55 (7): 458–60.
25. Preece PE, Mansel RE, Bolton PM et al. Clinical syndromes of mastalgia. *Lancet* 1976; 2 (7987): 670–3.
26. Vaidyanathan L, Barnard K, Elnicki DM. Benign breast disease: when to treat, when to reassure, when to refer. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 (5): 425–32.
27. Ашрафян ЛА, Бабаева НА, Антонова ИБ и др. Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции. Опухоль женской репродуктивной системы. 2015; 11 (3): 22–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29. / *Asbrafian LA, Babaeva NA, Antonova IB. i dr. Uroven' balansa estrogennykh metabolitov pri rake molochnoi zhelezy i puti ego korrektsii. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2015; 11 (3): 22–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29. [in Russian]*
28. Сметник ВП, Коновалова ВН. Молочная железа как своеобразный интракраниальный орган. *Вестн. репродуктивного здоровья. 2009; 1: 39–44. / Smetnik VP, Konovalova VN. Molochnaia zheleza kak svoeobraznyi intrakraniálny organ. Vestn. reproduktivnogo zdorov'ia. 2009; 1: 39–44. [in Russian]*
29. Коган ИЮ, Мясникова МО. Диагностика и лечение мастопатии. СПб, 2010. / *Kogan Iu., Miasnikova MO. Diagnostika i lechenie mastopatii. SPb, 2010. [in Russian]*
30. Mansel RE, Webster DJ, Sweetland HM. Breast pain and nodularity. In: *Benign disorders and diseases of the breast. Elsevier* 2009; p. 107–39.
31. Бурдина ЛМ. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез. *Терапевт. архив. 1998; 10 (70): 37–41. / Burdina LM. Diagnostika i lechenie dobrokachestvennykh patologicheskikh izmenenii molochnykh zhelez. Terapevt. arkhiv. 1998; 10 (70): 37–41. [in Russian]*
32. Бурдина ЛМ. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодинозом. *Лечащий врач. 1999; 8: 13–6. / Burdina LM. Lechenie zaboolevanii molochnykh zhelez i soputstvuiushchikh narushenii menstrual'noi funktsii mastodinonom. Lechaschiy vrach. 1999; 8: 13–6. [in Russian]*
33. Klimberg SV. Etiology and management of breast pain. In: Bland KI, Copeland EM, eds. *The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009; p. 87–96, 123–8.*
34. Kullberg C, Selander J, Albin M. Female white-collar workers remain at higher risk of breast cancer after adjustments for individual risk factors related to reproduction and lifestyle. *Occup Environ Med* 2017; 4 pii: oemed-2016-104043. DOI: 10.1136/oemed-2016-104043.
35. Davies EL, Gateley CA, Miers M, Mansel RE. The long-term course of mastalgia. *JR Soc Med* 1998; 91 (9): 462–4.
36. Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE et al. Natural history of breast pain. *Lancet* 1983; 2 (8351): 672–4.
37. Onstad M, Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40 (3): 459–73.
38. Ader DN, Shriver CD, Browne MW. Cyclical mastalgia: premenstrual syndrome or recurrent pain disorder? *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1999; 20 (4): 198–202.
39. Wetzig NR. Mastalgia: a 3 year Australian study. *Aust N Z J Surg* 1994; 64 (5): 329–31.
40. Morrow M. Management of common breast disorders: breast pain. In: Harris JR, ed. *Breast diseases. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1991; p. 63–71.*
41. Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (6): 1229–31.
42. Smallwood JA, Kye DA, Taylor I. Mastalgia; is this commonly associated with operable breast cancer? *Ann R Coll Surg Engl* 1986; 68 (5): 262–3.
43. Khan SA, Apkarian AV. Mastalgia and breast cancer: a protective association? *Cancer Detect Prev* 2002; 26 (3): 192–6.
44. Duijijm LE, Guit GL, Hendriks JH et al. Value of breast imaging in women with painful breasts: observational follow up study. *BMJ* 1998; 317 (7171): 1492–5.
45. Fariselli G, Lepera P, Viganotti G et al. Localized mastalgia as presenting symptom in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14 (3): 213–5.
46. Philip J, Wijesinghe DP, Harris WG, Rustage JH. Importance of mastalgia in operable breast cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285 (6334): 58.
47. Preece PE, Baum M, Mansel RE et al. Importance of mastalgia in operable breast cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284 (6325): 1299–300.
