



Персонализированный подход к верификации диагноза и патогенетической терапии при доброкачественных заболеваниях молочной железы (обзор литературы)

Т.Ю. Пестрикова✉, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов, О.Г. Щербакова

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия
✉ty50@rambler.ru

Аннотация

В обзоре представлены данные по тактике ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы, направленной на снижение частоты рака молочной железы. Особое внимание уделено использованию негормональных препаратов растительного происхождения, имеющих благоприятный профиль безопасности, компоненты которых подавляют гиперпролиферацию эпителия молочной железы, приводят к регрессии кист в ее ткани, уменьшают маммографическую плотность, что является протектором развития злокачественных процессов.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания молочной железы, рак молочной железы, негормональные препараты растительного происхождения, в состав которых входит йод.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Щербакова О.Г. Персонализированный подход к верификации диагноза и патогенетической терапии при доброкачественных заболеваниях молочной железы (обзор литературы). Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 60–66. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00225

Personalized approach to diagnosis verification and pathogenetic therapy in benign breast diseases (literature review)

Tatyana Yu. Pestrikova✉, Elena A. Yurasova, Igor V. Yurasov, Olga G. Shcherbakova

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
✉ty50@rambler.ru

Abstract

The review presents data on the tactics of managing patients with benign breast diseases aimed at reducing the incidence of breast cancer. Particular attention is paid to the use of non-hormonal herbal preparations with a favorable safety profile, the components of which suppress the hyperproliferation of the mammary gland epithelium, lead to regression of cysts in its tissue, and reduce mammographic density, which is a protector of the development of malignant processes.

Key words: benign diseases of the breast, breast cancer, non-hormonal preparations of plant origin, which include iodine.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V., Shcherbakova O.G. Personalized approach to diagnosis verification and pathogenetic therapy in benign breast diseases (literature review). Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 60–66. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00225

В Российской Федерации первое место в структуре онкопатологии репродуктивных органов из года в год занимает рак молочной железы (РМЖ). Ежегодный рост РМЖ является в настоящее время объективной реальностью: так, показатель контингента пациенток с РМЖ, состоящих на учете в онкологических учреждениях РФ (на конец года), составил: 2017 г. – 850,2; 2018 г. – 879,0; 2019 г. – 913,5; 2021 г. – 934,3 на 100 тыс. женского населения [1].

В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 16,2 % [2]. Летальность при РМЖ в 2021 г. составила в РФ 2,5% [3].

Поскольку доброкачественные заболевания молочной железы (МЖ) и РМЖ имеют много общего в этиологических факторах и патогенетических механизмах, факторы риска развития доброкачественной дисплазии МЖ (ДДМЖ) и РМЖ во многом идентичны [4].

ДДМЖ – это группа заболеваний, которая характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей МЖ с нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов [5].

В настоящее время ДДМЖ – самая распространенная патология МЖ. Статистический учет ДДМЖ в РФ не ведется. Тем не менее, по оценкам ряда специалистов, частота ДДМЖ в женской популяции достигает более 50%. Максимальная заболеваемость ДДМЖ регистрируется в возрасте 40–44 лет, достигая 200–400 на 100 тыс. в год с последующим медленным снижением к 65 годам [6]. Некоторые формы ДДМЖ ассоциированы с повышенным риском развития РМЖ в будущем [7, 8]. В отечественной и зарубежной литературе для определения данной патологии используют как минимум 30 синонимов, среди которых мастопатия, фиброзно-

кистозная болезнь, дисгормональная гиперплазия МЖ, фиброаденоматоз и т.д. В РФ наиболее часто употребляемым термином является «мастопатия», за рубежом – «фиброзно-кистозная болезнь» [9, 10].

Статистические данные свидетельствуют, что ДДМЖ страдают значительное число женщин. Заболеваемость мастопатией среди женского населения составляет 30–63%, в группе женщин, страдающих гинекологическими заболеваниями, достигает 95% [11].

Факторы риска и патогенез диспластических процессов в МЖ

Этиология ДДМЖ по сравнению с РМЖ менее изучена, но можно с высокой степенью убежденности утверждать, что это полиэтиологическое заболевание.

Более чем 100-летняя история изучения причинно-следственной связи развития ДДМЖ позволила выделить ряд причин, провоцирующих ее возникновение:

1. Состояние длительного психологического стресса. Сюда относят неблагоприятные сексуальные факторы, бытовые конфликтные ситуации, а также конфликты на работе.

2. Состояние женской репродуктивной сферы, а именно время наступления нормального менструального цикла (МЦ) и периода менопаузы. Особенностью пациенток, страдающих дисгормональной дисплазией, являются раннее менархе и позднее (после 50 лет) наступление климактерия и менопаузы. Важная роль отводится количеству аборт (искусственных и самопроизвольных), а также наличию в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза.

3. Гормональный дисбаланс. Поскольку нарушения нейрогуморальных составляющих женского репродуктивного цикла прежде всего проявляются специфическими изменениями в тканях органов-мишеней, данная причина признается большинством исследователей. В основе патогенеза ДДМЖ лежит хроническая гиперэстрогения. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, что в том числе приводит к обтурации протоков и формированию кист. Прогестерон, напротив, противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности. В патогенезе ДДМЖ имеют значение такие факторы, как овариальная недостаточность (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы цикла, относительное преобладание эстрадиола и недостаток прогестерона), изменение рецепции к половым стероидным гормонам, активность пролиферации и апоптоза эпителия, изменение васкуляризации ткани МЖ [12, 13]. Кроме того, отмечена связь между развитием ДДМЖ и гиперпролактинемией, что обусловлено способностью пролактина sensibilizировать ткани МЖ к эстрогенам и увеличивать в них число рецепторов эстрадиола. К наиболее часто регистрируемым гормональным нарушениям относятся:

- прогестероновая недостаточность;
- гипо-/гиперэстрогенизация;

- гиперпролактинемия;
- гиперандрогения;
- гиподисфункция щитовидной железы [11–13].

Кроме изложенного, к факторам риска развития ДДМЖ относят:

- низкий индекс массы тела в детском и подростковом возрасте, быстрый темп роста в подростковом периоде;
- чрезмерное употребление в пищу животных жиров, мяса (более трех порций в день в подростковом возрасте), алкоголя (в возрасте от 16 до 23 лет), кофеина, дефицит овощей, фруктов, орехов (арахис), пищевых волокон (в подростковом возрасте);
- гиподинамию;
- комбинированную менопаузальную гормональную терапию более 8 лет;
- врожденные и приобретенные генетические изменения.

В качестве фактора риска отмечается также наследственный: риск заболеть мастопатией более чем в 11 раз возрастает у женщин, имеющих кровных родственниц, страдающих патологией МЖ [5, 11, 14].

Особенности кодирования доброкачественной патологии МЖ

По Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра используют следующие коды:

N60 – ДДМЖ.

N60.0 – Солитарная киста МЖ.

N60.1 – Диффузная кистозная мастопатия.

Исключена: с пролиферацией эпителия (N60.3).

N60.2 – Фиброаденоз МЖ.

Исключена: фиброаденома МЖ (D24).

N60.3 – Фибросклероз МЖ (кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия).

N60.4 – Эктазия протоков МЖ.

N60.8 – Другие ДДМЖ.

N60.9 – ДДМЖ неуточненная.

N64.4 – Мастодиния.

Классификация доброкачественной патологии МЖ

Существует множество классификаций дисгормональной дисплазии. С практических позиций более оптимальными представляются следующие варианты классификаций: рентгенологическая и морфологическая.

Степень выраженности дисплазии обозначается как маммографическая плотность (МП), которая подразделяется на 4 группы в зависимости от соотношения плотных структур и жировой ткани. Количественная характеристика МП была впервые описана в 1976 г. доктором J. Wolfe. Он использовал классификацию МП, основанную на четырех степенях – NI, P1, P2 и DY от самой низкой плотности жировой ткани и низкого риска развития рака до самой плотной структуры с наиболее высоким риском. Данная классификация согла-

суется с классификацией Американской коллегии радиологов (American College of Radiology) – A, B, C, D и классификацией Н.И. Рожковой по процентному соотношению соединительнотканного/железистого компонентов и жировой ткани [5].

Классификация ДДМЖ в зависимости от степени выраженности пролиферативных процессов в ткани МЖ представлена следующими вариантами:

- без пролиферации эпителия (непролиферативная форма);
- с пролиферацией эпителия (пролиферативная форма);
- с атипичной пролиферацией эпителия [5, 15].

Диагностика доброкачественной патологии МЖ

Диагноз ДДМЖ складывается из тщательно собранного анамнеза, анализа жалоб пациентки, результатов осмотра и пальпации МЖ. Проводить клинический осмотр, как и любое дополнительное обследование, необходимо в строго определенное время. У молодых менструирующих женщин это 7–10-й день нормального МЦ. Из стандартных методов обследования наибольший объем необходимой информации удастся получить при рентгенологическом (билатеральная маммография) и ультразвуковом доплерографическом сканировании, выполняемом после клинического осмотра также на 7–10-й день МЦ.

При сомнительных результатах рентгеновской маммографии и ультразвуковом исследовании (УЗИ) в серошкальных режимах (В-режиме) в качестве дополнительных опций могут применяться дуплексное (триплексное) исследование с применением режимов цветового доплеровского картирования, энергетического доплеровского картирования, ультразвуковая эластография как компрессионная, так и сдвиговой волной [16–18].

Всем пациенткам для адекватной трактовки результатов инструментальной диагностики и последующей маршрутизации рекомендовано применение системы Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) [19, 20].

Заключение по системе BI-RADS включает следующие определения:

- 0 – неуточненное и требует дообследования;
- 1 – результат отрицательный (без изменений);
- 2 – доброкачественные изменения;
- 3 – вероятно доброкачественные изменения;
- 4, 5 – высокая вероятность малигнизации;
- 6 – малигнизация, подтвержденная морфологически с помощью биопсии.

Женщинам с выявленными кистозными и узловыми изменениями МЖ для верификации диагноза необходимо пройти дальнейшее обследование в онкологических диспансерах с помощью инвазивных методов.

Определение показаний, противопоказаний к применению инвазивных методов диагностики устанавливается врачом-онкологом, а сами вмешательства осуществляются в медицинских организациях, имеющих лицензию по профилю «Онкология». Для уточняющей

диагностики используется широкий спектр дополнительных технологий, включая пункционную тонкоигольную аспирационную биопсию, толстоигольную биопсию (Core-биопсия, или трепан-биопсия), вакуумную аспирационную биопсию под рентгенологическим, ультразвуковым или магнитно-резонансным контролем, или эксцизионную биопсию, дуктографию. После исключения злокачественных новообразований женщины с доброкачественными заболеваниями МЖ находятся под диспансерным наблюдением врача-акушера-гинеколога.

Клинические проявления мастопатии многообразны, но наиболее постоянным из всех симптомов является масталгия (мастодиния). По мере нарастания клинической симптоматики болезнь проходит несколько фаз или этапов. Обычно на ранних этапах развития заболевания болевые ощущения, чаще всего симметрично локализованные в верхненаружных квадрантах МЖ, связаны со II фазой МЦ. По мере наступления менструации боль стихает, исчезая к их окончанию. Однако со временем боль становится постоянной, достигая наибольшей интенсивности к концу II фазы, но сохраняясь в течение всего МЦ. Часто больные жалуются на тяжесть, нагрубание МЖ, невозможность спать на животе, болевые ощущения в подмышечных областях. С наступлением самой яркой в клиническом отношении фазы болезни пациентки теряют сон, зачастую при самообследовании определяя в ткани МЖ диффузно разбросанные узловые образования. При пальпаторном осмотре также отмечается разнообразие проявлений от небольших зернистых уплотнений либо небольших тяжистых участков фиброзированной ткани, в основном в верхненаружных квадрантах, до крупных, иногда бляшкообразных очагов плотноэластической консистенции, не меняющих размеры и форму в зависимости от фазы МЦ. Иногда подобная клиническая картина может сопровождаться серозными либо серозно-грязноватыми выделениями из обоих сосков. Также возможно наличие плотноэластических (гиперплазированных) аксиллярных лимфатических узлов. Получаемая при рентгенологическом исследовании и УЗИ картина изменений в ткани МЖ не менее вариabельна. У пациенток, страдающих диффузной фиброзно-кистозной мастопатией с преобладанием кистозного компонента, удается четко визуализировать множественные кисты овальной или округлой формы с четкими контурами [11–13].

Лечебные и профилактические мероприятия при патологии МЖ

Многообразие клинических и объективных признаков, наблюдаемых при ДДМЖ, а также отсутствие единого этиопатогенетического механизма развития этого заболевания привели к значительной вариabельности в выборе лечебной тактики. Следует отметить, что терапевтические мероприятия при диффузной форме ДДМЖ должны основываться на ряде принципиально важных положений:

- установление этиологических и патогенетических факторов, гормонально-метаболического статуса пациентки;
- лечение должно быть длительным и непрерывным, окончание его возможно только после исчезновения субъективных жалоб больной и показателей объективных исследований (пальпация, УЗИ, маммография);
- в комплексном лечении особое место должно отводиться решению социально-бытовых и сексуальных конфликтных ситуаций.

Общепринятых стандартов лечения мастопатии на сегодняшний день нет. В лечении мастопатии применяются диетотерапия, психологическая коррекция, гормональные препараты, негормональные средства, такие как витамины, минералы, гепатопротекторы, мочегонные, ферментные препараты, иммунокорректоры, адаптогены, нестероидные противовоспалительные препараты, фитопрепараты [21–23]. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня средств можно отнести невысокую эффективность, наличие побочного и токсического действия, необходимость применения в виде комплекса с другими средствами, направленность только на облегчение патологической симптоматики, а не на более серьезную задачу – профилактику РМЖ. С учетом характера данной патологии средства для лечения мастопатии должны быть эффективными, безопасными, подходящими для длительного применения, направленными на профилактику РМЖ. Патогенетическое лечение мастопатии относят к первичной профилактике РМЖ [24, 25].

В соответствии с Медицинскими критериями приемлемости методов контрацепции Всемирной организации здравоохранения (2015 г.) при ДДМЖ рекомендовано использовать комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [5]. ДДМЖ классифицируется как категория 1 (состояние, при котором нет ограничений для применения КОК). Помимо этого, ДДМЖ не являются противопоказанием для назначения менопаузальной гормональной терапии [26, 27].

В настоящее время для патогенетического лечения мастопатии существуют негормональные препараты растительного происхождения, главным действующим веществом которых является йод. Йод в органической форме влияет на основные патогенетические сдвиги при мастопатии. В отличие от химических форм этого элемента, таких как калия йодид, йод в органической форме (липидно-йодный комплекс) не обладает токсическим эффектом.

Йод в органической форме накапливается в ткани МЖ при приеме в супрафизиологических дозах, нормализует процессы клеточной пролиферации в МЖ, снижает чувствительность эпителия МЖ к пролиферативным сигналам эстрогенов, оказывает антиоксидантное действие, снижает отечную готовность ткани МЖ, нормализует гормональный баланс [28–30]. По данным ряда эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований выявлено, что йод снижает риск РМЖ [31–33].

Высокая эффективность такого препарата (ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса) доказана в мультицентровом клиническом исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Клинике женского здоровья – диагностическом центре г. Москвы. Всего до конца исследований в трех клиниках исследованы 95 больных. Все пациентки были позднего репродуктивного или пременопаузального возраста. У всех пациенток на момент включения в исследование был сохраненный МЦ. Всем больным на основании клинического, эхографического и маммографического обследования МЖ был поставлен основной диагноз – диффузная мастопатия. Среди клинко-рентгенологических форм диффузной мастопатии наиболее частой была смешанная, затем по частоте встречаемости у больных расположились формы с преобладанием кистозного компонента, железистого компонента и фиброзного компонента. У единичных больных на фоне диффузной мастопатии выявлено узловое образование или фиброаденома.

Кроме мастопатии у всех пациенток были и другие факторы риска РМЖ, как правило, несколько у одной больной:

- генетические – РМЖ у кровных родственников;
- репродуктивные – раннее менархе, аборт, отсутствие родов, поздние первые роды, отсутствие кормления грудью;
- гормональные и обменные – нарушения МЦ в анамнезе;
- гинекологические заболевания в момент включения в исследование или в анамнезе: бесплодие, миомы матки, воспалительные заболевания придатков и матки, кисты яичников, эндометриоз, железистая гиперплазия эндометрия;
- ожирение, диффузный зоб, болезни печени [34–38].

До лечения у большинства больных были жалобы на масталгию и предменструальное напряжение МЖ. В результате лечения препаратом ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса уменьшались проявления масталгии и предменструального синдрома соответственно у 88 и 92% пациенток. При этом более чем у 1/2 больных наблюдали полную регрессию масталгии и предменструального синдрома. До лечения проявления дисменореи (продолжительность овариальных циклов более 28 дней и/или продолжительность менструаций более 5 дней, обильные менструации) были у 46 больных. Препарат ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса оказывал лечебное действие на проявления дисменореи у 67% пациенток, что выражалось в укорочении овариальных циклов, уменьшении продолжительности менструаций и ослаблении их обильности. До лечения явления альгоменореи отмечались у 49 больных. Препарат ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса приводил к полной или значительной регрессии альгоменореи у 88% пациенток. До лечения пальпаторные признаки мастопатии (уплотнения и отек в различных квадрантах) выявлены у всех боль-

ных, болезненность при пальпации МЖ – у 79. В результате лечения препаратом ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса регрессия пальпаторных признаков мастопатии и полное или значительное исчезновение болезненности при пальпации наблюдались соответственно у 77 и 72% пациенток. При эхографическом исследовании до лечения у 80 больных выявлены кисты в МЖ. В результате лечения препаратом ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса у 66% больных наблюдали полную или частичную регрессию одной или всех измеренных кист в МЖ. Все названные лечебные эффекты были статистически достоверны по сравнению с контролем. В результате лечения препаратом ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса общий лечебный эффект наблюдался у 92% больных. У 7 пациенток, которым по показаниям провели повторное маммографическое исследование через 6 мес от начала лечения препаратом ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса, отмечено снижение МП. Ни у одной женщины не было общего ухудшения субъективных и объективных симптомов мастопатии. Во всех трех клиниках у препарата ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса не зарегистрированы клинически значимые побочные и токсические эффекты. Лишь у единичных больных отмечены симптомы индивидуальной непереносимости препарата [38].

В настоящее время в РФ зарегистрирован препарат Маммолайн, действующим веществом которого является активный комплекс ламинарии (ламинарии слоевищ липидно-йодный комплекс с содержанием липидов не менее 30%, суммы высших жирных кислот не менее 30% от суммарного содержания липидов, йода не менее 0,1% в пересчете на сухое вещество) 100 мг (1 таблетка). Препарат Маммолайн оказывает лечебный эффект при фиброзно-кистозной болезни МЖ (мастопатии). Уменьшает проявления масталгии, предменструального синдрома, приводит к регрессии кист, нормализует процессы пролиферации эпителия МЖ. Маммолайн может быть использован при лечении мастопатии как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии. Препарат применяют внутрь до еды по 1–2 таблетки 2–3 раза в день с равными промежутками в течение дня (суточная доза – 2–6 таблеток), продолжительность курса лечения – от 1 до 3 мес. Проведение повторного курса лечения возможно по рекомендации врача после перерыва от 2 нед до 3 мес. Маммолайн наиболее соответствует требованию концепции длительного и непрерывного лечения мастопатии. Йод в органической форме при поступлении в организм действует наиболее мягко [39, 40].

Йод – один из лучших катализаторов окисления в организме. При его недостатке происходит неполное сгорание пищи, что приводит к нежелательному образованию жировых запасов. Йод восстанавливает энергию человека, оказывает успокаивающее действие на организм и нервную систему. Гормональные нарушения,

возникающие из-за дефицита йода, не имеют подчас внешне выраженного характера, и поэтому йододефицит получил название «скрытый голод». Больше всего от этого голода страдают дети: им трудно учиться в школе, осваивать новые знания и навыки. Нехватка йода как «строительного элемента» гормонов щитовидной железы часто является скрытой причиной многих заболеваний. Йодная недостаточность приводит к развитию нарушений менструальной функции, нерегулярности месячных, иногда их отсутствию, бесплодию, мастопатии и т.д. [41–43].

Результаты ряда исследований также позволяют считать, что доброкачественные заболевания МЖ являются важным звеном в формировании опухолевой пролиферации. Известно, что среди факторов риска развития злокачественных новообразований, в том числе и РМЖ, важная роль принадлежит нарушению равновесия в системе перекисного окисления липидов. В этой связи важно отметить, что помимо йода, оказывающего антиоксидантное действие, фосфолипиды самостоятельно оказывают положительное воздействие, восстанавливая структуру клеточных мембран [44].

Таким образом, назначение препаратов, в состав которых входит липидно-йодный комплекс, для терапии доброкачественных заболеваний МЖ позволяет увеличить возможности профилактики РМЖ.

Кроме этого, необходимо уточнить, что использование препарата Маммолайн и препарата ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса имеет ряд преимуществ, особенно у пациенток, страдающих «гормонофобией» или имеющих противопоказания к использованию гормональных препаратов.

Заключение

ДДМЖ и РМЖ имеют общие факторы риска. Патогенез ДДМЖ и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль в которых играет гиперпролиферация протокового и долькового эпителия в результате гиперэстрогении. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что у пациенток с пролиферативными формами ДДМЖ существенно повышается риск РМЖ. Патогенетическое лечение ДДМЖ снижает риск РМЖ. Использование препарата Маммолайн и препарата ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса является патогенетически обоснованным, поскольку компоненты, входящие в их состав, подавляют гиперпролиферацию эпителия МЖ, приводят к регрессии кист в ее ткани, уменьшают МП, что является протектором развития злокачественных процессов.

Маммолайн и препарат ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса являются негормональными препаратами растительного происхождения, имеют благоприятный профиль безопасности, в связи с чем могут применяться в течение длительного времени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2021 году. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2021. [Key performance indicators of the obstetric and gynecological service in the Russian Federation in 2021. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2021 (in Russian).]
2. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. 2021. [Breast cancer. Clinical recommendations. 2021 (in Russian).]
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. [The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022 (in Russian).]
4. Родионов В.В., Сметник А.А., Сенча А.Н. и др. Алгоритм диагностики и лечения доброкачественной дисплазии молочной железы. Акушерство и гинекология. 2022; 6 (Прил.): 1–12. [Rodionov V.V., Smetnik A.A., Sencha A.N. et al. Algorithm of diagnosis and treatment of benign dysplasia of the mammary gland. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022; 6 (Pril.): 1–12 (in Russian).]
5. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. 2020. [Benign dysplasia of the mammary gland. Clinical guidelines. 2020 (in Russian).]
6. Silvera SAN, Rohan TE. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110 (3): 397–409.
7. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149 (3): 569–75.
8. Onstad M, Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clinics* 2013; 40 (3): 459–73.
9. Бубликов И.Д., Куликов Е.П., Варенов Б.М. Гормональный статус у больных мастопатией. Вопросы онкологии. 2000; 46 (2): 172–4. [Bublikov ID, Kulikov EP, Varenov BM. Hormonal status in patients with mastopathy. *Oncology Issues*. 2000; 46 (2): 172–4 (in Russian).]
10. Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии. Медлайн-Экспресс. 2008 (5): 10–7. [Prilepskaya VN, Tagieva TT. Fibrocystic disease of the mammary glands: possibilities of non-hormonal therapy. *Medline Express*. 2008 (5): 10–7 (in Russian).]
11. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Ким Е.А. Дисгормональные дисплазии молочных желез. Маммология. 2006; 2: 9–12. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Kim E.A. Dishormonal dysplasia of the mammary glands. *Mammology*. 2006; 2: 9–12 (in Russian).]
12. Фон Вольфф М., Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Под общ. ред. Е.Н. Андреевой. М.: МЕДпресс-информ, 2018. [Von Wolff M, Stute P. Gynecological endocrinology and reproductive medicine. Under the general editorship of E.N. Andreeva. Moscow: MEDpress-inform, 2018 (in Russian).]
13. Мацца Д. Справочник по гинекологии. Под ред. Г.Т. Сухих, И.А. Аполкиной. М.: Практическая медицина, 2017. [Mazza D. Handbook of gynecology. Ed. G.T. Sukhikh, I.A. Apolikhina. Moscow: Practical medicine, 2017 (in Russian).]
14. Berkey CS, Willett WC, Frazier AL et al. Prospective study of growth and development in older girls and risk of benign breast disease in young women. *Cancer* 2011; 117 (8): 1612–20.
15. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RVP. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122 (12): 1053.
16. Catalano O, Mattace Raso M, D'Aiuto M et al. Additional role of colour Doppler ultrasound imaging in intracystic breast tumours. *La radiologia medica* 2009; 114 (2): 253.
17. Itoh A, Ueno E, Tshno E, Kamma H et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239 (2): 341–50.
18. Weismann C, Mayr C, Egger H, Auer A. Breast Sonography – 2D, 3D, 4D Ultrasound or Elastography? *Breast Care* 2011; 6 (2): 98–103. DOI: 10.1159/000327504
19. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E et al. Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16 (11): 1362–89.
20. Корженкова Г.П. Диагностическое значение категорий BI-RADS в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 4: 10–6. [Korzenkova G.P. Diagnostic value of categories BI-RADS in the management of patients with benign pathology of the mammary glands. *Tumors of the female reproductive system*. 2016; 4: 10–6 (in Russian).]
21. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Benign diseases of the breast. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
22. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Ким Е.А., Левкина Н.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; 2: 45–52. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Kim E.A., Levkina N.V. Practical recommendations for drug correction of diffuse dishormonal dysplasia of the mammary glands. *Tumors of the female reproductive system*. 2014; 2: 45–52 (in Russian).]
23. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Левкина Н.В. Гормональная терапия диффузной мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; 3: 53–7. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Levkina N.V. Hormonal therapy of diffuse mastopathy. *Tumors of the female reproductive system*. 2014; 3: 53–7 (in Russian).]
24. Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М. и др. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 2: 48–54. [Rozhkova N.I., Mesikh E.V., Burdina L.M. et al. Medicinal pathogenetic correction of benign diseases of the mammary gland. *Tumors of the female reproductive system*. 2008; 2: 48–54 (in Russian).]
25. Чистяков С.С., Сельчук В.Ю., Гребенникова О.П. и др. Опухоли женской репродуктивной системы. Под ред. С.С. Чистякова. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; с. 53–83. [Chistyakov S.S., Selchuk V.Yu., Grebennikova O.P. et al. Tumors of the female reproductive system. Ed. S.S. Chistyakov. Moscow: Medical Information Agency, 2011; p. 53–83 (in Russian).]
26. Wang K, Li F, Chen L et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget* 2017; 8 (46): 81109.
27. Román M, Graff-Iversen S, Weiderpass E et al. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer prognostic characteristics: a linkage between nationwide registries. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* 2016; 25 (11): 1464–73.
28. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10 (2): 189–96.
29. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid* 2013; 23 (8): 938–46.
30. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Междисциплинарные аспекты патологии молочной железы: обзор литературы. Гинекология. 2016; 18 (5): 53–9. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Interdisciplinary aspects of breast pathology: literature review. *Gynecology*. 2016; 18 (5): 53–9 (in Russian).]
31. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid*. 2001; 11 (5): 483–6.
32. Shrivastava A, Tiwari M, Sinha RA et al. Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway. *J Biol Chem* 2006; 281 (28): 19762–71.
33. Anguiano B, García-Solís P, Delgado G, Aceves Velasco C. Uptake and gene expression with antitumoral doses of iodine in thyroid and mammary gland: evidence that chronic administration has no harmful effects. *Thyroid* 2007; 17 (9): 851–9.
34. Iodine Monograph. *Alternat Med Rev* 2010; 15 (3): 273–8.
35. Беспалов В.Г., Бараш Н.Ю., Иванова О.А. и др. Изучение лекарственного препарата Мамоклам для лечения больных с фиброаденоматозом молочных желез. Вопросы онкологии. 2005; 51 (2): 241–6. [Bespalov V.G., Barash N.Yu., Ivanova O.A. Study of the drug Mamoklam for the treatment of patients with fibroadenomatosis of the mammary glands. *Issues Oncol* 2005; 51 (2): 241–6 (in Russian).]
36. Беспалов В.Г. Мастопатия и лекарственный препарат Мамоклам. СПб.: Игра света, 2008; с. 68.

- [Bespalov V.G. Mastopathy and the drug Mamoclam. St. Petersburg: Game of Light, 2008; p. 68 (in Russian).]
37. Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии. *Медлайн-экспресс*. 2008; 5: 10–8.
[Prilepskaya V.N., Tagieva T.T. Fibrocystic disease of the mammary glands: possibilities of non-hormonal therapy. *Medline Express*. 2008; 5: 10–8 (in Russian).]
 38. Беспалов В.Г. Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018; 1 (2): 141–7. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-141-147
[Bespalov V.G. Pathogenetic treatment of mastopathy and prevention of breast cancer. *breast cancer. Mother and child*. 2018; 1 (2): 141–7. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-141-147 (in Russian).]
 39. Инструкция по применению препарата Маммолайн. <https://www.rlsnet.ru/drugs/mammolain-87730>
[Instructions for use of the drug Mammolain. <https://www.rlsnet.ru/drugs/mammolain-87730> (in Russian).]
 40. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. /<https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch/>
[State register of medical devices and organizations (individual entrepreneurs) engaged in the production and manufacture of medical devices /<https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch/> (in Russian).]
 41. Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В. и др. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. *Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (5): 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952
[Drapkina O.M., Karamnova N.S., Kontsevaya A.V. et al. Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction as part of preventive counseling. *Guidelines. Cardiovascular therapy and prevention*. 2021; 20 (5): 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952 (in Russian).]
 42. WHO, UNICEF. Iodine deficiency in Europe: A continuing public health problem. Geneva, World Health Organization. 2007. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43398/9789241593960_eng.pdf?ua=1
 43. Salt reduction and iodine fortification strategies in public health: report of a joint technical meeting convened by the World Health Organization and The George Institute for Global Health in collaboration with the International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders Global Network, Sydney, Australia, March 2013. <https://www.who.int/publications/i/item/978924150669>
 44. Доброхотова Ю.Э., Нариманова М.Р., Ильина И.Ю. Роль перекисного окисления липидов при доброкачественных заболеваниях молочных желез. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017; 25 (26): 1958–60.
[Dobrokhotova Yu.E., Narimanova M.R., Ilyina I.Yu. The role of lipid peroxidation in benign diseases of the mammary glands. *Breast cancer. Mother and child*. 2017; 25 (26): 1958–60 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.

E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-340

Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru;

ORCID: 0000-0003-0219-340

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.

E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7771-3549

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru;

ORCID: 0000-0002-7771-3549

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.

E-mail: ivuiu@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6397-7052

Igor V. Yurasov – D. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: ivuiu@yandex.ru;

ORCID: 0000-0001-6397-7052

Щербакова Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.

E-mail: krasnikova_olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6118-0637

Olga G. Sherbakova – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Far Eastern State Medical University. E-mail: krasnikova_olga@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-6118-0637

Поступила в редакцию / Received: 04.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 21.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023