

Фіброзно-кістозні зміни молочних залоз: трактування діагнозу, питання діагностики і лікування (Огляд літератури)

В. Ф. Завізіон

Дніпровський державний медичний університет

В україномовній медичній літературі коректної інформації стосовно доброякісних змін молочних залоз дуже мало, публікації датуються здебільшого восьмидесятими роками минулого століття – початком поточного. Ця стаття є оглядом сучасних наукових вітчизняних та зарубіжних джерел, які присвячені проблемі доброякісних змін молочних залоз та рекомендацій щодо їхнього лікування, які ґрунтуються на доказовій базі. У статті проведено аналіз 40 публікацій, здебільшого іноземних науковців.

Поширеність непухлинних змін молочних залоз, що у більшості випадків в Україні трактуються як «мастопатія», потребують перегляд концепції щодо проблеми. Непухлинні зміни у молочних залозах найчастіше представлені різними варіантами так званої аберації нормального розвитку та інволюції, що не є патологічними, але, за деякими ознаками, є такими, що наближені до патології, проте розглядаються як варіант норми. Діагноз має бути змінений на уточнений варіант аберації.

У статті піднято питання стосовно складності відмежування норми і патології, розглянуті основні позиції діагностики та лікування фіброзно-кістозних змін молочних залоз, гінекологічних захворювань, які супроводжуються цією патологією, генетичних передумов. Також наведені детальні характеристики основних компонентів фітопрепаратів, що застосовують для лікування гіперплазії молочних залоз.

Зміна трактування терміну «фіброзно-кістозна мастопатія» на термін «фіброзно-кістозні зміни» сприяє перегляду поглядів щодо необхідності лікувальних заходів, оскільки діагноз «мастопатія» автоматично спонукає до проведення терапії, у той час як термін «зміни» вказує перш за все на необхідність привернення уваги до проблеми, корекцію стилю життя, харчування тощо, динамічного нагляду і лише за діагностування фіброзно-кістозної хвороби – вирішення питання щодо лікування.

Ключові слова: *фіброзно-кістозні зміни молочних залоз, діагностика, лікування, фітотерапія.*

Fibrocystic changes of the mammary glands: interpretation of the diagnosis, issues of diagnosis and treatment (Literature review)

V. F. Zavizion

In the Ukrainian-language medical literature there is very little correct information about benign changes in the mammary glands, publications mostly date from the eighties of the last century – the beginning of the current one. This article is a review of modern scientific domestic and foreign sources, which are devoted to the problem of benign changes of the mammary glands and recommendations for their treatment, which are based on the evidence base. The article analyzes 40 publications, mostly by foreign scientists.

The prevalence of non-neoplastic changes in the mammary glands, which in most cases in Ukraine are interpreted as “mastopathy”, require a revision of the concept of the problem. Non-neoplastic changes in the mammary glands are most often represented by different variants of the so-called aberration of normal development and involution, which are not pathological, but, according to some signs, are those that are close to pathology, but are considered as a variant of the norm. The diagnosis should be changed to a specified variant of the aberration.

The article raises problems about the difficulty of distinguishing between normal and pathological condition, considers the main positions of diagnosis and treatment of fibrocystic changes of the mammary glands, gynecological diseases that are accompanied by this pathology, and genetic prerequisites. Detailed characteristics of the main components of herbal preparations used for the treatment of mammary gland hyperplasia are also presented.

Changing the interpretation of the term “fibrocystic mastopathy” to the term “fibro-cystic changes” helps to revise views on the need for therapeutic measures, since the diagnosis “mastopathy” automatically prompts therapy, while the term “changes” primarily indicates the need drawing attention to the problem, correction of lifestyle, nutrition, etc., dynamic supervision and only for diagnosing fibrocystic disease – resolving the issue of treatment.

Keywords: *fibrocystic changes of mammary glands, diagnosis, treatment, phytotherapy.*

Мастопатія – чи не найпоширеніший діагноз, який встановлюють лікарі після обстеження жіночих грудей як за звернення у разі наявності якихось симптомів з боку молочної залози, так і під час скринінгового або профілактичного обстеження, навіть за відсутності симптомів. Характерним є факт, що достатньо

наявності у жінки якихось мінімальних скарг або знахідок під час променевого дослідження, щоб такий діагноз був встановлений більшістю українських лікарів.

За даними А. М. Громової та співавторів, дифузні доброякісні процеси у молочних залозах виявляють у 77,9% обстежених жінок, вузлові – у 8%, кісти – у 5,6%,

фіброаденоми – у 3,7%, новоутворення – у 4,4% [1]. Б. І. Мельник наводить аналогічну статистику, зазначаючи, що у світі на мастопатії страждають від 70 до 80% жінок у віці 30 – 45 років [2]. Закономірно виникають запитання: чи справді близько 80% жінок мають патологію молочних залоз та чи не слід переглянути варіанти норми змін молочних залоз?

Разом з цим в україномовній медичній літературі коректної інформації щодо доброякісних змін молочних залоз дуже мало. Доступні публікації датуються здебільшого восьмидесятими – дев'яностими роками минулого століття або початком поточного. Ґрунтовних джерел, які б висвітлили сучасні погляди на проблему, одиниці.

Метою огляду було ознайомлення з даними вітчизняних та зарубіжних джерел, присвячених проблемі доброякісних змін молочних залоз, рекомендацій щодо лікування, заснованих на доказовій базі.

Проведені літературний пошук та аналіз публікацій у Національній бібліотеці ім. В. І. Вернадського, електронній базі даних медичних і біологічних публікацій PubMed, інших авторитетних медичних літературних базах через пошукову систему Google. Для ознайомлення та аналізу вибрано 44 літературних джерела, що стосуються доброякісних змін молочних залоз та етіологічно споріднених з ними станів.

За запитом «мастопатія у жінок, наукові публікації» пошук у Національній бібліотеці України ім. В. І. Вернадського знаходить 12 публікацій за 2014–2022 рр., які присвячені розробленню та технології фітотерапевтичних засобів для лікування мастопатії. Жодна з них не висвітлює біологічної та медичної суті проблеми.

За запитом «фіброзно-кістозна мастопатія», «дисгормональна гіперплазія молочних залоз», «фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз» у Google з 11 600 виявлено лише поодинокі українські наукові публікації, що стосуються лікування мастопатії [3], та й вони опубліковані більше ніж 5 років тому. Решта посилань мають рекламний характер.

Серед англomовного контенту за запитом «fibrocystic mastopathy», «fibrocystic breast disease» кількість результатів становить 389 000. Разом з тим не так вже й багато з них мають у тексті якраз зазначене формулювання. Натомість найбільш вживаними є терміни «fibrocystic breast», «fibrocystic breast changes», «fibrocystic changes in the breast».

Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз є найпоширенішим доброякісним типом захворювання молочних залоз, в основі якого лежать певні гормональні фактори [4].

Міжнародна статистична класифікація хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду, відома як МКХ-10, останнє оновлення якої відбулося у 2014 р., за кодами N60–N64 включає низку діагнозів, серед яких поняттю фіброзно-кістозної хвороби найбільше відповідають стани та хвороби за кодом N60 – доброякісна дисплазія молочної залози [5]:

N60.0 Солітарна кіста молочної залози

Кіста молочної залози

N60.1 Дифузна кістозна мастопатія

Кістозна молочна залоза

Виключено: з проліферацією епітелію (N60.3)

N60.2 Фіброаденоз молочної залози

Виключено: фіброаденома молочної залози (D24)

N60.3 Фібросклероз молочної залози

Кістозна мастопатія з проліферацією епітелію

N60.4 Ектазія протоків молочної залози

N60.8 Інші доброякісні дисплазії молочної залози

N60.9 Доброякісна дисплазія молочної залози, не уточнена.

То що ж таке мастопатія і що відрізняє її від фіброзно-кістозних змін молочних залоз? У 1984 р. Всесвітня організація охорони здоров'я дала визначення мастопатії як «фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз, яка характеризується порушенням співвідношення епітеліального і сполучно-тканинного компонентів, широким спектром проліферативних і регресивних змін тканин молочної залози». Уже через 3 роки American Cancer Society зауважила, що зміни грудей, які коливаються залежно від менструального циклу і мають канатну текстуру та характерні для фіброзно-кістозної хвороби, є варіантом норми та запропонувала назвати їх абераціями нормального розвитку та інволюції молочних залоз (англ.: Aberrations in the Normal Development and Involution of the breast – ANDI) [6].

Концепція ANDI визнає, що існує спектр для більшості станів, який поширюється від норми до легкої аномалії – аберації та дозволяє точно визначити проблему окремої пацієнтки з погляду патогенезу, гістології та клінічних наслідків [7]. Так, класифікація аберацій нормального розвитку і інволюції молочних залоз включає:

- 1) порушення розвитку (полімастія та політелія, додаткова пахвова тканина молочної залози, вроджена втягнутість сосків, макромастія, фіброаденома, філоїдна пухлина, підліткова гіпертрофія),
- 2) порушення циклічної зміни (масталгія і вузлуватість),
- 3) порушення інволюції (фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз /фіброзно-кістозна зміна /хронічний кістозний мастит /дисфазія молочної залози).

Останні включають різноманітні зміни у залозистій і стромальній тканині у відповідь на рівні естрогену та прогестерону і часто проявляються циклічним болем у грудях (масталгія), утворенням кіст, фіброзу, склерозивного аденозу та розширенням протоків [7].

Такий погляд на проблему докорінно змінює концепцію ставлення до неї. Термін «мастопатія» означає, що існує патологічна проблема (хвороба) молочної залози. Звісно, не всі хвороби необхідно лікувати – деякі з них, що не піддаються результативному лікуванню, принаймні, контролюються лікарськими засобами. Тому вже сам по собі діагноз «мастопатія» спонукає лікаря призначити лікування. Зовсім до іншого рішення спонукає діагноз «аберації нормального розвитку та інволюції молочних залоз», оскільки вже у самому терміні закладено варіант норми, а норму лікувати не потрібно.

З іншого погляду, та сама фіброзно-кістозна хвороба є одним з варіантів аберації (незначним відхиленням від норми). А якщо жінка має відповідні скарги? Якщо її турбує біль, прояви передменструального синдрому тощо? Чи значить це, що лікування призначати не потрібно? Певно, що ні. Питання щодо призначення лікування повинне вирішуватися індивідуально залежно від багатьох факторів.

Перш ніж обговорювати можливості лікувальної тактики, слід розібратися, де ж та межа, коли можна з упевненістю говорити про патологічні зміни (фіброзно-кістозну хворобу) чи фіброзно-кістозні зміни (аберацію нормального розвитку і інволюції).

Перш за все слід чітко розмежувати вузлові та дифузні зміни. Вузлові зміни потребують диференціальної діагностики зі злоякісними пухлинами навіть тоді, коли у клініциста відсутні будь-які підозри щодо злоякісного характеру утворення. Найпоширенішою тактикою забору зразків для гістологічного дослідження змін молочних залоз є трепанобіопсія, яка дає можливість отримати репрезентативний тканинний матеріал для гістологічного та імуногістохімічного (за потреби) досліджень [8]. Цей метод є найкращим для діагностики щільних утворень (фіброаденома, склерозивний аденоз, рак тощо).

Натомість при кістозних змінах наведений вище метод іноді буває взагалі недоцільним, а кращим варіантом вибору є тонкоголова пункційна аспіраційна біопсія, яка дозволяє адекватно отримати матеріал для цитологічного дослідження та одночасно евакуювати кістозний вміст, що, своєю чергою, виконує важливу дренажну функцію під час лікування [9]. Аспірація кіст зазвичай необхідна лише у тих випадках, коли утворення не відповідає всім критеріям простої кісти або якщо кіста болюча. При великих кістах протягом найближчих 6 міс може знадобитися повторна пункційна процедура [10].

Цитологічне дослідження виділень із сосків має обмежену інформативність [4]. При невеликих щільних утвореннях тонкоголова аспіраційна пункційна біопсія теж може бути успішно застосована і дає можливість морфологічно підтвердити наявність таких утворень, як фіброаденоми та листовидні (філоїдні) пухлини. Однак для діагностики останніх доцільніше все таки застосовувати трепанобіопсію, оскільки цитологічно неможливо оцінити такі морфологічні критерії, як стромальна клітинність і атипія, розростання стромы, мітози і краї пухлини [11]. Фіброаденоми молочних залоз також можуть бути верифіковані шляхом їхнього хірургічного видалення.

На практиці часто спостерігаються випадки, коли жінка має тривалий анамнез вузлових змін у молочних залозах без динаміки або з мінімальними, зареєстрованими променевими методами дослідження, змінами протягом декількох років. У таких випадках інвазивні методи підтвердження доцільно застосовувати лише за підозри на злоякісну трансформацію. Періодичність променевих обстежень (ультразвукова діагностика, мамографія) визначають індивідуально з урахуванням факторів ризику (рентгенологічна щільність, мультифокальність вогнищевих уражень, носійство мутацій генів BRCA1 та BRCA2 (від англ.: breast cancer 1 та 2) тощо) [10].

Неможливо, однак, чітко встановити межу між нормальним, хоч і наближеним до патологічного, станом молочної залози і патологічним. Чи не єдиним критерієм, що дозволяє розглядати фіброзно-кістозні зміни як фіброзно-кістозну хворобу, є наявність проліферативних змін.

Непроліферативні зміни (перидуктальний фіброз, несклерозивний аденоз, кісти, кальцифікація епітелію, легка гіперплазія епітелію, папілярні апокринні зміни) не пов'язані з неочікуваним ростом клітин. Непроліферативні ураження є найпоширенішою знахідкою при скри-

нінгових біопсіях раку молочної залози, їх виявляють у 70% випадків.

Проліферативні зміни включають такі фактори, як внутрішньопроотокова гіперплазія, склерозивний аденоз, радіальні рубці та папіломи. Ураження проліферативного типу мають в 1,3–1,9 раза підвищений ризик розвитку злоякісної пухлини обох молочних залоз [4]. Проліферативні зміни, пов'язані з 2% поширеністю клітин Ki-67, мають удвічі вищу частоту розвитку раку молочної залози [8].

Незважаючи на величезну кількість пацієнок, що потребують призначень у зв'язку з тими чи іншими проявами доброякісних процесів у молочних залозах, питання медикаментозного лікування таких станів залишається не вирішеним.

Єдиним керівництвом стосовно лікування гіперплазії молочних залоз (замість терміну «аберації нормального розвитку і інволюції» часто застосовують «фіброзно-кістозні зміни молочних залоз», «фіброзно-кістозні молочні залози», «гіперплазія молочних залоз») на сьогодні залишаються Клінічні практичні рекомендації щодо діагностики та лікування гіперплазії молочних залоз Китайського товариства хірургії молочної залози (CSBrS) 2021 р. [12].

За прийняття цих рекомендацій голосувало 85 членів комісії, провідних фахівців, що спеціалізуються на захворюваннях молочних залоз, більшість з яких (71 член комісії) становили хірурги, по чотири онкологи і рентгенологи та по два патологи, променевих терапевти та епідеміологи. Комісія підтверджує, що на сьогодні не існує стандартизованих науково підтверджених підходів до діагностики та лікування гіперплазії молочних залоз.

Комісія погодила термін «гіперплазія молочних залоз» як тип незапального та непухлинного ураження молочної залози, що є структурним розладом молочних залоз, пов'язаним із гіперплазією паренхіми та стромы молочної залози із субінволюцією різного ступеня. Це, по суті, відповідає поняттю аберації нормального розвитку та інволюції.

Члени комісії виділяють три принципи лікування, що мають доказову базу:

- регулярний моніторинг (рівень доказовості I),
- немедичне лікування, наприклад, психологічне консультування та консультування щодо змін у дієті та способі життя (рівень доказовості I),
- симптоматичне лікування (рівень доказовості II).

Думка експертів щодо користі чи ефективності терапевтичних засобів далека від одностайності.

Основними рекомендаціями щодо лікування гіперплазії молочних залоз вважають регулярний моніторинг та немедикаментозні засоби на кшталт психологічного консультування та змін стилю життя.

За незначного та помірного болю у молочних залозах рекомендується обмежитися психологічним консультуванням, корекцією способу життя. Здоровий спосіб життя визначається National Comprehensive Cancer Network і рекомендується для зниження ризику раку молочної залози для всіх жінок та включає обмежене споживання алкоголю, інтенсивну фізичну активність, підтримку нормальної маси тіла і грудне вигодовування [13]. Лише за сильного болю призначають лікарські засоби.

Медикаментозне лікування передбачає застосування даназолу, бромокриптину та тамоксифену [10, 12]. Утім,

як зазначає CSBrS, ці препарати ефективні проти болю у грудях, але доказів щодо усунення ними патогістологічних змін тканини молочних залоз не існує [12]. Незважаючи на високу популярність народної медицини у Китаї, комісія все ж відзначила, що не існує доказової бази стосовно ефективності такої тактики, тому у керівництві не зазначені рекомендації щодо застосування практик народної медицини.

Вибір симптоматичного лікування залежить від наявності тих чи інших симптомів. Так, при простих кістах молочних залоз аспірація кістозного вмісту, з одного боку, є симптоматичною лікувальною процедурою, що у неускладнених випадках часто дозволяє отримати стійкий лікувальний ефект, з іншого, особливо у разі наявності папіломатозних чи якихось інших пристіночних змін у кісті, є диференціально-діагностичною процедурою, що дозволяє у більшості випадків уточнити характер цих змін та виключити або підтвердити пухлинний генез ураження [14].

Найпоширенішим симптомокомплексом при фіброзно-кістозних змінах молочних залоз є передменструальний синдром (ПМС), який може бути зумовлений також генетичними факторами, зокрема поліморфізмом гена-рецептора естрогену ESR1 або гена-рецептора прогестерону T1T2 [15, 16]. Ті чи інші його прояви зазвичай спостерігаються у 20–40% жінок віком понад 20 років та продовжуються протягом усього репродуктивного періоду життя [17].

Українські рекомендації лікування ПМС співпадають з клінічними практичними рекомендаціями стосовно діагностики та лікування гіперплазії молочних залоз CSBrS: надання рекомендацій щодо ведення здорового способу життя, регулярних фізичних навантажень та раціонального харчування; застосування когнітивно-поведінкової терапії; призначення емпіричного лікування: вітаміни та лікарські засоби, що застосовуються у гінекології; негормональне лікування тощо.

Найбільш вагомими докази ефективності емпіричної терапії ПМС існують для застосування токоферолу (вітаміну E) [18,19], екстракту плодів прутняку звичайного (*Agni casti fructus*) [17, 20].

Ефективність застосування токоферолу при лікуванні фіброзно-кістозних змін молочних залоз у клінічних дослідженнях не підтверджена, проте японські вчені стверджують, що γ -карбокситетрагідроксисхроман (одна з восьми природних форм вітаміну E – токоферолу) сприяє збільшенню екскреції натрію із сечею і таким чином зменшує набряки, полегшуючи симптоми ПМС [21].

У цьому засліпленому клінічному дослідженні брали участь 51 пацієнтка віком понад 20 років, які були розподілені на дві групи. Жінки однієї з них двічі на добу вживали 2 капсули з чистим кукурудзяним маслом, іншої – такі самі капсули, але вони додатково містили 92 мг γ -токоферолу. Лікування тривало три менструальні цикли. Клінічний ефект у формі зменшення набряків та полегшення фізичних та психічних симптомів у жінок, що вживали вітамін E, відзначали уже на 7-й день лікування.

Автори зазначають доцільність застосування харчових добавок, що містять γ -токоферол, проте стверджують, що для підтвердження корисних ефектів препарату необхідні додаткові дослідження. Тож вживання харчових добавок, що містять γ -токоферол, може бути корис-

ним для зменшення проявів ПМС, хоча він не впливає на стан тканини молочних залоз. Автори також застерегли від застосування α -токоферолу замість γ -токоферолу, оскільки використання першого не має доказової бази.

Найпоширенішим передменструальним симптомом є передменструальна (циклічна) масталгія (мастодинія). Основною її причиною вважають приховану гіперпролактинемію, яку спричинюють стресові ситуації та глибокий сон. У передменструальний період цей нефізіологічний викид пролактину може бути настільки потужним, що рівень пролактину у сироватці крові часто наближається до значень, які неправильно інтерпретуються як пролактиноми [22]. Як зазначає A. ElSherif, циклічну масталгію діагностують у 67% пацієнток зі справжньою масталгією (автор наголошує на необхідності диференціації екстрамарної причини болю у грудях, нециклічної та циклічної масталгії) [23].

Свою ефективність у лікуванні циклічних мастодиній демонструють препарати прутняку звичайного. Екстракт прутняку містить біциклічні дитерпени, здатні впливати на допамінові D2-рецептори гіпоталамуса, пригнічувати вивільнення пролактину, стимулювати продукування лютеїнізуючого гормону, який сприяє утворенню прогестерону та звуженню молочних протоків.

Також екстракт прутняку значно зменшує кровонаповнення і набряк молочних залоз, сприяє зменшенню вираженості більового синдрому, зворотному розвитку змін тканин молочної залози, усуває біль у молочних залозах [24]. Ефективність прутняку доведена як *in vitro* [25], так і низкою клінічних досліджень [26, 27]. Екстракт прутняку має сильний агоністичний (активуючий) вплив на рецептори допаміну D2 і відповідно знижує секрецію пролактину [22, 25]. Екстракт також чинить агоністичну дію на μ -опіатні рецептори [28].

Ураховуючи, що гіперпластичні зміни у молочних залозах мають дисгормональну природу, їхнє лікування важко уявити без корекції гормонального статусу. Природною речовиною, яка найчастіше разом з екстрактом прутняку входить до комплексних препаратів, що застосовують під час лікування фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз, є індол-3-карбінол. Він міститься у хрестоцвітих овочах (броколі, брюссельська капуста, білокачанна капуста), м'яко регулює обмін жіночих статевих гормонів.

Метаболіт індол-3-карбінолу 3,3'-дііндолілметан (англ.: diindolylmethane – DIM) блокує синтез проканцерогенного метаболіту естрогену 16 α -гідроксіестрогену (англ.: 16 α -hydroxyestron – 16 α -OHE1), забезпечує баланс 2-гідроксіестрогену (англ.: 2-hydroxyestrone – 2-OHE1) і 16 α -OHE1, діє як антагоніст естрогену, пригнічує ріст естрогенчутливих клітин молочної залози, підвищує чутливість деяких видів ракових клітин до протипухлинної терапії, блокує рецептори факторів росту, чинить прогестеронмодульовальну дію [24, 29, 30].

До того ж DIM модифікує активність арилуглеводневого рецептора – AhR (від англ.: aryl hydrocarbon receptor), за допомогою чого у природних кілерах збільшується продукування інтерферону- γ , покращується їхня ефекторна функція та пригнічується ріст ракових пухлин. DIM також у низьких (дієтичних) концентраціях активує обидві (α і β) субодиниці естрогенових ре-

цепторів шляхом активації білка RKA (Protein kinase A) [31], таким чином сприяючи диференціації ТІС (tumor-initiating cells, або клітин, що ініціюють пухлини), які втрачають здатність ініціювати пухлину, забезпечують перебування в епітеліальному стані та запобігають або змінюють програму епітеліально-мезенхімального переходу та сприяють тому, що пухлини набувають більш доброякісного епітеліального фенотипу [32].

DIM продемонстрував свою ефективність у клінічних дослідженнях з хіміопрофілактики раку молочної залози та простати [33].

Ще одним компонентом комплексних препаратів, що найчастіше застосовують для лікування гіперплазії молочних залоз, є епігалокатехін-3-галлат (англ.: epigallocatechin gallate – EGCG). Останній міститься у зеленому чаї. Дія EGCG добре вивчена та полягає у блокуванні продукування прозапальних цитокінів та циклічної оксигенази-2 (англ.: cyclooxygenases-2 – COX-2), пригніченні проліферації, опосередкованої прозапальними цитокінами, індукції процесів апоптозу у патологічно змінених клітинах, блокаді каталізатора викиду фактора росту судин (англ. Vascular endothelial growth factor – VEGF) – COX-2, зниженні експресії фактора росту судин, активності рецепторів до VEGF (англ.: vascular endothelial growth factor receptor – VEGFR) та зменшенні зв'язування VEGF з VEGFR, пригнічуючи таким чином патологічний ріст нових судин. Це дозволяє зупинити запальний процес, зменшити набряк та біль у молочних залозах [34, 35].

Такий багатогранний механізм дії EGCG посприяв вивченню його ефективності при розсіяному склерозі, хворобах Альцгеймера, Паркінсона, Гентінгтона, м'язовій дистрофії Дюшенна та інших інвалідизуючих неврологічних захворюваннях, цукровому діабеті, артрозах та артритях, гіпертонічній хворобі, ожирінні тощо [36].

Лікопін є ще однією природною сполукою, що може з успіхом застосовуватися для лікування гіперплазії молочної залози, оскільки здатен зупиняти прогресування клітинного циклу від G0/G1 до фази S зі зниженням рівня білка цикліну D1, щоб пригнічувати проліферацію клітин. Цей механізм його дії вивчений у лабораторних умовах на клітинах раку молочної залози лінії MCF-7 [37].

В іншому дослідженні лікопін пригнічував ріст клітин раку молочної залози лінії MDA-MB-231, зупиняючи профіль клітинного циклу, пригнічуючи білок Skp2 (англ.: S-phase kinase associated protein-2 – протоонкоген, який розпізнає фосфорильований інгібітор циклінзалежної кінази 1B, що також регулює клітинний цикл) і підвищуючи рівні p27 (циклінзалежної кінази 1B) [38]. Лікопін поглинав активні форми кисню і модулював ферменти фази I і II для пригнічення раку [39].

J. Sh. Thulasidas зі співавторами вивчив вплив лікопину на клітинні лінії MCF-7 раку молочної залози, що реагують на гормони, і неракові епітеліальні клітини MCF10A [40]. Цікаво, що останні були отримані з молочної залози 36-річної жінки європейської раси, яка народжувала у менопаузі, з поширеною фіброзно-кістозною хворобою, яка характеризувалася збільшеною фіброзною стромою молочної залози, що містить численні розширені молочні протоки, доброякісну апокринну метаплазію та невеликі вогнищеві ділянки внутрішньопро-

токової гіперплазії з відсутністю ознак атипії. Ці клітини не зазнають апоптозу, лишаяться не трансформованими і не адгезивними. Їх можна вважати такими, що майже відповідають нормальним характеристикам. Електроімпульсне лікування проводили із застосуванням ліпофільного екстракту томатів.

Результат експерименту засвідчив, що лікопін вбиває понад 98% клітин лінії MCF-7, у той самий час, коли на нормальні клітини лінії MCF-10A практично не впливає [40]. Отже, в експерименті лікопін продемонстрував виражену протипухлинну дію, практично не вплинувши на нормальні клітини. Лікопін також пригнічує інсуліноподібний фактор росту-1 [41], пов'язаний з втручанням у сигналізацію рецептора IGF-1 (англ.: insulin like growth factor) та прогресуванням клітинного циклу [42].

Звісно, застосування лікопину потребує подальших досліджень для вивчення механізмів його дії як на лабораторних тваринах, так і в клінічних дослідженнях. Утім, уже зараз лікопін активно застосовують як дієтичну добавку, у тому числі для лікування гіперплазії молочних залоз.

Сульфорафан є ще одним рослинним компонентом, який застосовується для лікування фіброзно-кістозних змін молочних залоз. Його ефект скоріше за все також є антиканцерогенним, оскільки у лабораторних умовах він індуктував апоптоз, знижував клітинну інвазію, пригнічував клітинну проліферацію, знижував експресію протейну естрогенового рецептора (ER)- α та експресію рецептора прогестерону, зменшував проліферацію у клітинах лінії MCF-7. Сульфорафан активізує транскрипційний фактор Nrf-2 (англ.: nuclear factor erythroid 2-related factor-2), чим індуктує експресію білків (відновлення білків клітин організму) – захисників від канцерогенів та оксидантів (вільних радикалів).

Сульфорафан вивчали як хіміопрофілактичний засіб проти ER-позитивного та індукованого циклооксигеназою раку молочної залози. Сульфорафан також пригнічував міграцію клітин і індуктував апоптоз у клітинах лінії MDA-MB-231. Крім того, було виявлено зниження експресії генів, залучених до епітеліального мезенхімального переходу, таких, як ZEB-1 (англ.: zinc finger E-box binding homeobox-1), фібронектин і клаудин-1 [42].

Куркумін, діюча речовина *Curcuma longa* L. (куркума), є добре відомим лікарським інгредієнтом проти різних захворювань. Наразі проводять значну кількість досліджень його ефективності проти раку молочної залози. Куркумін може посилювати апоптоз клітин раку молочної залози шляхом індукції концентрації p53, посилюючи експресію Bax (англ.: BCL-2 associated X, apoptosis regulator), таким чином збільшуючи співвідношення Bax/Bcl-2 (англ.: B-Cell Leukemia/Lymphoma-2 (Bcl-2), apoptosis regulator). Це приводить до запрограмованої смерті клітини.

Куркумін також знижує експресію транскрипційного фактора NF- κ B (англ.: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), що важливо для проліферації клітин, пом'якшує експресію протейну активатора плазміногену типу урокінази через активацію NF- κ B, таким чином блокуючи адгезію та інвазивну природу ракових клітин. Куркумін також пригнічує експресію гіодеоксифолієвої кислоти (англ.: hyodeoxycholic acid –

HDCA) класу I і підвищує експресію кількох мікроРНК, пов'язаних з канцерогенезом, щоб знизити експресію Vcl-2. Речовина потенціє дію деяких хіміопрепаратів, наприклад паклітакселу.

У цілому куркумін може впливати принаймні на 26 опосередкованих сигнальних шляхів, таких, як PPAR (англ.: peroxisome proliferator-activated receptor), COX-2, EGFR і NF- κ B та ін. Його апоптична природа, індукція зупинки клітинного циклу та стримування метаболічних процесів при раку у поєднанні з антиоксидантними властивостями робить куркумін чудовим хіміотерапевтичним засобом і цитопротектором для здорових клітин [42]. Широке застосування куркуміну лімітоване низькою біодоступністю, що спонукає наукову медичну та фармацевтичну спільноту до пошуків природних та синтетичних аналогів, спеціальних лікарських форм тощо [43].

У цілому велика кількість лікарських рослин може бути застосована та застосовується як у вигляді окремих складових (наприклад, ізофлавоноїдів, пігментів, фітоалексинів тощо), так і у формі екстрактів, настоянок, порошків тощо під час лікування гіперплазії молочних залоз. Серед них айр болотний, аніс звичайний, вербена лікарська, гвоздика польова, материнка звичайна, любисток лікарський, петрушка кучерява та багато інших.

Під час застосування рослинних препаратів слід урахувати, що дія на статеву сферу може кардинально різнитися залежно від виду рослини. Деякі трави стимулюють вироблення гормонів, інші пригнічують, треті регулюють їхнє співвідношення. Механізми дії гонадотропних рослин здебільшого ще нерозпізнані та не завжди безпосередньо впливають на статеві залози. Цілком вірогідним виглядає опосередкованість їхньої дії, наприклад, через гіпоталамус або щитоподібну залозу [44].

На фармацевтичному ринку України доступні препарати, що рекомендуються для лікування клінічних проявів фіброзно-кістозних змін молочних залоз. Найчастіше застосовують комплексні засоби, що містять три основні складові: 3,3-дііндоліметан (DIM) – 200 мг, екстракт прутняку звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) – 100 мг, епігалокатехін-3-галлат – 45 мг. Деякі компоненти, наприклад лікопін, сульфорофан або інші фітокомпоненти, дають змогу індивідуалізувати терапію.

Так, наприклад, вітчизняний фітокомплекс додатково містить лікопін, що пригнічує проліферацію клітинного циклу у патологічних клітинах молочної залози та інсуліноподібний фактор росту-1, який пов'язують із підвищеним ризиком розвитку раку молочних залоз у жінок у період пременопаузи. Цей фітокомплекс застосовується як додаткове джерело біологічно активних речовин рос-

линного походження, загальнозміцнювальний засіб, що сприятливо впливає на стан гормонального балансу організму жінки (рівень гормонів пролактину та естрогену), а також зумовлює нормальне функціонування репродуктивних органів та молочних залоз у жінок. Залежно від інтенсивності проявів масталгії препарат застосовують по 1–2 капсули на добу після споживання їжі [45].

Насамкінець слід зауважити, що фіброзно-кістозні зміни у молочних залозах розвиваються тривалий час, здебільшого діагностують їх тоді, коли вже є структурні зміни тканини молочних залоз, серед яких фіброз, кісти, розширені протоки тощо. Не слід чекати швидкої відповіді на лікування. Воно повинне бути тривалим, як правило, не менше 3–4 менструальних циклів, а краще довше, хоча б декілька менструальних циклів після зникнення скарг. Це необхідно для закріплення клінічного ефекту.

Слід пам'ятати, що ніяке лікування, навіть найсучасніше, не приведе до, умовно кажучи, ідеального стану тканини молочних залоз. Знизиться щільність, зменшаться розмір кіст та їхня кількість, ширина молочних протоків. Вкрай малоімовірно, що зменшиться кількість кальцинатів та розміри великих кіст. Не існує лікування, окрім хірургічного, для усунення фіброаденоми.

ВИСНОВКИ

Отже, проведений огляд літератури свідчить, що зміна концепції трактування терміну «фіброзно-кістозна мастопатія» на термін «фіброзно-кістозні зміни» сприяє перегляду поглядів щодо необхідності лікувальних заходів, оскільки діагноз «мастопатія» автоматично спонукає до проведення терапії, у той час як термін «зміни» вказує перш за все на необхідність привернення уваги до проблеми, корекцію стилю життя, харчування тощо, динамічного нагляду і лише за діагностування фіброзно-кістозної хвороби – вирішення питання щодо лікування.

Хірургічне лікування фіброзно-кістозної хвороби та використання малоінвазивних варіантів морфологічної верифікації проводять лише у випадку вузлових її форм, і вони мають на меті перш за все диференціальну діагностику між доброякісними змінами та злоякісними пухлинами.

Консервативне лікування передбачає першочергово корекцію симптомів масталгії, передменструального синдрому, зменшення проліферативних та запальних явищ, покращення якості життя. Перевага у консервативному лікуванні надається фітотерапевтичним засобам, які широко представлені на фармацевтичному ринку України у формі біологічно активних харчових добавок. Механізм дії основних компонентів таких препаратів вивчений як в експерименті, так і у клінічних дослідженнях.

Відомості про автора

Завізон Віктор Федорович – канд. мед. наук, доц., онколог, онкохірург, кафедра онкології і медичної радіології, Дніпровський державний медичний університет; тел.: (050) 421-26-07. E-mail: kafedraronco@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9038-6696

Information about the author

Zavizion Viktor F. – MD, PhD, Associate Professor, Oncologist, Oncologist-Surgeon, Department of Oncology and Medical Radiology, Dnipro State Medical University; tel.: (050) 421-26-07. E-mail: kafedraronco@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9038-6696

ПОСИЛАННЯ

- Gromova AM, Liakhovska Tlu, Dobrovol'ska LM, Gromova AL, Baklanova OL. Early diagnosis and prevention of benign breast disease in the practice of obstetricians-gynecologists. *Svit Med Biolohii*. 2012;3:76-80.
- Melnyk BI. Mastopatiia: metodychni vказivky. Kharkiv: KhNMU; 2017. 12 p.
- Smolanka II, Loboda AD. Modern view on treatment of patients with fibrocystic mastopathy. *Health Woman*. 2016;6(112):149-52. doi: 10.15574/HW.2016.112.149.
- Malherbe K, Khan M, Fatima S. Fibrocystic Breast Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551609/>.
- LC form. Classifiers. [Internet]. 2023. Available from: <https://kod.poltavalk.com.ua/mkxh-10-am>.
- American Cancer Society. Fibrocystic Changes in the Breast. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/non-cancerous-breast-conditions/fibrosis-and-simple-cysts-in-the-breast.html>.
- Hughes LE. Classification of benign breast disorders. The ANDI classification based on physiological processes within the normal breast. *Br Med Bull*. 1991;47(2):251-7. doi: 10.1093/oxford-journals.bmb.a072467.
- Rosa M, Agosto-Arroyo E. Core needle biopsy of benign, borderline and in-situ problematic lesions of the breast: Diagnosis, differential diagnosis and immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol*. 2019;43:151407. doi: 10.1016/j.andiagpath.2019.151407.
- Yaroschuk SA, Shevchenko SK, Polushyn VS, Kachan VS, Bereska OR, Gerasimchuk LO. Interventional methods of diagnostic and treatment under the control of sonography in focal pathology of the mammary glands [Internet]. Ukrainian portal of ultrasound diagnostics. 2011. Available from: <http://ultrasound.net.ua/materiali/materialii-konferencii-ta-zjizdiv/sudak-2011/intervenciimetodi-diagnostiki-i-likuvannja-pidkontrol'em-sonografiji-pri-vognishcheviipatologiji-molochnikh-zaloz/>.
- Santen RJ. Benign Breast Disease in Women. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278994/>.
- Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Khanna AK. Phyllodes tumor of breast: a review article. *ISRN Surg*. 2013;2013:361469. doi: 10.1155/2013/361469.
- Ma W, Jin ZN, Wang X, Fu FM, Guo WH, Xu YY, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and treatment of hyperplasia of the mammary glands: Chinese Society of Breast Surgery (CS-BrS) practice guideline 2021. *Chin Med J*. 2021;134:1891-3. doi: 10.1097/CM9.0000000000001521.
- Chelmos D, Pearlman MD, Young A, Bozzuto L, Dayaratna S, Jeudy M, et al. Executive Summary of the Early-Onset Breast Cancer Evidence Review Conference. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1457-78. doi: 10.1097/AOG.0000000000003889.
- Kowalski A, Okoye E. Breast Cyst [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562196/>.
- Pakharenko LV. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Reprod Health Woman*. 2020(1):5-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471239.
- Pakharenko LV. Evaluation of progesterone and progesterone receptor gene PROGINS polymorphism in the development of some forms of premenstrual syndrome. *Reprod Health Woman*. 2020;(1):10-4. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471241.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary and specialized medical care «Reredmenstrualnyi Syndromenyi syndrom» [Internet]. 2022. Order № 1218; 2022 June 14. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/07/2022_1218_yk-pmd_pms.pdf.
- Zavizion VF, Zaliznyak NA. A trial of the use of natural vitamin E (Nat 400) for the treatment of diffuse dys hormonal mastopathy [Internet]. *Health Ukr*. 2017, p. 50-1. Available from: <https://health-ua.com/article/31814-opyt-primeneniya-naturalnogo-vitamina-e-enat-400-dlya-lecheniya-diffuznyh-d>.
- Kravchenko O. Peculiarities of the pathogenesis and treatment of dys hormonal dysplasia of the mammary glands in women of early reproductive age. *Reprod Health Woman*. 2021;(1):80-3. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229721.
- Rozhkova N, Burdina I, Zapirova S, Mazo M, Prokopenko S, Yakobs O. An effective drug Mastodinon® for the correction of mastalgia in pre- and perimenopausal women. *Reprod Health Woman*. 2021;(2):53-6. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232553.
- Higuchi T, Ueno T, Uchiyama S, Matsuki S, Ogawa M, Takamatsu K. Effect of γ -tocopherol supplementation on premenstrual symptoms and natriuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Med Ther*. 2023;23(1):136. doi: 10.1186/s12906-023-03962-5.
- Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)-pharmacology and clinical indications. *Phytomed*. 2003;10(4):348-57. doi: 10.1078/094471103322004866.
- ElSherif A, Valente SA. Management of Mastalgia. *Surgical Clinics of North America*. 2022;102(6):929-46. doi: 10.1016/j.suc.2022.06.001.
- Potapov VA. Multitargeted approach to treatment of fibrocystic breast disease and breast cancer prevention. *Health Woman*. 2016;1(107):18-29. doi: 10.15574/HW.2016.107.18.
- Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomed*. 2000;7(5):373-81. doi: 10.1016/S0944-7113(00)80058-6.
- Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast*. 1999;8(4):175-81. doi: 10.1054/brst.1999.0039.
- van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79(7):562-75. doi: 10.1055/s-0032-1327831.
- Webster DE, He Y, Chen SN, Pauli GF, Farnsworth NR, Wang ZJ. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochem Pharmacol*. 2011;81(1):170-7. doi: 10.1016/j.bcp.2010.09.013.
- Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, Hallen G, Kim GS, Bjeldanes LF, et al. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G1 cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J Biol Chem*. 1998;273(7):3838-47. doi: 10.1074/jbc.273.7.3838.
- Rajoria S, Suriano R, Parmar PS, Wilson YL, Megwalu U, Moscatello A, et al. 3,3'-Diindolylmethane Modulates Estrogen Metabolism in Patients with Thyroid Proliferative Disease: A Pilot Study. *Thyroid*. 2011;21(3):299-304. doi: 10.1089/thy.2010.0245.
- Patel K. DIM [Internet]. Examine; 2023. Available from: <https://examine.com/supplements/dim/research/>.
- Pattabiraman DR, Bierie B, Kober KI, Thiru P, Krall JA, Zill C, et al. Activation of PKA leads to mesenchymal-to-epithelial transition and loss of tumor-initiating ability. *Science*. 2016;351(6277):aad3680. doi: 10.1126/science.aad3680.
- Vermillion Maier ML, Siddens LK, Uesugi SL, Choi J, Leonard SW, Pennington JM, et al. 3,3'-Diindolylmethane Exhibits Significant Metabolism after Oral Dosing in Humans. *Drug Metabolism and Disposition*. 2021;49(8):694-705. doi: 10.1124/dmd.120.000346.
- Vdovichenko YP, Potapov VA. Modern concept of prevention of tumor breast pathology. *Reprod Endocrinol*. 2017;3(35):17-30. doi: 10.18370/2309-4117.2017.35.17-30.
- Romano A, Martel F. The Role of EGCG in Breast Cancer Prevention and Therapy. *Mini Rev Med Chem*. 2021;21(7):883-98. doi: 10.2174/1389557520999201211194445.
- Bartosikova L, Necas J. Epigallocatechin gallate: a review. *Veterinar Med*. 2018;63(10):443-67. doi: 10.17221/31/2018-VETMED.
- Nahum A, Hirsch K, Danilenko M, Watts CK, Prall OW, Levy J, et al. Lycopene inhibition of cell cycle progression in breast and endometrial cancer cells is associated with reduction in cyclin D levels and retention of p27(Kip1) in the cyclin E-cdk2 complexes. *Oncogene*. 2001;20(26):3428-36. doi: 10.1038/sj.onc.1204452.
- Trejo-Solís C, Pedraza-Chaverri J, Torres-Ramos M, Jiménez-Farfán D, Cruz Salgado A, Serrano-García N, et al. Multiple molecular and cellular mechanisms of action of lycopene in cancer inhibition. *Evid-based Complement Altern Med*. 2013;2013:705121. doi: 10.1155/2013/705121.
- Chaudhary P, Sharma A, Singh B, Nagpal AK. Bioactivities of phytochemicals present in tomato. *J Food Sci Technol*. 2018;55(8):2833-49. doi: 10.1007/s13197-018-3221-z.
- Thulasidas JSh, Varadarajan GS, Camarillo I, Mittal L, Sundararajan R. Efficacy of electrical pulse mediated tomato lipophilic extract on human breast cancer cell. *J Cancer Res Ther*. 2023;19(1):106-15. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1117_19.
- Xie Z, Yang F. The effects of lycopene supplementation on serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels and cardiovascular disease: A dose-response meta-analysis of clinical trials. *Complement Ther Med*. 2021;56:102632. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102632.
- Küpel AE, Bardakci H, Barak TH, Aschner M, Şeker KG, Khan H, et al. Herbal Ingredients in the Prevention of Breast Cancer: Comprehensive Review of Potential Molecular Targets and Role of Natural Products. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:6044640. doi: 10.1155/2022/6044640.
- Mock CD, Jordan BC, Selvam C. Recent Advances of Curcumin and its Analogues in Breast Cancer Prevention and Treatment. *RSC Adv*. 2015;5(92):75575-88. doi: 10.1039/C5RA14925H.
- Tikhonovskiy OV. Opportunities and prospects of the phytotherapy of different forms of mastopathy. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2015;3(19):81-6. doi: 10.14739/2409-2932.2015.3.52640.
- Compendium. Official instructions: lksindol [Internet]. <https://compendium.com.ua/uk/dec/566188-diagnozy/>.

Стаття надійшла до редакції 31.01.2024. – Дата першого рішення 06.02.2024. – Стаття подана до друку 14.03.2024