48. Chiedoze LC, Guirguis MN. Mastalgia and breast tumour in Nigerian women. *West Afr J Med* 1990; 9 (1): 54–8.
49. McClenathan JH, de la Roza G. Adenoid cystic breast cancer. *Am J Surg* 2002; 183 (6): 646–9.
50. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta analysis. *Breast Cancer Res Treatment* 2015; 149 (3): 569–75. DOI: 10.1007/s10549-014-3254-6.
51. Saenz RB. Evaluation of common breast problems in family practice. *Am Fam Physician* 2000; 61 (8): 2327–8.
52. Dobrosavljevic A, Rakic S, Nikoli B et al. Diagnostic value of breast ultrasound in mammography BI-RADS 0 and clinically indeterminate or suspicious of malignancy breast lesions. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73 (3): 239–45. PMID: 27295907.
53. American College of Radiology. ACR Practice Guideline for the Performance of Screening and Diagnostic Mammography. 2013; http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Screening_Mammography.pdf.
54. Silvera S, Rohan T. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence. *Breast Cancer Res Treatment* 2008; 110 (3): 397–409.
55. Leung JW, Kornguth PJ, Gotway MB. Utility of targeted sonography in the evaluation of focal breast pain. *J Ultrasound Med* 2002; 21 (5): 521–6; quiz 528–9.
56. Tumyan L, Hoyt AC, Bassett LW. Negative predictive value of sonography and mammography in patients with focal breast pain. *Breast J* 2005; 11 (5): 333–7.
57. Brandt KR, Craig DA, Hoskins TL et al. Can digital breast tomosynthesis replace conventional diagnostic mammography views for screening recalls without calcifications? A comparison study in a simulated clinical setting. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200 (2): 291–8.
58. Высоцкая ИВ, Летьгин ВП, Ким ЕА, Левкина НВ. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. Опухоль женской репродуктивной системы. 2014; 2: 45–52. / *Vysotskaia IV, Letygin VP, Kim EA, Levkina NV. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennoi korrektsii diffuznoi disgormonal'noi displazii molochnykh zhelez. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2014; 2: 45–52. [in Russian]*
59. Доброкачественные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. Обзор исследований, клинические реко-

- мендации. Информационный бюллетень. Под ред. Е.Н. Андреевой, Н.И. Рожковой, Д.А. Соколовой. М.: StatusPraesens, 2016. / Dobrokachestvennye displazii molochnykh zbelez: patogeneticheskii vektor lecheniia. Obzor issledovaniia, klinicheskie rekomendatsii. Informat-sionnyi biulleten'. Pod red. E.N. Andreevoi, N.I. Rozbkovoi, D.A. Sokolovoi. M.: StatusPraesens, 2016. [in Russian]
60. Имянитов Е.Н. Обице представления о таргетной терапии. Практическая онкология. 2010. 11 (3); 123–30. / Imianitov E.N. Obsbchie predstavleniia o targetnoi terapii. Prakticheskaia onkologiya. 2010. 11 (3); 123–30. [in Russian]
61. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 473–80.
62. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Черенков В.Г. и др. Клинические рекомендации РООМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. М., 2015. / Vysotskaia IV, Letagin VP, Cberenkou V.G. i dr. Klinicheskie rekomendatsii ROOM po profilaktike RMZh, differentsial'noi diagnostike, lecheniiu predopukbolevykh i dobrokacbestvennykh zabolevanii molochnykh zbelez. M., 2015. [in Russian]
63. Pasqualini JR. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas* 2003; 46 (Suppl. 1): S45–54.
64. Козан И.Ю., Мусина Е.В. Местное применение микронизированного прогестерона у больных репродуктивного возраста с мастопатией. *Акуш. и гинекол.* 2012; 2: 102–6. / Kogan Iu., Musina E.V. Mestnoe primeneniie mikronizirovannogo progesterona u bol'nykh reproduktivnogo vozrasta s mastopatiei. *Akush. i ginekol.* 2012; 2: 102–6. [in Russian]
65. Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение прожестожеля при диффузных формах мастопатии. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2012; 1: 57–60. / Meskikh E.V., Rozbkova NI. Primeneniie prozbestozbelia pri diffuznykh formakh mastopatii. *Opukholi zbenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2012; 1: 57–60. [in Russian]
66. Пашиов А.И., Корнев С.В. Доброкачественная дисплазия молочной железы в практике акушера-гинеколога. Калининград, 2015. / Pashov AI, Korenev SV. Dobrokacbestvennaia displaziia molochnoi zbelezy v praktike akusbera-ginekologa. Kaliningrad, 2015. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Протасова Анна Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова», ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: protasova1966@yandex.ru

Вандеева Екатерина Николаевна – аспирантка ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова»