

Г.В. ТОЧИЛЬНИКОВ

**ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
И ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ
МАММОЛАЙН**

*Пособие для врачей
издание второе, дополненное*

МОСКВА
2022

УДК 618.19-006.5 (075.8)

ББК 55.6

Б53

Г.В. Точильников

Доброкачественная дисплазия молочной железы и лекарственный препарат Маммолайн: Пособие для врачей. – М: 2022. – Количество с. 101.

В пособии освещены современные представления об этиологии и патогенезе доброкачественной дисплазии молочной железы, являющейся самой частой патологией женщин; даются практические рекомендации по диагностике и лечению доброкачественной дисплазии молочной железы. Рассматривается взаимосвязь доброкачественной дисплазии и рака молочной железы, а также практические рекомендации по оценке индивидуального риска рака молочной железы у больных доброкачественной дисплазией молочной железы. Представлен лекарственный препарат Маммолайн. Показаны результаты терапевтического применения препаратов на основе липидно-йодного комплекса ламинарии у пациенток с доброкачественной дисплазией молочной железы и гинекологическими заболеваниями. Даются практические рекомендации по применению Маммолайна для лечения доброкачественной дисплазии молочной железы и снижения риска развития рака молочной железы. Представлены ответы на наиболее частые и характерные вопросы. Пособие предназначено для практических врачей: акушеров-гинекологов, онкологов, маммологов, хирургов, эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики (семейная медицина), рентгенологов, специалистов по УЗИ диагностике, а также для слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

Табл. 17. Ил. 24. Библиогр.: 111 назв.

ISBN 978-5-4465-3680-1.

© Точильников Г.В., 2022 г.

Корректор: Уколова Е.М.

Компьютерная верстка: Пивнева И.Е.

Подписано в печать: 15 сентября 2022 г.

Отпечатано в типографии ООО «АЛЬТИГРАФИКА».

115093, г. Москва, Партийный пер., д. 1, кор. 10.

Тел.: 8 (499) 235-17-28 / e-mail: altygraf@mail.ru / www.altgraphic.ru.

Формат 70x90/16.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 7,82. Тираж 1 000 экз.

Заказ 135/215.

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ОПРЕДЕЛЕНИЕ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛАССИФИКАЦИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	9
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	10
КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	13
Анамнез.....	14
Осмотр и пальпация.....	14
Рентгеновская маммография.....	15
Ультразвуковая диагностика.....	16
Морфологические исследования.....	16
Исследования гормонального статуса.....	17
ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ДИСПАЗИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	18
Риск рака молочной железы у больных с доброкачественной дисплазией молочной железы.....	18
Общая этиология доброкачественной дисплазии и рака молочной железы.....	21
Общий патогенез доброкачественной дисплазии и рака молочной железы.....	23
ЛЕЧЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	26
Хирургическое и немедикаментозное лечение доброкачественной дисплазии молочной железы.....	26
Лекарственное лечение доброкачественной дисплазии молочной железы.....	27
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ МАММОЛАЙН В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕ- СТВЕННОЙ ДИСПАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	30

Органический йод препарата Маммолайн и его механизмы действия в лечении доброкачественной дисплазии и профилактике рака молочной железы.....	30
Клинические испытания препарата Мамоклам в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России и Клинике женского здоровья – диагностическом центре Департамента здравоохранения Москвы.....	36
Клинические испытания препарата Мамоклам в Ленинградском областном клиническом онкологическом диспансере.....	41
Клиническое изучение препарата Мамоклам в других клиниках.....	53
Клинические испытания препарата Мамоклам в Республиканском специализированном Научно-практическом Медицинском Центре Онкологии и Радиологии (РСНПМЦОиР) Минздрава Республики Узбекистан.....	57
Маммолайн и снижение риска рака молочной железы.....	60
Преимущества препарата Маммолайн.....	61
ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ.....	63
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МАММОЛАЙН.....	75
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МАММОЛАЙН.....	78
ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	81

Сокращения

ДДМЖ – доброкачественная дисплазия молочной железы

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МГП – маммографическая плотность

МЖ – молочные железы

МКБ-10 – международная классификация болезней десятого пересмотра

ПНМЖ – предменструальное напряжение молочных желез

РМЖ – рак молочной железы

Т₃ – трийодтиронин

Т₄ – тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЩЖ – щитовидная железа

Ламинарии слоевищ липидно-йодный комплекс – липидный комплекс

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) или мастопатия – наиболее частая женская патология. ДДМЖ – фактор риска рака молочной железы (РМЖ). РМЖ является ведущей онкологической патологией у женщин. Например, в России с середины 1980-х годов прошлого века РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин. Среди многочисленных факторов риска РМЖ ДДМЖ занимает особое место в связи с широкой распространенностью данной патологии и большим интересом к ДДМЖ со стороны врачей и пациенток. Однако на сегодняшний день в отношении ДДМЖ нет общепринятой классификации, полностью однозначного понимания этиологии и патогенеза, стандартов диагностики и лечения, определения индивидуального риска РМЖ и профилактики РМЖ у больных ДДМЖ, и даже единой терминологии доброкачественной патологии молочных желез (МЖ) [20, 33].

ДДМЖ – обширная неоднородная группа доброкачественной патологии МЖ, различающаяся по своим клиническим, эхографическим, маммографическим, морфологическим проявлениям, а самое главное – по степени риска РМЖ. Своевременная диагностика и лечение ДДМЖ чрезвычайно важны, так как борьба с данной патологией не только улучшает качество жизни, но и является важной мерой профилактики РМЖ [2, 6, 11, 50].

ДДМЖ – мультидисциплинарная проблема [27], которая затрагивает врачей различных специальностей, в первую очередь, маммологов и гинекологов, а также хирургов, терапевтов, эндокринологов, онкологов, рентгенологов, УЗИ специалистов и т.д. [34]. В связи с этим, важным этапом является взаимодействие врачей различных специальностей при ведении пациенток с ДДМЖ.

В данном методическом пособии представлены современные взгляды на ДДМЖ, а также обращено особое внимание на взаимосвязь между ДДМЖ и РМЖ.

Патогенетическое лечение ДДМЖ, с применением современных эффективных лекарственных средств, направлено не только на устранение дискомфорта и повышение качества жизни, но что самое важное на профилактику РМЖ. Помимо этого, патогенетическое лечение ДДМЖ может способствовать коррекции гинекологических заболеваний и уменьшению количества пациенток с данными патологиями.

Мамоклам – популярный высокоэффективный российский лекарственный препарат для патогенетического лечения ДДМЖ, имеющий

свою успешную историю применения в течение более чем 20 лет при ДДМЖ и гинекологических заболеваниях.

Маммолайн производится тем же предприятием-производителем (ЗАО «Мега Фарм», Россия), что и Мамоклам, является первым зарегистрированным Минздравом России воспроизведенным препаратом, что гарантирует идентичность состава, механизма действия, показаний и способов применения; соблюдение всех технологических процессов, согласно нормативной документации лекарственного препарата Маммолайн.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛАССИФИКАЦИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....

По данным отечественных и зарубежных авторов, распространенность ДДМЖ во многих странах в женской популяции составляет 50–60%. При этом отмечаются возрастные эпидемиологические особенности, в возрасте 13–20 лет ДДМЖ встречается редко, 20–30 лет – у 20–30% женщин, 30–40 лет – 50–60%, 41–50 лет – 70–80%, в менопаузе – до 20% [2, 28, 33, 88, 93]. Частым симптомом ДДМЖ является циклическая масталгия, с которой в своей жизни сталкивается 60–70% женщин [84]. ДДМЖ обычно подвержены женщины в репродуктивном возрасте, а пик заболеваемости приходится на возраст 30–45 лет [33, 93, 94].

ДДМЖ – это группа заболеваний, которая характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей МЖ с нарушением соотношений эпителиального и соединительно-тканного компонентов [31]. ДДМЖ клинически характеризуется масталгией, отеком и нагрубанием МЖ, иногда патологическими выделениями из сосков; диффузными и узловыми уплотнениями в МЖ при пальпации; при рентгеновском маммографическом и ультразвуковом исследовании (УЗИ) в МЖ выявляются уплотнения и кисты; при гистологическом и цитологическом исследованиях в тканях МЖ находят гиперплазию эпителиальных клеток в дольковых и протоковых структурах, гиперплазию фибробластов, предраковые изменения [33].

Всемирная организация здравоохранения в 1984 году для обозначения доброкачественной патологии МЖ предложила термин «фиброзно-кистозная болезнь». С 1995 года, в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10), доброкачественные заболевания МЖ обозначают как ДДМЖ. В то же время, в зарубежной литературе и медицинской документации для определения данной патологии применяются и другие термины: мастопатия, фиброзно-кистозная мастопатия, фиброаденоматоз, дисгормональная гиперплазия МЖ, доброкачественная болезнь груди, мазоплазия, мастодиния, кистозная десквамативная гиперплазия, хронический кистозный мастит, склеро-кистозный мастоз и др. [20, 28, 33, 48, 88, 94, 97].

Минздрав России (Методические рекомендации МЗ РСФСР, 1985) предложил клинико-рентгенологическую классификацию ДДМЖ, которой чаще всего пользуются в России, и которая на сегодняшний день представлена следующим образом [31]:

Диффузная мастопатия в виде 4 типов:

- с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- с преобладанием фиброзного компонента;
- с преобладанием кистозного компонента;
- смешанная форма: железисто-фиброзная, железисто-кистозная, фиброзно-кистозная, железисто-фиброзно-кистозная.

Узловая мастопатия.

Доброкачественные опухоли и узловые образования: фиброаденомы, кисты, липомы, листовидные фиброаденомы, атеромы, липогранулемы, гамартромы, сосудистые опухоли, галактоцеле.

Необходимо обратить особое внимание на морфологическую классификацию по степени пролиферации и атипии эпителия, так как она важна для оценки индивидуального риска РМЖ [51]:

- Непролиферативная мастопатия (I степень).
- Мастопатия с пролиферацией эпителия (II степень).
- Мастопатия с атипичной пролиферацией эпителия (III степень).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....

ДДМЖ – заболевание полиэтиологической природы. Главной причиной высокой распространенности ДДМЖ является так называемый эколого-репродуктивный диссонанс или изменение акушерского портрета женщины, характерное для экономически развитых стран. До середины 20 века менархе у девочек наступало примерно в 17 лет, а менопауза у женщин – в 40 лет, а сейчас – соответственно в 12–14 и 50–52 года. Сегодня большая часть женщин рождает не более 1–2 детей, тогда как раньше роды были более частыми, а срок кормления грудью более длительным. В связи с этим период репродуктивного возраста женщины увеличился в 2 раза, в среднем с 20 до 40 лет, а количество менструальных циклов на протяжении жизни выросло в 4 раза – в среднем со 100 до 400; современная женщина испытывает значительно более длительное воздействие эстрогенов [4, 34]. В результате изменения акушерского портрета современная женщина испытывает значительно более длительное воздействие эстрогенов, находится в состоянии хронической гиперэстрогении, а ДДМЖ и развивается как ответ МЖ на избыток эстрогенов. В азиатских странах и других регионах, где сохранилась практика рождения большого количества детей и длительного кормления грудью, ДДМЖ и РМЖ встречаются значительно реже. Многолетние

исследования выявили еще десятки этиологических факторов различной природы, вызывающих ДДМЖ [9, 18, 28, 36, 40, 52, 71, 72, 80, 93, 97], которые суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Этиологические факторы мастопатии

<i>Группа</i>	<i>Факторы, способствующие развитию мастопатии</i>
Генетические	У кровных родственников больных раком молочной железы, у носителей мутантных генов BRCA1 и BRCA2 чаще встречается мастопатия, пролиферативные и предраковые формы мастопатии, выше маммографическая плотность; полиморфизм генов биосинтеза половых гормонов
Репродуктивные	Раннее менархе, низкая частота родов, низкая частота первой беременности, закончившейся родами, высокая частота искусственных аборт, отсутствие или короткий период грудного вскармливания; высокая маммографическая плотность в позднем репродуктивном и менопаузальном возрасте
Гормональные	Гиперэстрогения, локальная гиперэстрогения, дефицит прогестерона в лютеиновой фазе, гиперпролактинемия, субклинический и клинический гипотиреоз
Гинекологические болезни	Гиперпролиферация, атипия, carcinoma in situ протокового и долькового эпителия молочных желез; нарушения менструального цикла, кисты яичников, миомы матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, синдром поликистозных яичников
Экстрагенитальная патология	Ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, болезни печени, болезни щитовидной железы, врожденная дисфункция коры надпочечников
Внешней среды и стиля жизни	Питание так называемого западного типа: избыток жиров, калорий, животных белков, алкоголя, недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; хронические стрессы; фрустрирующие ситуации: неудовлетворенность положением в обществе, конфликты; гиподинамия; сексуальная неудовлетворенность
Медицинские вмешательства	Облучение грудной клетки, менопаузальная гормональная терапия

В основе патогенеза ДДМЖ лежат сложные механизмы взаимодействия всех систем женского организма и, прежде всего, гормональной. Это связано с тем, что ДДМЖ является гормонально зависимым заболеванием, характеризующимся дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. При этом, МЖ наиболее восприимчивы к изменению гормонального гомеостаза среди всех органов репродуктивной системы. На функционирование МЖ влияет как минимум 15 гормонов. В их число входит фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол,

эстриол, эстрон, прогестерон, пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), плацентарный лактоген, андрогены, тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин (Т₄), трийодтиронин (Т₃), адренокортикотропный гормон, кортизол, соматотропный гормон [2, 33, 34, 45, 93, 94]. Нарушения работы этой сложной гормональной системы приводит к развитию ДДМЖ, которую можно рассматривать как биомаркер неблагополучного гормонального фона.

Нарушение ритма секреции гонадотропных гормонов влечет за собой гормональный дисбаланс, прежде всего, гиперэстрогению. Это расстройство является определяющим в патогенезе ДДМЖ. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового и альвеолярного эпителия, а также соединительнотканной стромы. Пролиферативное действие эстрогенов на МЖ осуществляется тремя путями: прямая стимуляции клеточной пролиферации за счет взаимодействия эстрадиола, связывающегося с эстрогенным рецептором, с ядерной ДНК; непрямая стимуляция за счет индукции синтеза факторов роста, влияющих на эпителий ауто- и паракринными путями; в результате отрицательной обратной связи, в которой эстрогены нивелируют эффекты ингибирующих факторов роста. Важнейшим звеном патогенеза ДДМЖ является недостаток прогестерона. В свою очередь, прогестерон ограничивает влияние эстрогенов на молочные железы несколькими путями: стимулирует продукцию ферментов 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые окисляют эстрадиол в менее активный эстрон и затем превращают его в неактивный эстрона сульфат; снижает экспрессию эстрогенных рецепторов; вызывает созревание и дифференцировку эпителия альвеол; вызывает апоптоз посредством модуляции гена p53; модулирует митогенные протоонкогены. Нередко ДДМЖ встречаются у женщин с овуляторными циклами и нормальной репродуктивной функцией. В таких случаях возникновение патологии больше зависит от состояния рецепторов половых гормонов в тканях МЖ, местного гормонального дисбаланса, а не от количества гормонов в плазме крови. Жировая ткань МЖ выступает в качестве депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Превращение андрогенов в эстрадиол и эстрон происходит под действием ароматазы. С возрастом этот процесс усиливается, что может быть одной из причин роста заболеваемости ДДМЖ с увеличением возраста женщин [28, 33, 45, 47, 93, 94]. Таким образом, недостаток прогестерона, преобладание эстрадиола и хроническая гиперэстрогения лежат в основе патогенеза ДДМЖ. Соотношение пропролиферативных и антипролиферативных гормональных сигналов эстрогенов и прогестерона вносит значимый вклад в развитие ДДМЖ.

Развитие гиперпластических процессов в ткани МЖ развивается более чем у половины пациенток с гиперпролактинемией. Гиперпролактинемия является свидетельством нарушения гипоталамо-гипофизарной функции. Повышенная секреция пролактина может быть вызвана различными физиологическими и патологическими состояниями, опухолями гипофиза, приемом некоторых лекарств. Избыток пролактина оказывает стимулирующее действие на пролиферативные процессы в тканях МЖ путем увеличения содержания рецепторов эстрадиола и повышения чувствительности клеток к действию эстрогенов. Гиперпролактинемия вызывает овуляторные и ановуляторные расстройства менструального цикла. С повышенным уровнем пролактина ассоциированы предменструальный синдром, масталгия, дисменорея [2, 33, 45].

Все вышеназванные нарушения приводят к единому патогенетическому следствию: избыточной пролиферации протокового и долькового эпителия, а также соединительной ткани МЖ. Гиперпролиферация эпителия протоков и долек приводит к диффузным уплотнениям, закупорке протоков, дуктэктазии, формированию кист, а разрастание соединительной ткани вызывает фиброз стромы. Морфологические изменения при ДДМЖ прогрессируют постепенно. Вначале появляются диффузные изменения в виде эктазии протоков, образования кист, фиброза стромы. Затем появляются очаговые узлы на фоне диффузной патологии. Затем в узлах появляется гиперпролиферация эпителия в протоках или дольке. Выделяют эпителиальный, миоэпителиальный и фиброзэпителиальный типы пролиферации. На следующей стадии трансформации в пролифератах появляются атипичные клетки [37, 76, 90].

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....

Диагноз ДДМЖ ставится на основании клинического, инструментального, цитологического и гистологического обследований [15, 19, 20, 31, 33, 34, 76, 88, 93, 94, 97]. Комбинация и выраженность симптомов ДДМЖ значительно варьирует как среди различных пациенток, так и у одной и той же женщины в различные периоды жизни и фазы менструального цикла. Клинически бывает трудно дифференцировать физиологические изменения в МЖ от ДДМЖ. Поэтому в практике нередко встречается как гипер-, так и гиподиагностика ДДМЖ. Для диагностики следует использовать весь арсенал доступных диагностических методов. Диагноз ДДМЖ должен быть подтвержден данными маммографического

и/или эхографического обследований, а при необходимости – и данными морфологических исследований. Все обследования МЖ рекомендуется проводить на 7–14 дни менструального цикла, когда снижается перименструальный отек и уменьшается болезненность.

Анамнез

В анамнезе женщин, страдающих ДДМЖ, часто имеются различные патологии, связанные с нарушениями в репродуктивной системе и сбоями в гормональном балансе: раннее менархе, выкидыши, невынашивание беременности, искусственные аборты, нарушения менструального цикла, дисфункциональные маточные кровотечения, нерегулярная половая жизнь; хронические воспалительные заболевания половых органов, кисты яичников, миомы матки, эндометриоз; гипотиреоз или тиреотоксикоз, диффузный или узловой зоб, заболевания печени и желчевыводящих путей, ожирение.

При ДДМЖ пациентки жалуются на масталгию, предменструальное напряжение молочных желез (ПНМЖ), выделения из сосков. Боли в МЖ могут иметь различный характер и интенсивность. При предменструальном синдроме больные отмечают ощущение распирания, давления, тяжести в МЖ, увеличение объема и нагрубание МЖ в предменструальный период. Выделения из сосков могут быть молозивными, иметь желтоватый или зеленоватый цвет. При внутрипротоковой папилломе основной жалобой больных является наличие кровянистых, бурых или зеленовато-бурых выделений из сосков; появление корочек на соске. Менструальный цикл при ДДМЖ может быть, как регулярным, так и могут наблюдаться различные нарушения цикла. При фиброаденоме пациентки, как правило, обнаруживают в МЖ плотное безболезненное образование. При крупной кисте больные жалуются на образование в МЖ, которое постепенно увеличивается в размерах, либо появляется внезапно.

Осмотр и пальпация

Осмотр и пальпацию МЖ пациентки проводят в положении стоя и лежа. При пальпации определяют диффузный или очаговый характер уплотнений. Затем делают двухстороннюю пальпацию регионарных подмышечных и подключичных лимфатических узлов, а также надключичных лимфоузлов.

Наиболее выраженные изменения обычно обнаруживаются в верхне-наружных квадрантах МЖ. Частым симптомом ДДМЖ являются молозиво-подобные, зеленоватые или желтоватые выделения из сосков, появляющиеся при легком надавливании на ткани, окружающие сосок.

При узловой ДДМЖ узловые уплотнения хорошо определяются при положении стоя, в горизонтальном положении уплотнения теряют свои границы и как бы исчезают в окружающих тканях. При прижати уплотнения ладонью к грудной стенке оно перестает определяться – отрицательный симптом Кенига. С кожей очаг уплотнения не связан – кожные симптомы отрицательные.

Крупная киста, аденома и фиброаденома в МЖ при пальпации представляет собой узел округлой или овальной формы, как правило, безболезненный, мягкоэластической, плотноэластической или плотной консистенции, с четкими контурами, гладкой или реже бугристой поверхностью, хорошо подвижный, не спаянный с кожей. Узел легко смещается относительно окружающих тканей – симптом «плавания» опухоли по железе. В горизонтальном положении большой узел не исчезает. При прижати уплотнения ладонью к грудной стенке узел также не исчезает – положительный симптом Кенига.

Рентгеновская маммография

Рентгеновская маммография – наиболее информативный метод диагностики патологических изменений в МЖ.

При диффузной ДДМЖ с преобладанием железистого компонента железистая ткань состоит из множества мелких очагов уплотнения без четких границ диаметром до 1 см, представляющих гиперплазированные железистые ходы и дольки. Структура железистого треугольника выглядит как ноздреватая, пористая. Множественные мелкоочаговые тени неправильной формы и неровными краями – увеличенные дольки. Иногда эти тени полностью сливаются между собой, образуя очаги уплотнения железистой ткани (долек) (рис. 1). При преобладании фиброзного компонента на маммограммах выявляется уплотнение всей или значительной части железистой ткани, выделяются линейные тени утолщенных фиброзно-измененных млечных протоков. При этом нормальное расположение структур МЖ не нарушено, фиброзная строма имеет радиарную ориентацию от основания железы в сторону соска, сосок и кожа не изменены, ретромаммарное пространство не сужено (рис. 2). При преобладании кистозного компонента маммографическая картина может напоминать аденоз; множественные мелкие кисты создают впечатление зернистости. При крупных кистах общий рисунок паренхимы молочной железы хаотичный, а на его фоне отмечаются образования округло-овальной формы, одинаковые по плотности (рис. 3). При смешанной форме диффузной ДДМЖ на маммограммах определяется крупнопетлистый рисунок с множественными участками просветления различных размеров, кистозные полости, округлой формы, с четкими контурами (рис. 4).

При узловой ДДМЖ на маммограммах на фоне диффузных изменений имеются одиночные или множественные очаги уплотнения с неровными, нечеткими контурами, без резких границ переходящие в окружающую ткань. В отличие от раковой опухоли, очаговое уплотнение при ДДМЖ имеет неоднородную структуру и не изменяет структурный рисунок ткани МЖ (рис. 5). Аденома и фибroadенома МЖ на маммограммах выглядят в виде узла округлой или овальной формы с четкими, ровными или слегка волнистыми контурами. Небольшие фибroadеномы диаметром до 3 см обычно имеют однородную структуру, более крупные фибroadеномы чаще имеют неоднородную структуру. По интенсивности узел немного более плотный по сравнению с окружающей тканью железы (рис. 6). Фибroadеномы, так же, как и РМЖ, обызвествляются примерно в 30% случаев, но характер кальцинатов другой: они немногочисленные, более крупные и бесформенные. Наиболее информативным методом диагностики интратипроотоковых папиллом является дуктография.

Ультразвуковая диагностика

УЗИ дополняет и уточняет патологическую картину МЖ, а при обследовании женщин до 35–40 лет является методом выбора. Эхография позволяет четко выявить множественные или одиночные кисты в МЖ, провести дифференциальную диагностику солидных образований и кист. Кисты выглядят в виде эконегативных образований. Проходя сквозь жидкостную среду, ультразвуковой сигнал оставляет за задней стенкой кисты дорожку усиленного эхосигнала. Кисты МЖ формируются по типу ретенционных кист, обычно имеют округлые очертания, хорошо отграничены и замкнуты, так как они не сообщаются с выводными протоками (рис. 7). Чаще встречаются однокамерные кисты, длительно существующие кисты могут быть многокамерными. Диаметр крупных кист обычно составляет 2–5 см. Эхография позволяет обнаружить и мелкие кисты диаметром 3–5 мм, которые не выявляются ни пальпаторно, ни рентгенологически. Особое внимание следует обращать на так называемые сложные или комплексные кисты с внутрикистозным компонентом (рис. 8), которые требуют обязательной биопсии, эвакуации внутрикистозного содержимого и цитологического исследования аспирата.

Морфологические исследования

Морфологические методы исследований при обычной ДДМЖ проводят не всегда, их обязательно применяют при подозрении на злокачественную опухоль МЖ. Для взятия клеточного и тканевого материала используют пункционную тонкоигольную аспирационную биопсию, тре-

пан-биопсию – толстой иглой, мазок-отпечаток выделений из сосков, эксцизионную биопсию со срочным гистологическим исследованием. При анализе гистологических препаратов выявляют морфологические признаки ДДМЖ. При непролиферативных формах ДДМЖ в просветах железистых полостей отсутствуют разрастания эпителия. При обычной гиперплазии эпителия наблюдаются очаги разрастания нормального эпителия в протоках или дольках. Среди непролиферативной ДДМЖ выделяют дольковую форму, когда разрастаются преимущественно дольки МЖ (рис. 9); протоковую форму – при преобладании расширения протоков (рис. 10); смешанную форму при одновременном разрастании долек и расширением протоков (рис. 11). Среди пролиферативной ДДМЖ выделяют протоковую гиперплазию (рис. 12) и дольковую гиперплазию (рис. 13) [37, 76, 90].

Предрак МЖ – морфологическое понятие. К основным формам предраковых изменений относят протоковую атипичную гиперплазию эпителия и протоковую карциному *in situ*; дольковую атипичную гиперплазию эпителия и дольковую карциному *in situ*. При атипичной гиперплазии эпителия наблюдаются скопления атипичных клеток в протоках (рис. 14) или дольках (рис. 15). При протоковой карциноме *in situ* (рис. 16) и дольковой карциноме *in situ* (рис. 17) скопления клеток в протоках или дольках приобретают признаки неинфильтрирующего рака. К предраковым изменениям относят также склерозирующий аденоз (рис. 18), при котором наблюдаются различные пролиферативные изменения, включающие разрастания мелких желез, протоковую гиперплазию, фиброзные разрастания стромы, микрокальцинаты; и радиальный рубец (рис. 19), при этом преобладает фиброэластическая ткань, внутри которой видны радиально расходящиеся протоки с гиперплазией эпителия, кисты, микрокальцинаты [37, 76, 90].

При кистозных образованиях в МЖ необходима пункционная тонкоигльная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием аспирата. Цитологический анализ позволяет выявить наличие гиперплазии и атипии эпителия, поставить диагноз папилломы или карциномы внутренней поверхности капсулы кисты. Пристеночные разрастания доброкачественной или злокачественной природы появляются в полости кисты в 1–3% случаев.

Исследования гормонального статуса

Исследования гормонального статуса важны для выбора лечебной тактики у больных мастопатией. При ДДМЖ определяются следующие нарушения гормонального баланса: абсолютная или относительная гиперэстрогемия и гипопрогестеронемия, гиперпролактинемия,

нарушение соотношения ФСГ к ЛГ. При ДДМЖ может выявляться гипотиреоз: снижение уровней Т4 и Т3 и повышение уровня ТТГ; нередко наблюдается субклинический гипотиреоз: Т4 и Т3 – на нижних границах нормы, ТТГ – на верхней границе нормы.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....

Проблема патологии МЖ является актуальной в онкологии. Например, в 2018 году в России зарегистрировано 70682 новых случаев РМЖ у женщин, что составило 21,1% в структуре онкологической заболеваемости женщин; стандартизованный показатель заболеваемости составил 51,63 на 100 тысяч женщин, за 10 лет данный показатель вырос на 22,15%, рост на 1,97% в год [22]. При этом ДДМЖ имеется у 50–60% российских женщин [2], однако в настоящее время считается, что данная патология не является предраком. Тем не менее, связь между ДДМЖ и РМЖ безусловно присутствует.

Существуют четыре группы доказательств связи ДДМЖ с РМЖ: 1) у ДДМЖ и РМЖ общие факторы риска; 2) патогенез ДДМЖ и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль играет гиперэстрогения и гиперпролиферация протокового и долькового эпителия МЖ; 3) при мастэктомии по поводу РМЖ в окружающей ткани часто обнаруживаются морфологические проявления ДДМЖ и предраковые изменения; 4) в эпидемиологических исследованиях у больных РМЖ доказана связь с предшествующей ДДМЖ [48].

Риск рака молочной железы у больных с доброкачественной дисплазией молочной железы

ДДМЖ является самостоятельным фактором риска РМЖ. Было проведено более 3000 эпидемиологических исследований о связи ДДМЖ с РМЖ [11]. В таблице 2 приведены результаты наиболее крупных эпидемиологических когортных проспективных и ретроспективных исследований или исследований по методу случай-контроль по связи ДДМЖ и РМЖ. Все формы ДДМЖ – непролиферативная, пролиферативная без атипии, пролиферативная с предраковыми изменениями – статистически значимо повышали риск РМЖ по сравнению с выбранными контролями. ДДМЖ без пролиферации эпителия повышала риск РМЖ в 1,60–2,23 раза по сравнению со здоровыми женщинами. ДДМЖ с гиперплазией без атипии повышала риск РМЖ в 1,45–3,58 раза

по сравнению со здоровыми женщинами или женщинами с непролиферативной ДДМЖ. ДДМЖ с атипичной гиперплазией повышала риск РМЖ в 2,03–7,01 раз по сравнению со здоровыми женщинами или женщинами с непролиферативной ДДМЖ. ДДМЖ с радиальными рубцами повышала риск РМЖ в 1,82–2,14 раза по сравнению с ДДМЖ без радиальных рубцов. ДДМЖ со склерозирующим аденозом повышала риск РМЖ в 2,10 раза по сравнению с общепопуляционным риском. У женщин с ДДМЖ и высокой МГП риск РМЖ был выше в 1,95–3,36 по сравнению с женщинами с нормальными маммограммами. Даже один из симптомов ДДМЖ – длительная циклическая масталгия – повышал риск РМЖ в 5,31 раза по сравнению с общепопуляционным риском (табл. 2).

Dyrstad S.W. с соавторами [67] в 2015 году провели мета-анализ 32 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований о связи ДДМЖ с риском РМЖ. Авторы делают заключение, что пролиферативные формы ДДМЖ как без атипии, так и с атипией, достоверно повышают риск РМЖ; у данных пациенток необходимы усиленные меры профилактики, такие как дополнительные методы скрининга и химиопрофилактика.

В таблице 3 представлена степень риска РМЖ в сравнении с общепопуляционным риском при различных гистологических вариантах ДДМЖ по данным R.J. Santen и R. Mansel [102]. Риск развития РМЖ в сравнении с общепопуляционным риском при различной доброкачественной патологии МЖ, по данным А.С. Зотова и Е.О. Белика [23], приведен в таблице 4. Риск РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативных формах ДДМЖ (фиброаденомы, апокриновая метаплазия, эктазия протоков, фиброз, аденоз, мастит без гиперпролиферации эпителия); при пролиферативной ДДМЖ (ДДМЖ с гиперпролиферацией эпителия, фиброаденомы с гиперпролиферацией, склерозирующий аденоз, гиперплазия эпителия протоков, внутрипротоковая папиллома, выраженные фиброзно-кистозные изменения) риск РМЖ возрастает в 1,5–3 раза; при пролиферативной ДДМЖ с атипией (атипическая протоковая или дольковая гиперплазия) риск РМЖ повышается в 4 раза и достигает наиболее высоких цифр (в 8–12 раз и более) при ДДМЖ с протоковой или дольковой карциномой *in situ*; отягощенная наследственность по РМЖ дополнительно повышает риск РМЖ у больных ДДМЖ с предраковыми изменениями (табл. 3 и 4).

Среди всей доброкачественной патологии МЖ непролиферативные формы ДДМЖ составляют примерно 70%, пролиферативные без атипии – около 30%, пролиферативные с атипией – 4–5% [20, 106].

Таблица 2. Повышение риска рака молочной железы у больных с различными формами доброкачественной дисплазии молочной железы

Число женщин	Форма ДДМЖ	Контроль	Относительный риск РМЖ	Источник
54 5171	ДДМЖ непролиферативная, пролиферативная без- и с атипией	Женщины без ДДМЖ	ДДМЖ непролиферативная – 2,23; ДДМЖ пролиферативная без атипии – 3,58; ДДМЖ пролиферативная с атипией – 4,56	61
11 307	ДДМЖ непролиферативная	Женщины без ДДМЖ	1,60 в целом и 1,95 для женщин старше 50 лет	109
1 406	ДДМЖ пролиферативная с атипией	ДДМЖ непролиферативная	3,29	63
9 155	ДДМЖ с атипичной протоковой или дольковой гиперплазией	ДДМЖ непролиферативная и пролиферативная без атипии	от 5,11 до 7,01	87
1 056	ДДМЖ: гиперплазия без атипии, аденоз, атипичная протоковая и дольковая гиперплазия	ДДМЖ непролиферативная	1,53, 2,08, 2,03 и 4,55	103
1 239	ДДМЖ пролиферативная без- и с атипией	Нормальная МЖ или ДДМЖ непролиферативная	ДДМЖ пролиферативная без атипии – 1,45; ДДМЖ пролиферативная с атипией – 5,27	82
13 434	ДДМЖ без- или со склерозирующим аденозом	Стандартизованный риск РМЖ в популяции	ДДМЖ без склерозирующего аденоза – 1,52; ДДМЖ со склерозирующим аденозом – 2,10	108
9 556	ДДМЖ с радиальными рубцами	ДДМЖ без радиальных рубцов	от 1,82 до 2,14	101
14 602	ДДМЖ при биопсии, повышенная МГП	Женщины с нормальными маммограммами	от 1,95 до 3,36	56
247	Длительная циклическая масталгия	Риск РМЖ в популяции	5,31	98

Коллегия американских патологов рекомендует подразделять женщин с ДДМЖ на три категории в зависимости от выявленных при биопсии МЖ морфологических изменений: 1) непролиферативная – риск РМЖ не повышен и равен общепопуляционному; 2) пролиферативная без атипии – риск РМЖ повышен в 1,5–2 раза по сравнению с общей популяцией; 3) пролиферативная с атипией – риск РМЖ повышен в 4–5 раз по сравнению с общей популяцией [77]. При биопсии МЖ и морфологическом обследовании примерно у 5% женщин с ДДМЖ выявляется атипичная гиперплазия [106].

Таблица 3. Относительный риск рака молочной железы при различных гистологических вариантах доброкачественной дисплазии молочной железы

Риск РМЖ	Диагноз ДДМЖ
× 1	Непролиферативная ДДМЖ; фиброаденомы, апокриновая метаплазия, эктазия протоков, фиброз, аденоз
× 2	Гиперплазия: ДДМЖ с гиперпролиферацией эпителия, фиброаденомы с гиперпролиферацией, склерозирующий аденоз
× 4	Атипическая протоковая или дольковая гиперплазия
× 6	Атипическая протоковая или дольковая гиперплазия с отягощенной наследственностью по РМЖ
× 12	Протоковая или дольковая карцинома in situ

Таблица 4. Относительный риск рака молочной железы при различной доброкачественной патологии молочных желез

Риск РМЖ	Патология МЖ
Не повышен	Метаплазия, эктазия протоков, мастит
Повышен в 1,5–3 раза	Пролиферативные заболевания без атипии: склерозирующий аденоз, фиброаденома, гиперплазия эпителия протоков, внутрипротоковая папиллома, выраженные фиброзно-кистозные изменения
Повышен в 4–5 раз	Гиперплазия с атипией – протоковая, дольковая; гиперплазия эпителия протоков + отягощенный семейный анамнез по РМЖ
Повышен в 8–10 раз	Дольковая и протоковая carcinoma in situ; протоковая гиперплазия с атипией + отягощенный семейный анамнез по РМЖ

Общая этиология доброкачественной дисплазии и рака молочной железы

РМЖ – полиэтиологическое заболевание, к настоящему времени идентифицировано более 120 факторов риска РМЖ [6, 31, 44, 46, 47, 48, 49, 62, 83], которые можно разделить на 8 групп: половые и возрастные, генетические, репродуктивные, гормональные, гинекологическая патология, экстрагенитальная патология, внешней среды и стиля жизни, медицинские воздействия. ДДМЖ – также полиэтиологическое заболевание, а ее факторы риска [6, 9, 20, 28, 33, 93, 94, 97] можно разделить на те же 8 групп.

По значимости среди всех факторов риска РМЖ на первом месте находятся генетические факторы (семейный РМЖ – генетические мутации в умеренно и низкопенетрантных генах, и наследственный РМЖ – мутации в генах BRCA и других генах с высокой пенетрантностью); на втором месте – наличие гиперпролиферации и предраковых изменений протокового и долькового эпителия МЖ [31, 38, 44, 46, 49, 55, 75, 96].

При наличии крупных кист в МЖ риск РМЖ существенно повышается. По сравнению с популяционным риском, при крупнокистозной ДДМЖ риск РМЖ повышается у женщин до 45 лет в 5,9 раза, у женщин старше 55 лет – в 1,7 раза [23]. Выявление атипичных клеток в аспирационной жидкости из соска повышало риск развития РМЖ в 2,1 раза по сравнению с женщинами, у которых не были выявлены атипичные клетки в аспирационной жидкости [78]. Фиброаденомы МЖ сами по себе малигнизируются редко – в 0,5–1,5% случаев [23]. Однако у больных с фиброаденомой на фоне пролиферативной ДДМЖ риск РМЖ был выше соответственно в 3,88 раза по сравнению с общей популяцией [66]. Наличие в анамнезе фиброаденомы без гиперпролиферации и фиброаденомы с гиперпролиферацией эпителия, удаленной при эксцизионной биопсии, повышало в последующем риск развития РМЖ в других участках ткани МЖ соответственно в 1,52 и 2,27 раза [91].

На третьем месте по значимости среди факторов риска РМЖ находится высокая маммографическая плотность (МГП) у женщин позднего репродуктивного и менопаузального возраста [10]. МГП является независимым и сильным фактором, увеличивающим риск развития РМЖ в 3–6 раз. Высокая МГП уступает по степени повышения риска лишь носительству мутантных генов BRCA и наличию предраковых изменений в ткани МЖ. Мета-анализ 42 исследований, в которых суммарно было более 14 тысяч женщин с РМЖ и более 226 тысяч контрольных случаев без РМЖ, установил, что по сравнению с женщинами с МГП менее 5% у женщин при МГП 5–24%, 25–49%, 50–74% и равном или более 75% относительный риск РМЖ составил соответственно 1,79, 2,11, 2,92 и 4,64 [89]. Мета-анализ 6 исследований, в которых суммарно было 3414 женщин с РМЖ и 7199 контрольных женщин без РМЖ, проходящих скрининговую маммографию, показал, что при МГП более 51% риск РМЖ повышается в 2 раза по сравнению с женщинами, у которых МГП была 11–25% [58]. Мета-анализ 6 исследований, в которых суммарно было более 3 тысяч женщин, показал, что при каждом увеличении МГП на 25% риск РМЖ повышается в 1,73 раза [57].

У женщин от 35 до 74 лет с пролиферативными формами ДДМЖ высокая МГП дополнительно повышала риск РМЖ на 9,3–27,8% [107]. У женщин с МГП более 75% по сравнению с женщинами с нулевой МГП относительный риск пролиферативной ДДМЖ составил 13,85, а пролиферативной ДДМЖ с атипией и/или карциномы *in situ* – 9,23 [59].

Разработана визуально-аналоговая шкала для оценки относительного риска РМЖ в сравнении с общепопуляционным риском у женщин менопаузального и позднего репродуктивного возраста в зависимости

от МГП [102], представленная на рисунке 20. Относительный риск РМЖ при МГП о составляет 1,0 (не повышен); 1–10% – 1,2; >10–25% – 2,2; >25–50% – 2,4; >50–75% – 3,4; >75% – 5,3 (рис. 20).

Сопоставление основных факторов риска ДДМЖ и РМЖ приведено в таблице 5. Как видно из таблицы 5, большинство факторов риска ДДМЖ и РМЖ совпадают. Можно сказать и так: большинство из факторов риска РМЖ являются одновременно этиологическими факторами ДДМЖ. Если РМЖ в большинстве случаев развивается в постменопаузальном возрасте, то пик заболеваемости ДДМЖ приходится на возраст 30–50 лет, то есть ДДМЖ предшествует развитию РМЖ. Кровные родственники, больные РМЖ; носительство мутантных генов, отвечающих за репарацию ДНК и биосинтез половых гормонов, являются одновременно факторами риска и РМЖ и ДДМЖ. Большинство репродуктивных факторов риска одинаковы для РМЖ и ДДМЖ: раннее менархе, низкая частота родов, поздние первые роды, отсутствие или короткий период грудного вскармливания, искусственные аборты, высокая МГП в позднем репродуктивном возрасте. Гормональные и обменные факторы риска в большинстве совпадают для РМЖ и ДДМЖ: гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз; гиперпластические заболевания гениталий и гинекологические заболевания, связанные с нарушениями гормонального баланса; ожирение, сахарный диабет, болезни печени. Из факторов внешней среды и стиля жизни одинаковы для РМЖ и ДДМЖ нарушения питания в виде избытка алкоголя, жиров, калорий, животных белков и недостатка овощей и фруктов, пищевых волокон, витаминов и минералов; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; сниженная физическая активность (табл. 5).

Общий патогенез доброкачественной дисплазии и рака молочной железы

Хроническая гиперэстрогения, относительное преобладание эстрадиола и недостаток прогестерона на уровне ткани МЖ, лежат в основе патогенеза как ДДМЖ, так и РМЖ; в результате эстрогены стимулируют пролиферацию эпителия МЖ [28, 33, 76, 102]. Морфологические изменения при ДДМЖ постепенно прогрессируют. Гиперпролиферация эпителия протоков и долек приводит к диффузным уплотнениям, дуктэктазии, образованию кист, а разрастание соединительной ткани вызывает фиброз стромы; затем появляются очаговые узлы на фоне диффузной патологии; на следующей стадии трансформации в пролифератах появляются атипичные клетки [37, 76, 90].

При пролиферативных формах ДДМЖ в ткани МЖ формируются очаги с избыточным содержанием в эпителии эстрогеновых рецепторов,

Таблица 5. Факторы риска доброкачественной дисплазии и рака молочной железы

Факторы риска	ДМЖ	РМЖ
Половые, возрастные	Женский пол; пик заболеваемости в 35-50 лет	Женский пол; пик заболеваемости в 50–75 лет
Генетические	У кровных родственников больных раком молочной железы мастопатия чаще; у носителей мутантных генов BRCA1 и BRCA2 чаще пролиферативные формы мастопатии, выше маммографическая плотность; полиморфизм генов биосинтеза половых гормонов	Кровные родственники больных раком молочной железы; семейный рак молочной железы; генетические мутации в умеренно и низкопенетрантных генах; наследственный рак молочной железы; 5 генетических синдромов, мутации в 6 генах с высокой пенетрантностью: наиболее значим наследственный синдром рака молочной железы и рака яичников при мутациях в генах BRCA1 и BRCA2; полиморфизм генов биосинтеза половых гормонов
Репродуктивные	Раннее менархе, отсутствие беременностей, низкая частота родов, низкая частота первой беременности, закончившейся родами, искусственные аборты, не кормившие или мало кормившие грудью	Раннее менархе, отсутствие беременностей, низкая частота родов, поздние первые роды, не кормившие и мало кормившие грудью, искусственные аборты, поздняя менопауза; высокая маммографическая плотность в позднем репродуктивном и постменопаузальном возрасте
Гормональные	Гиперэстрогения, локальная гиперэстрогения, дефицит прогестерона в лютеиновой фазе, гиперпролактинемия, субклинический и клинический гипотиреоз	Гиперэстрогения, локальная гиперэстрогения, дефицит прогестерона в лютеиновой фазе, гиперпролактинемия, субклинический и клинический гипотиреоз, высокий уровень инсулиноподобного фактора роста-1
Гинекологическая патология	Нарушения менструального цикла, миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, кисты и опухоли яичников, синдром поликистозных яичников	Аднекситы, кисты яичников, миома матки, эндометриоз
Экстрагенитальная патология	Ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, болезни печени, болезни щитовидной железы, врожденная дисфункция коры надпочечников	Ожирение (особенно в постменопаузальном возрасте), метаболический синдром, сахарный диабет, болезни печени, болезни щитовидной железы
Внешней среды и стиля жизни	Нарушения питания: избыток жиров, калорий, животных белков, недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены, гиподинамия, хронические стрессы; фрустрирующие ситуации: неудовлетворенность положением в обществе, конфликты, сексуальная неудовлетворенность	Нарушения питания: избыток жиров, калорий, животных белков, недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон; злоупотребление алкоголем, курение, депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены, гиподинамия
Медицинские воздействия	Облучение грудной клетки	Облучение грудной клетки, менопаузальная гормональная терапия

высокой активностью пролиферации и апоптоза клеток; наблюдается увеличение содержания альфа-эстрогеновых рецепторов, изменение относительного содержания альфа- и бета-эстрогеновых рецепторов, А и В прогестероновых рецепторов; повышается чувствительность эпителия к эстрадиолу; активируется комплекс циклинзависимых киназ, альфа-трансформирующего и эпидермального факторов роста; усиливается пролиферативная активность эпителия; нарушаются процессы апоптоза; усиливается васкуляризация паренхимы. Все данные патологические механизмы повышают риск РМЖ [6, 11, 44, 47].

Таким образом, ДДМЖ можно считать биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма и локального неблагополучия в ткани МЖ. Множественные факторы риска нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани МЖ, что приводит к развитию ДДМЖ, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов ДДМЖ повышает риск РМЖ.

Тем не менее, необходимо обратить внимание на то, что всех женщин, страдающих ДДМЖ, нельзя относить в группу повышенного риска РМЖ. В группу повышенного онкологического риска женщины, страдающие ДДМЖ, могут быть отнесены после оценки всех индивидуальных факторов риска и морфологического анализа тканей МЖ.

Наблюдение за женщинами, страдающими ДДМЖ, и проведение патогенетического лечения направлено на профилактику РМЖ. Однако научные и практические аспекты проблемы ДДМЖ продолжают оставаться в онкологии дискуссионными. Не все онкологи считают необходимым длительное наблюдение и проведение лечения при ДДМЖ с целью профилактики РМЖ. К тому же, современная медицина просто не имеет технических возможностей вести адекватное наблюдение и лечение огромного контингента женщин, страдающих ДДМЖ. В СССР усилия онкологической службы страны, направленные на выявление, лечение и диспансеризацию пациенток с ДДМЖ, не привели к поставленной цели – снижению заболеваемости РМЖ. Для того, чтобы добиться реальных успехов по снижению заболеваемости РМЖ, необходима большая работа по формированию групп риска из пациенток, страдающих ДДМЖ, более точная идентификация индивидуального риска, и пожизненное проведение у данных пациенток профилактических мероприятий.

ЛЕЧЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....

Хирургическое и немедикаментозное лечение доброкачественной дисплазии молочной железы

Лечебная тактика при диффузной и узловой ДДМЖ различна: диффузную ДДМЖ лечат консервативно, узловую, во многих случаях, – хирургически. Рекомендации по хирургическому лечению очаговой доброкачественной патологии МЖ [15, 19] представлены в таблице 6. Узловая ДДМЖ, доброкачественные опухоли и опухолеподобные процессы в МЖ, как правило, возникают на фоне диффузной ДДМЖ. Поэтому после проведения хирургического лечения женщины с узловыми формами ДДМЖ нуждаются в дальнейшем консервативном лечении. Для лечения диффузной ДДМЖ в настоящее время используют как немедикаментозные методы, так и различные лекарственные средства, которые назначают индивидуально с учетом симптоматики, нарушений гормонального баланса, выявленных причин нарушений.

Таблица 6. Хирургическое лечение очаговой доброкачественной патологии молочных желез

<i>Патология МЖ</i>	<i>Лечение</i>
Крупная киста (>2 см)	Аспирационная биопсия с цитологическим исследованием, введение склерозирующих препаратов
Крупная киста с активным накоплением секрета	Секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием
Простая гиперплазия, атипичная протоковая или дольковая гиперплазия	Биопсия + хирургическое лечение
Внутрипротоковая папиллома	Цитологическое исследование отделяемого соска. Хирургическое лечение
Галактоцеле	Аспирация с цитологическим исследованием. Хирургическое лечение
Фиброаденома, аденома, фиброаденолипома	Секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием
Листовидная опухоль	Секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием

Немедикаментозное лечение направлено на устранение гормонального дисбаланса. Необходима коррекция диеты: рекомендуют продукты, содержащие пищевые волокна – отруби злаковых, зелень; фитострогены – бобовые, капуста и другие крестоцветные овощи; витамины, калий – цитрусовые, курага, морковь и другие овощи и фрукты; полине-

Таблица 7. Гормональное лечение диффузной доброкачественной дисплазии молочной железы

<i>Гормональные нарушения</i>	<i>Лечение</i>
Гиперпластические процессы в органах репродуктивной системы	Гестагены, агонисты рилизинг-факторов, антигонадотропины
Гиперпластические процессы в органах репродуктивной системы	Гестагены, агонисты рилизинг-факторов антигонадотропины
Аменорея различного генеза	Комбинированные оральные контрацептивы в комбинации с антипролактиновыми препаратами или местным прогестероном
Гиперэстрогения	Гестагены, антиэстрогены, агонисты рилизинг-факторов, антигонадотропины
Гиперпролактинемия	Антипролактиновые препараты
Гипотиреоз	Препараты тиреоидных гормонов

насыщенные жирные кислоты омега-3 типа, йод – рыба, морепродукты; фосфолипиды – печень, нежирная сметана. В рационе рекомендуется ограничить жиры, особенно животного происхождения, уменьшить потребление простых углеводов, снизить калорийность до необходимого минимума. Благоприятный эффект на гормональный баланс оказывает уменьшение избыточной массы тела. Женщинам рекомендуется нормализовать режим труда и отдыха; сон – 7–8 часов в день; ежедневная физическая активность по 30–60 минут; исключение стрессовых ситуаций; улучшение психоэмоционального состояния; нормализация половой жизни; правильный выбор бюстгалтера, исключающий сдавливание МЖ [5, 14, 19, 20, 31, 33, 88, 93, 94, 97].

Лекарственное лечение доброкачественной дисплазии молочной железы

Применяемые для лечения диффузной ДДМЖ лекарственные препараты можно разделить на две группы: негормональные и гормональные средства. Рекомендации по назначению гормональных препаратов больных с диффузной ДДМЖ при различных гормональных нарушениях [15, 19] даны в таблице 7. Назначение гормональной терапии является серьезным шагом, который должен быть обоснован в каждом конкретном случае. Лечение ДДМЖ должно начинаться с выяснения основной причины заболевания, немедикаментозных и негормональных средств. Гормональные препараты следует назначать при выраженных эндокринных расстройствах с последующим постоянным контролем показателей гормонального баланса.

Патогенетическое лечебное действие у пациенток с ДДМЖ могут оказывать комбинированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы (КОК). Изучены дополнительные неконтрацептивные лечебные и профилактические эффекты КОК. Купирование масталгии является дополнительным неконтрацептивным положительным эффектом КОК [24]. В России зарегистрировано большое количество разнообразных КОК с гестагенными компонентами 2-го и 3-го поколений, производными 19-нортестостерона и 17-гидроксипрогестерона. Особый интерес вызывает комбинация нового поколения – этинилэстрадиола с дроспиреноном. Учитывая, что дроспиренон близок по фармакологическому профилю к прогестерону, назначение КОК с этим прогестагеном нормализует гормональный профиль. Имеется опыт клинического наблюдения больных ДДМЖ, принимавших дроспиренон-содержащие КОК (препарат Мидиана); через 6 месяцев приема препарата число больных с масталгией сократилось с 95% до 28% [42]. Выявлена обратная зависимость между приемом КОК и риском развития ДДМЖ, особенно пролиферативных форм, наибольшее снижение риска при длительном использовании КОК наблюдалось для пролиферативной ДДМЖ без атипии, относительный риск составил 0,64 [99].

Патогенетическое лечебное действие у пациенток с ДДМЖ оказывает местный лекарственный препарат, содержащий микронизированный прогестерон (гель Прожестожель). При нанесении терапевтических доз микронизированного прогестерона на кожу МЖ до 10% прогестерона проникает через кожу, при этом концентрация прогестерона в ткани МЖ становится в 10 раз выше, чем в общем кровотоке; препарат устраняет локальную гиперэстрогению и в результате оказывает антипролиферативное действие в тканях МЖ [14, 110].

В России проведено мультицентрическое исследование, в которое были набраны 798 пациенток с установленным диагнозом ДДМЖ; оценивали динамику симптомов с помощью визуальной аналоговой шкалы боли и УЗИ МЖ; монотерапия гелем микронизированного прогестерона значительно уменьшала выраженность боли, а также частоту диффузных, узловых уплотнений и кистозных образований [1]. Отсутствие общего воздействия на организм является ценной особенностью трансдермального микронизированного прогестерона, исключающей развитие побочных эффектов, характерных для системной гормонотерапии [35].

Из негормональных лекарственных препаратов в лечении ДДМЖ применяются витамины, минералы, гепатопротекторы, мочегонные,

ферментные препараты, иммунокорректоры, адаптогены, нестероидные противовоспалительные средства, фитопрепараты [20, 28, 33, 40, 88, 93, 94, 97]. В таблице 8 представлены негормональные лекарственные средства, применяемые в лечении ДДМЖ. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня негормональных средств можно отнести недостаточную доказательную базу, невысокую эффективность, побочные и токсические действия, необходимость применения в виде комплекса с другими средствами, нацеленность только на облегчение патологической симптоматики, а не на патогенетические пути, приводящие к развитию ДДМЖ и повышающие риск РМЖ. Тогда как только патогенетическое лечение ДДМЖ направлено на профилактику РМЖ [2, 6, 9, 33, 50].

К группе негормональных лекарственных препаратов для лечения ДДМЖ относится и лекарственный препарат Маммолайн, особенности которого и отличия, значительно выделяющие его от когорты негормональных средств для лечения ДДМЖ, будут рассмотрены в следующей главе.

Таблица 8. Негормональные лекарственные средства в лечении диффузной доброкачественной дисплазии молочной железы

<i>Класс средств</i>	<i>Препараты</i>
Витамины	Витамин А, Витамин Е, Аевит, поливитаминные и витаминно-минеральные комплексы
Препараты йода	Маммолайн, Йодид калия
Препараты калия	Калия оротат
Адаптогены	Настойка корня женьшеня, Настойка корня элеутерококка, Экстракт пантокрина
Фитоэстрогены	Индол-3-карбинол
Гомеопатические	Мастодион, Мастопол
Мочегонные	Верошпирон, Триампур, Настой хвоща полевого
Седативные	Бромкамфора, Диазепам, Настойка валерианы, Настойка пустырника
Гепатопротекторы	Метионин, Эссенциале
Ферменты	Вобэнзим
Нестероидные противовоспалительные	Аспирин, Бруфен, Индометацин

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ МАММОЛАЙН В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....

Лекарственный препарат Маммолайн отличается от многих других негормональных лекарственных средств, применяемых в лечении ДДМЖ (табл. 8), патогенетическими механизмами действия, высокой эффективностью, благоприятным профилем безопасности. Маммолайн зарегистрирован Минздравом России и разрешен для медицинского применения в качестве лекарственного средства растительного происхождения для лечения ДДМЖ. Активной фармацевтической субстанцией Маммолайна является ламинарии слоевищ липидно-йодный комплекс, получаемый из слоевища *Laminaria saccharina* (L). Lam. или *Laminaria japonica* Aresch., сем. Laminariaceae (ГФ XIV, т. 4, с. 6181) по специальной технологии. Ламинарии слоевищ липидно-йодный комплекс включает липидов не менее 30%, высшие жирные кислоты в сумме не менее 30% от общего содержания липидов, йода не менее 0,1 % в пересчете на сухое вещество, и содержится в 1 таблетке в количестве 100 мг [3].

Органический йод препарата Маммолайн и его механизмы действия в лечении доброкачественной дисплазии и профилактике рака молочной железы

Главным действующим веществом препарата Маммолайн является органически связанный йод. Маммолайн содержит органически связанный йод в составе моно- и дийодаминокислот, в основном, в виде монойодтирозина (рис. 21) и дийодтирозина (рис. 22) [3]. Органически связанный йод имеет ряд преимуществ по сравнению с неорганическими соединениями йода (йодид калия и др.). Прежде всего длительное применение органического йода даже в высоких дозах значительно более безопасно по сравнению с неорганическим йодом. Органический йод морских водорослей находится в связанном состоянии, в химические реакции с органическими веществами организма не вступает; всасывается из кишечника в виде йодаминокислот (в основном моно- и дийодтирозина), поступает через воротную вену в гепатоциты, где под действием ферментов дейодиназ отщепляется от аминокислоты, затем поступает в кровь и щитовидную железу (ЩЖ); механизм регулирования метаболизма органического йода контролируется через систему гомеостаза, и расщепление органического йода идет строго индивидуально: организм получает йода ровно столько, сколько ему необходимо; излишняя часть йодированных аминокислот при участии трансфераз печени превращает-

ся в глюкурониды, через желчные пути поступает обратно в кишечник и выводится из организма, излишний органический йод без метаболических изменений выводится из организма также с мочой, поэтому при потреблении органического йода меньше опасность передозировки и нежелательных явлений [12]. Физиологическая суточная потребность в йоде для взрослого человека равна 150 мкг; согласно российским нормативным документам безопасный верхний рекомендованный уровень суточного потребления для органического йода в составе водорослей составляет 1000 мкг [21]. Биодоступность органического йода водорослей достаточно высокая, но по сравнению с неорганическим йодом (калия йодидом) органический йод водорослей усваивается организмом медленнее и в меньшей степени (меньше на 20–50% по данным разных авторов), что в том числе позволяет безопасно длительно употреблять органический йод в дозах, выше физиологических [3, 12].

Йод активно влияет на гормональный баланс в организме женщины и состояние МЖ [8, 13]. Длительный дефицит йода может приводить к гипотиреозу, который входит в число самых частых заболеваний эндокринной системы; встречается у 4–21% населения в разных популяциях, причем наиболее часто выявляется субклинический гипотиреоз – патология, при которой определяется нормальный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ, чаще всего в пределах 5,1–10,0 мЕд/л; причем уже субклинический гипотиреоз может сопровождаться рядом изменений, свойственных более выраженному гипотиреозу [41]. Например, недостаток гормонов ЩЖ снижает чувствительность яичников к гонадотропинам. В ряде исследований наблюдали более низкий уровень эстрадиола в крови и нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома у пациенток с гипотиреозом, а также с высоконормальным уровнем ТТГ [29]. В регионах с дефицитом йода у 0,5–4% населения наблюдается гипотиреоз, причем у женщин патология ЩЖ развивается в 5–10 раз чаще, чем у мужчин [81].

Хронический дефицит йода в питании приводит к развитию эндемического зоба, субклинического и клинического гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита, повышает в крови уровни ТТГ и тиреоглобулина. Патология ЩЖ может быть причиной преждевременного полового созревания, аменореи, галактореи, бесплодия. Тиреотропин-рилизинг гормон гипоталамуса стимулирует выработку не только тиреотропного гормона, но и пролактина гипофиза. Недостаток тиреоидных гормонов снижает чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза, нарушает процесс превращения эстрадиола в эстрон, вызывает

недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла [33].

Как при гипотиреозе, так и при гипертиреозе, баланс женских половых гормонов нарушается. При тиреотоксикозе в крови растет концентрация глобулина, связывающего половые гормоны, за счет этого уровень общего эстрадиола крови увеличивается в 2–3 раза в течение обеих фаз менструального цикла по сравнению со здоровыми женщинами; также увеличивается продукция тестостерона и андростендиона, конверсия андростендиона в эстрон и тестостерона в эстрадиол; увеличивается уровень ЛГ, уровни прогестерона остаются при этом достаточно низкие; при тиреотоксикозе значительно чаще, чем у женщин с эутиреозом, наблюдаются нарушения менструального цикла: гипоменорея, полименорея, олигоменорея, гиперменорея [25]. Для тиреотоксикоза характерно снижение овариального резерва, повышение уровня ФСГ, снижение уровня ингибина В, антимюллерова гормона и объема яичников [26].

У молодых девушек одной из причин нарушений менструальной функции может быть недостаточное содержание йода в рационе. Профилактический прием препаратов йода улучшает функционирование репродуктивной системы. Так, в российском исследовании установлено, что у 34 молодых девушек-студенток с нарушениями менструального цикла (альгодисменорея, дисфункциональные маточные кровотечения, аменорея) по показателю йодурии дефицит йода в питании наблюдался у 85%, тогда как у 30 молодых девушек-студенток с физиологичным менструальным циклом – лишь у 13%; после 5–6 месяцев приема препаратов йода количество нормальных показателей экскреции йода с мочой у девушек с нарушениями менструального цикла увеличилось и составило 71%, при этом наблюдали улучшение функционирования репродуктивной системы: статистически значимо уменьшились проявления болевого синдрома в дни менструации, пациентки с дисфункциональными маточными кровотечениями отметили уменьшение количества эпизодов кровотечений и снижение объема потери крови [16].

Йод содержится в различных тканях, прежде всего в ткани МЖ, так как во время эмбриогенеза ЩЖ и МЖ происходят из одного эктодермального ростка. Йод концентрируется в МЖ в большей степени, чем в ЩЖ, а в грудном молоке обнаружена его концентрация в 4 раза выше, чем в ткани ЩЖ [95]. Также, как и в тиреоцитах активный транспорт йодида в МЖ осуществляется с помощью натрий-йодного симпортера [64]. Ткани МЖ также производят два отдельных фермента дейодиназы: дейодиназу типа 1 и типа 2, которые могут конвертировать гормон Т₄ в Т₃; дейодиназы контролируют количество свободного йода, присутствующего в ткани МЖ – более высокие уровни во время полового созревания, беременности и лактации,

и более низкие уровни вне периода беременности [95]. Ткани МЖ лучше накапливают йод при поступлении его в супрафизиологических дозах [95].

Вышеназванные нарушения гормонального баланса, возникающие у женщин при дефиците йода и патологии ЩЖ, приводят к развитию ДДМЖ. В эпидемиологических исследованиях выявлено, что у больных ДДМЖ чаще, чем в общей популяции, встречаются болезни ЩЖ – от 9 до 50% и более; гипофункция ЩЖ повышает риск возникновения ДДМЖ по сравнению со здоровыми женщинами в 4 раза [33]. В клиническом исследовании обнаружено, что женщины с гиперпролиферативными формами ДДМЖ имеют значительно более высокую способность в поглощении радиоактивного йода, чем женщины с нормальной тканью МЖ; предполагается, что это связано с недостаточным уровнем йода в ткани МЖ [95].

В экспериментальных исследованиях на животных было доказано, что дефицит йода вызывает ДДМЖ, а препараты йода оказывают лечебное действие на данную патологию. У крыс самок при дефиците йода в ткани МЖ развивались патологические изменения, напоминающие ДДМЖ у женщин: гиперпролиферация эпителия, кисты, атипия эпителия, склерозирующий аденоз, интралобулярный фиброз, кальцинаты [86]. В другом исследовании у крыс самок показано, что дефицит йода вызывает гиперплазию и атипические изменения клеток МЖ, а восполнение дефицита с помощью препаратов йода подавляет гиперпластические и атипические изменения клеток МЖ [69].

В ряде клинических исследований доказана лечебная активность препаратов йода у пациенток с ДДМЖ. Проведено неконтролируемое клиническое исследование лечебной активности различных препаратов йода у больных ДДМЖ; оценка эффективности проводилась по клинической картине и данным маммографии до- и по окончании лечения: у 233 пациенток, принимавших йодид натрия в течение 2 лет, лечебное действие выявлено у 70%; у 588 пациенток, принимавших белково-связанный йод (казеинат йода) в течение 5 лет, лечебное действие выявлено у 40%; у 145 пациенток, принимавших молекулярный йод (в состав Маммолайна входит именно подобный молекулярный йод) в дозе 0,08 мг/кг массы тела в течение нескольких месяцев, лечебное действие выявлено у 74%. У ряда женщин, особенно принимавших йодид натрия (средство, содержащее неорганический йод), зарегистрированы нежелательные явления, такие как угревая сыпь, ринит, слабость, неприятный запах при дыхании и т.д. [74]. В проспективном контролируемом перекрестном исследовании у 1365 больных ДДМЖ сравнивали лечебную эффективность йодида натрия, белково-связанного йодида и мо-

лекулярного йода; наиболее эффективным оказался молекулярный йод в дозах 3–6 мг в день, в результате лечения которым клиническое улучшение наблюдалось у 74% пациенток [79]. В клиническом исследовании 56 больных ДДМЖ были рандомизированы на 2 группы: лечение молекулярным йодом и прием плацебо в течение шести месяцев. Состояние пациенток оценивалось врачом каждые два месяца и сопровождалось маммографией в начале и конце исследования. Через шесть месяцев у 65% женщин, принимавших йод, наблюдали значительное улучшение, в то время как лишь у 33% женщин из группы плацебо наблюдали улучшение, а у 3% женщин отмечено ухудшение [79]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 111 больных ДДМЖ молекулярный йод в дозах 1,5, 3 и 6 мг в день при приеме в течение 6 месяцев приводил к регрессии масталгии в дозо-зависимой манере; лечебные эффекты молекулярного йода в дозе 6 мг наблюдались у 56% пациенток, тогда как при приеме плацебо – лишь у 8% [85].

В эпидемиологических исследованиях доказано, что дефицит йода в питании повышает риск возникновения РМЖ [111]. У больных РМЖ чаще встречается гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит [95]. Уровень йода в ткани МЖ у больных РМЖ был значительно ниже, чем у женщин без онкологической патологии [95]. В эпидемиологическом исследовании по методу случай-контроль установлено, что у больных РМЖ объем ЩЖ был статистически значимо больше, чем у контрольных здоровых женщин [104]. Рак ЩЖ и РМЖ часто развиваются синхронно или метакронно как первично множественные опухоли [65]. Был проведен обзор исследований о связи РМЖ с тиреоидной патологией; сделан вывод, что дефицит йода и болезни ЩЖ, такие как нетоксический зоб, гипотиреоз, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит, повышают риск РМЖ [105].

В экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных еще несколько десятилетий назад, установлено, что йод необходим для поддержания нормальной гистологической структуры МЖ. В тканях МЖ у грызунов и женщин с дефицитом йода наблюдаются патологические изменения в соотношении РНК/ДНК, белках рецепторов эстрогенов, уровнях йода в цитозолях, что приводит к развитию предраковых изменений в виде атипии и дисплазии и РМЖ; радиоактивный йод захватывается тканью МЖ в большем количестве при наличии предраковых изменений и РМЖ; в экспериментах на животных при дефиците йода ткань МЖ более чувствительна к действию канцерогенов, развитие опухолей МЖ происходит раньше и с большей частотой [68]. Препараты йода, такие как раствор Люголя, молекулярный йод, тормозили развитие карцином МЖ, индуцированных у крыс канцерогенами 7,12-ди-

метилбензантраценом или N-нитрозо-N-метилмочевиной, при этом в опухолях наблюдали накопление йода [54]. Неорганический йод также подавлял рост карцином МЖ, индуцированных 7,12-диметилбензантраценом у крыс [73]. Повидон-йод и раствор Люголя подавляли в культуре пролиферацию клеток РМЖ человека MCF-7 [100].

В эксперименте изучено антиканцерогенное действие липидно-йодного комплекса ламинарии (ЗАО «Мега Фарм», Россия), куда в качестве активного компонента входит органический йод. Липидно-йодный комплекс ламинарии является активной базовой составляющей лекарственного препарата Маммолайн.

Экспериментальное исследование липидно-йодного комплекса ламинарии, выступающего в качестве основы для препарата Маммолайн, проводилось на модели РМЖ, индуцированного канцерогеном N-нитрозо-N-метилмочевиной у крыс [3]. 57 крысам-самкам в возрасте 3 месяца производили интрамаммарные инъекции N-нитрозо-N-метилмочевины в ткань всех 12 МЖ, однократно, по 1 мг в 0,1 мл физиологического раствора на одну железу. После инъекции канцерогена крыс разделили на 2 группы. В опытной группе 29 крысам давали ежедневно липидный комплекс, растворяя его в питьевой воде в концентрации 2000 мг/л. Среднее суточное потребление липидного комплекса составляло 200 мг/кг массы тела. В контрольной группе 28 крыс потребляли обычную питьевую воду. Опыт продолжался 12 месяцев, после чего оставшимся в живых животным проводили эвтаназию парами эфира. Всем крысам, как павшим, так и после процедуры эвтаназии, выполняли полную аутопсию. Опухоли подвергали стандартной гистологической обработке и анализировали при световой микроскопии. У крыс развивались множественные опухоли МЖ, по гистологическому типу в большем числе случаев – аденокарциномы, в небольшом числе случаев – фиброаденомы. В контрольной группе опухоли МЖ развивались у 18 (62%) крыс, множественность опухолей МЖ составила $1,07 \pm 0,21$ по отношению ко всем крысам в группе. В опытной группе с воздействием липидного комплекса опухоли МЖ развивались у 8 (29%) крыс ($p < 0,05$ по сравнению с контролем); множественность опухолей МЖ составила $0,5 \pm 0,16$ по отношению ко всем крысам в группе ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). Таким образом, липидный комплекс эффективно предупреждал развитие РМЖ, снижая частоту и множественность опухолей [3].

Лечебное действие йода на фиброзно-кистозные изменения и гиперпролиферацию клеток при ДДМЖ, а также антиканцерогенное и противоопухолевое действие в отношении РМЖ связано с различными механизмами. Йод, накапливаясь в ткани МЖ, сам по себе оказывает анти-

пролиферативное, проапоптотическое и дифференцирующее действие, а также превращается в 6-йодолактон, который активирует PPAR-гамма рецептор, что также включает пути дифференцировки клеток и апоптоза [54, 92]. Йодид может выступать в качестве донора электронов в присутствии пероксидазы и полиненасыщенных жирных кислот, уменьшая повреждение тканей МЖ свободными радикалами кислорода [95].

В вышеприведенных эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследованиях доказано, что йод оказывает лечебное действие при ДДМЖ, предупреждает развитие РМЖ, проявляет противоопухолевое действие на РМЖ.

Кроме того, проведено экспериментальное исследование липидного комплекса, включающего в качестве ведущего компонента органический йод и показавшего свою высокую эффективность в предупреждении развития РМЖ у лабораторных животных.

В ведущих учреждениях России в 1999-2000 годах были проведены широкие клинические испытания лекарственного препарата на основе данного липидно-йодного комплекса.

В 2021 году был зарегистрирован лекарственный препарат Маммолайн, включающий вышеупомянутый липидно-йодный комплекс и выпускающийся на современном оборудовании с соблюдением необходимых стандартов производства.

Маммолайн – лекарственный препарат идентичный по всем показателям качества и безопасности препарату-оригинатору который прошел ряд клинических испытаний и имеющий успешную историю применения при ДДМЖ и гинекологических заболеваниях.

Клинические испытания препарата Мамоклам в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России и Клинике женского здоровья – диагностическом центре Департамента здравоохранения Москвы

Проведены проспективные когортные клинические испытания (фазы II) Мамоклама по единому протоколу, утвержденному Фармакологическим комитетом Минздрава России, в трех клиниках: ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ФГБУ «НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Клиника женского здоровья – диагностический центр Департамента здравоохранения Москвы [6, 7, 43]. В исследования набирали женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста

с регулярными менструальными циклами, с жалобами на проявления ДДМЖ, с диагнозом диффузной ДДМЖ, подтвержденным при пальпаторном обследовании, рентгеновском маммографическом и эхографическом исследованиях МЖ. У всех пациенток на момент включения в исследование был сохраненный менструальный цикл. Мамоклам (ЗАО «Мега Фарм», Россия) назначали по 2 таблетки 3 раза в день до еды в течение 3 месяцев (трех менструальных циклов). Сравнивались данные обследований до- и после лечения.

Оценивали клиническую симптоматику ДДМЖ, характер менструального цикла, пальпаторные, эхографические и маммографические изменения в МЖ. По специально разработанным количественным шкалам проводили оценку масталгии, ПНМЖ, дисменореи (маточная боль в сроки, близкие к менструации, болезненные менструации), меноррагии (обильные менструации) и полименореи (длительность менструации более 7 дней).

Всего до конца исследований в 3 клиниках были прослежены 95 больных. Характеристика больных представлена в таблице 9.

Кроме ДДМЖ, 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 менструального цикла 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; у части больных в анамнезе была секторальная резекция МЖ в связи с узловой ДДМЖ или фиброаденомой.

Суммарные результаты изучения Мамоклама в 3 клиниках представлены в таблице 10. В качестве контрольных цифр служили показатели частоты патологических симптомов в группе больных до проведения лечения. В графе «после лечения» приводится количество больных, у которых не наблюдали регрессию патологического симптома.

До лечения у большинства больных были жалобы на масталгию и ПНМЖ. В результате лечения Мамоклам уменьшал проявления масталгии и ПНМЖ соответственно у 88 и 92% пациенток. При этом более чем у половины больных наблюдали полную регрессию масталгии и ПНМЖ. До лечения пальпаторные признаки ДДМЖ (уплотнения и отек в раз-

личных квадрантах) выявлены у всех больных, болезненность при пальпации МЖ – у 79. В результате лечения Мамокламом регрессия пальпаторных признаков ДДМЖ 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 Мамокламом у 66% больных наблюдали полную или частичную регрессию одной или всех измененных кист в МЖ. Все вышеназванные лечебные эффекты были статистически достоверны по сравнению с контролем. После проведенного курса лечения Мамокламом маммографическая картина у большинства больных оставалась без динамики, у 7 – отмечено уменьшение плотности фиброаденоматозных уплотнений. До лечения явления дисменореи отмечались у 49 больных. Мамоклам приводил к полной или значительной регрессии дисменореи у 88% пациенток. До лечения проявления меноррагии и/или полименореи были у 46 больных. Мамоклам оказывал лечебное действие на проявления меноррагии и полименореи у 67% пациенток, что выражалось в уменьшении продолжительности менструаций и ослаблении их обильности. В результате лечения Мамокламом общий лечебный эффект наблюдался у 92% больных ДДМЖ (табл. 10).

Ни у одной больной не было общего ухудшения субъективных и объективных симптомов ДДМЖ. Также во всех 3 клиниках при приеме Мамоклама не зарегистрированы клинически значимые побочные и токсические эффекты. Лишь у единичных больных отмечены симптомы индивидуальной непереносимости препарата.

Известно, что субъективные и объективные симптомы ДДМЖ от одного менструального цикла к другому меняются волнообразно, возможна спонтанная регрессия клинической симптоматики. На симптомы ДДМЖ также может оказывать существенное влияние плацебо. В связи с этим, проведено сравнение лечебных эффектов Мамоклама с историческими контролями: действием плацебо и спонтанным изменением клинической симптоматики у больных ДДМЖ без проведения лечения. В группе без лечения было 16 пациенток с диффузной ДДМЖ, в группе с плацебо – 33 пациентки с диффузной ДДМЖ. Все пациентки, как и в группе с Мамокламом, были позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с регулярными менструальными циклами, с жалобами на проявления ДДМЖ, с диагнозом диффузной ДДМЖ, подтвержденным при пальпаторном обследовании, маммографическом и эхографическом исследованиях МЖ. В группе без лечения наблюдение за пациентками осуществляли в течение 3 месяцев. Каких-либо лечебно-профилактических средств в этот период пациентки не принимали. Группа с плацебо взята из рандомизированного двойного слепого

Таблица 9. Характеристика больных из мультицентрического исследования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России; Клинике женского здоровья – диагностическом центре Департамента здравоохранения Москвы

Показатель	Характеристика
Количество больных	95
Средний возраст	39,9±1,1 лет
Основной диагноз	95 (100%) – диффузная ДДМЖ
ДДМЖ с преобладанием железистого компонента	21 (22%)
ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента	11 (12%)
ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента	26 (27%)
ДДМЖ смешанной формы	37 (39%)
Узловая ДДМЖ на фоне диффузной ДДМЖ	3 (3%)
Фиброаденома на фоне диффузной ДДМЖ	4 (4%)

Таблица 10. Влияние Мамоклама на патологические проявления у 95 больных доброкачественной дисплазией молочной железы

Симптомы	Количество больных		Лечебный эффект в %
	до лечения	после лечения	
Масталгия	86 (90%)	10 (10%)*	88
Синдром ПНМЖ	75 (79%)	6 (6%)*	92
Пальпаторные признаки ДДМЖ	95 (100%)	22 (23%)*	77
Кисты в МЖ, обнаруженные при УЗИ	80 (84,2%)	27 (28%)*	66
Патология при маммографии	95 (100%)	88 (93%)	7
Болезненность при пальпации МЖ	79 (83%)	22 (23%)*	72
Дисменорея	49 (52%)	6 (6%)*	88
Меноррагия и/или полименорея	46 (48%)	15 (16%)*	67
Лечебный эффект по итоговой оценке		87 (92%)	92

*Разница с контролем статистически достоверна, $p < 0,05 - 0,001$.

исследования, больные в данной группе принимали таблетки плацебо в течение 3 месяцев.

Оценивали клиническую симптоматику ДДМЖ, характер менструального цикла, пальпаторные, эхографические и маммографические изменения в МЖ. Сравнивались данные обследований до- и после наблюдения или приема плацебо. Протокол исследований был таким же, как в группе с Мамокламом.

Результаты сравнения лечебных эффектов Мамоклама с действием плацебо и спонтанным улучшением проявлений ДДМЖ представлены в таблице 11. В группе без лечения через 3 месяца все проанализированные субъективные и объективные симптомы ДДМЖ спонтанно регрессировали у 10–33% пациенток, при этом общее улучшение по итоговой оценке наблюдали у 19% пациенток. Плацебо имело явный положительный эффект у больных с ДДМЖ. Через 3 месяца приема плацебо все проанализированные субъективные и объективные симптомы ДДМЖ спонтанно регрессировали у 30–43% больных, при этом общее улучшение по итоговой оценке наблюдали у 36% больных.

Однако лечебные эффекты лекарственного препарата Мамоклам как по каждому отдельному симптому, так и по итоговой оценке статистически достоверно были выше действия плацебо и спонтанного улучшения. Через 3 месяца приема Мамоклам все проанализированные субъективные и объективные симптомы ДДМЖ, а также дисменореи, меноррагии и полименореи, регрессировали у 66–92% больных, общее улучшение по итоговой оценке наблюдали у 92% больных (табл. 11).

Таким образом, во всех трех клиниках, где проведены клинические испытания, лекарственный препарат Мамоклам проявил выраженное лечебное действие у больных диффузной ДДМЖ: существенно ослаблял проявления масталгии, ПНМЖ, дисменореи, меноррагии и полименореи; ослаблял пальпаторные признаки ДДМЖ и болезненность при пальпации МЖ, вызывал регрессию кист в МЖ по данным эхографии. Лечебные эффекты Мамоклама у больных ДДМЖ были достоверно выше действия плацебо и спонтанного улучшения. При проведении испытаний у Мамоклама не зарегистрированы клинически значимые токсические и побочные эффекты. Доказана эффективность и безопасность применения лекарственного препарата Мамоклам для лечения ДДМЖ: по 2 таблетки 3 раза в день, курс лечения 3 месяца. Уже через 1 месяц приема Мамоклама у большинства пациенток отмечена положительная динамика, но наибольшие лечебные эффекты наблюдались через 3 месяца лечения. Следует подчеркнуть, что при приеме 6 таблеток Мамоклама

Таблица 11. Сравнение лечебного эффекта Мамоклама с действием плацебо и спонтанным улучшением у больных доброкачественной дисплазией молочной железы

Симптомы	Регрессия симптомов в группах в %		
	Мамоклам, n=95	Плацебо, n=33	Без лечения, n=16
Масталгия	88*	34	19
ПНМЖ	92*	42	19
Пальпаторные признаки ДДМЖ	77*	36	13
Болезненность при пальпации МЖ	72*	43	13
Кисты в МЖ, обнаруженные при УЗИ	66*	35	33
Дисменорея	88*	42	13
Меноррагия и/или полименорея	67*	30	10
Улучшение по итоговой оценке	92*	36	19

*Разница с действием плацебо и спонтанным улучшением статистически достоверна, $p < 0,05 - 0,001$.

организм получает примерно 600 мкг йода, что в 4 раза превышает суточную физиологическую потребность, равную 150 мкг [21]. Как говорилось выше, именно при приеме супрафизиологических доз йода ткани МЖ лучше накапливают йод. Важно, что данная суточная доза Мамоклама не превышает рекомендуемый верхний безопасный уровень потребления в 1000 мкг, установленный для йода из морских водорослей [21].

Полученные результаты клинических испытаний позволяют рекомендовать применение лекарственного препарата Мамоклам для лечения больных с различными формами диффузной ДДМЖ.

Клинические испытания препарата Мамоклам в Ленинградском областном клиническом онкологическом диспансере

В ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер» проведено открытое рандомизированное, контролируемое, проспективное исследование фазы II, по определению факторов риска РМЖ у больных ДДМЖ и оценке эффективности лечения больных лекарственным препаратом Мамоклам [17]. Критерии включения в исследование были следующие: женщины в возрасте от 40 до 50 лет с сохраненным овариальным циклом, имеющие клинические симптомы ДДМЖ, диффузную ДДМЖ, документированную при маммографическом и эхографическом обследовании, в том числе с кистозными

изменениями. Всего было набрано 104 пациентки, до конца исследования прослежено 100 больных, из них 49 пациенток составили опытную (основную) группу (прием лекарственного препарата Мамоклам) и 51 – контрольную группу (не получали какого-либо лечения).

Лекарственный препарат Мамоклам (ЗАО «Мега Фарм», Россия) назначался по 1 таблетке 3 раза в день до еды с равными интервалами между приемами в течение дня, курс лечения 6 месяцев (шести или семи менструальных циклов). Препарат сравнения не использовался. Какие-либо дополнительные препараты и виды терапии не использовались в процессе проведения клинического исследования у пациенток обеих групп.

Эхографическое и маммографическое исследования МЖ, обследования гормональных показателей проводились на 7–8 день менструального цикла. Однако обследование гормонального баланса проводилось только у больных основной группы, с регистрацией уровня 6 гормонов: эстрадиол-17-β (E₂), пролактин, ФСГ, свободный Т₄, свободный Т₃, ТТГ. При проведении маммографии фиксировали структуру МЖ, наличие патологических очагов, их количество и локализацию, размеры, форму, а также по визуально-аналоговой шкале оценивали МГП с присвоением балла плотности от 0 до 5 каждой МЖ (рис. 20).

По окончании исследования, то есть через 6 месяцев после включения пациентки в клиническое испытание, проводился полный комплекс обследований: оценка клинической симптоматики и менструального цикла, пальпация МЖ, эхография и маммография МЖ, обследование гормонального баланса.

Сравнивались результаты обследований у каждой пациентки – до начала лечения в опытной или наблюдения в контрольной группах, в процессе и по окончании терапии или наблюдения.

Характеристика больных представлена в таблице 12. Средний возраст больных основной и контрольной группы составил 44,9 и 44,5 лет, соответственно.

Всем пациенткам на основании проведенных обследований был поставлен диагноз диффузной ДДМЖ. Длительность ДДМЖ, со слов больных, в основной и контрольной группе составила в среднем 8,8 и 6,6 лет, соответственно. Более чем у половины женщин в ткани МЖ выявлены множественные кисты или одна киста. Примерно у трети больных на фоне диффузной ДДМЖ выявлены очаги локализации (узловая ДДМЖ), фибroadенома или фибролипома.

Важно отметить, что более чем у трети пациенток были сопутствующие гинекологические заболевания, в основном, миома матки. Также у трети больных были сопутствующие хронические заболевания других органов, в основном, желудочно-кишечного тракта. По всем параметрам основная и контрольная группа были сравнимы между собой (табл. 12).

В таблице 13 представлены выявленные факторы риска РМЖ у больных ДДМЖ. При этом практически все пациентки имели несколько факторов риска РМЖ: генетические, репродуктивные, гормональные и обменные, внешней среды. Обращает на себя внимание то, что искусственные

Таблица 12. Характеристика больных из исследования Ленинградского областного клинического онкологического диспансера

Показатель	Группа	
	Мамоклам	Контроль
Количество больных всего	49	51
Средний возраст	44,9±0,51	44,5±0,56
Диагноз	Число больных с патологией	
Клинико-рентгенологический диагноз патологии МЖ		
Диффузная ДДМЖ с преобладанием железистого компонента	16 (33%)	20 (39%)
Диффузная ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента	4 (8%)	5 (10%)
Диффузная ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента		1 (2%)
Диффузная ДДМЖ, смешанная железисто-кистозная	23 (47%)	20 (39%)
Диффузная ДДМЖ, смешанная железисто-фиброзная	6 (12%)	5 (10%)
В том числе:		
множественные кисты или одна киста в МЖ	32 (65%)	28 (55%)
узловая ДДМЖ на фоне диффузной ДДМЖ	6 (12%)	8 (16%)
фиброаденома на фоне диффузной ДДМЖ	5 (10,2%)	8 (15,7%)
фибролипома на фоне диффузной ДДМЖ	2 (4%)	1 (2%)
Длительность заболевания МЖ	8,8±0,98	6,6±0,82
Сопутствующие гинекологические заболевания	17 (35%)	20 (39%)
В том числе:		
миома матки	12 (24%)	18 (35%)
хронические воспалительные заболевания гениталий	4 (8%)	

кисты яичников		1 (2%)
эндометриоз		1 (2%)
эрозии, лейкоплакии шейки матки, полип цервикального канала	2 (4%)	1 (2%)
Сопутствующие другие заболевания	15 (31%)	17 (33%)
В том числе:		
хронический холецистит, гастрит, панкреатит, энтероколит, гепатит; желчнокаменная болезнь; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, запоры	10 (20%)	11 (22%)
узловой зоб, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит		4 (8%)
варикозная болезнь вен нижних конечностей	1 (2%)	1 (2%)
анемия	1 (2%)	1 (2%)
осложненная миопия, менингиома, туберкулез легких в анамнезе, остеохондроз, полиартрит	3 (6%)	2 (4%)

аборты делали 90 и 86% больных в основной и контрольной группе. Из гормональных и обменных факторов в основной и контрольной группе проявления дисменореи, меноррагии и полименореи, имели 82 и 80% больных; нарушения менструального цикла в анамнезе (нерегулярные циклы, длительная задержка менструации) были у 24 и 25%, гинекологические заболевания у 33 и 37%, лишний вес или ожирение у 45 и 63% больных, соответственно. Практически у всех больных выявлены различные нарушения питания в виде избыточного потребления калорий и/или жира, мясных продуктов, простых углеводов, жареной и приготовленной на гриле пищи; недостаточного потребления рыбы и морепродуктов, овощей и фруктов, особенно бобовых и крестоцветных овощей (табл. 13). В научных исследованиях доказано, что данные нарушения питания повышают риск РМЖ [5].

Динамика субъективных симптомов у больных ДДМЖ в основной и контрольной группе через 6 месяцев лечения или наблюдения представлена в таблице 14. В начале исследования масталгия различной степени выраженности была у всех больных. В основной группе через 6 месяцев лечения Мамокламом регрессию масталгии наблюдали у 94% пациенток, причем у 84% – полную регрессию. В контрольной группе средняя выраженность масталгии через 6 месяцев наблюдения достоверно уменьшилась по сравнению с исходным значением лишь на 13% (табл. 14).

Динамика средней выраженности масталгии в сравниваемых группах в процессе лечения или наблюдения представлена на рисунке 23. Как видно из рис. 23, уже через 1 месяц лечения Мамокламом средняя

Таблица 13. Факторы риска рака молочной железы у 100 больных доброкачественной дисплазией молочной железы из группы с лечением Мамоклам и контрольной группы

Факторы риска	Группа	
	Мамоклам, n=49	Контроль, n=51
	Число больных с фактором риска РМЖ	
Генетические		
РМЖ у кровных родственников	13 (26%)	9 (18%)
Рак яичников и тела матки у кровных родственников	1 (2%)	1 (2%)
Репродуктивные		
Раннее менархе – ≤12 лет	11 (22%)	14 (28%)
Отсутствие беременностей и/или родов	2 (4%)	3 (6%)
Одни роды	23 (47%)	18 (35%)
Двое родов	21 (43%)	27 (53%)
Поздние первые роды – ≥30 лет	2 (4%)	2 (4%)
Искусственные аборты	44 (90%)	44 (86%)
Самопроизвольные аборты	4 (8%)	3 (6%)
Не кормили или мало кормили грудью	17 (35%)	15 (29%)
Секторальная резекция МЖ по поводу узлового образования	2 (4%)	2 (4%)
Гормональные и обменные		
Дисменорея, геморрагия и полименорея	40 (82%)	41 (80%)
Нарушения менструального цикла в анамнезе	12 (24%)	13 (25%)
Гинекологические заболевания: миома матки, эндометриоз, кисты яичников, хронические воспалительные заболевания гениталий	16 (33%)	19 (37%)
Лишний вес или ожирение: индекс массы тела ≥25	22 (45%)	32 (63%)
Средний индекс массы тела у больных с его превышением	29±0,60	28,5±0,65
Болезни печени	4 (8%)	4 (8%)
Внешней среды – нарушения питания		
Избыток калорий и/или жира	14 (29%)	18 (35%)
Избыток мясных продуктов	19 (39%)	22 (43%)
Избыток простых углеводов	20 (41%)	15 (29%)
Частое потребление жареной и приготовленной на гриле пищи	23 (45%)	19 (37%)
Недостаток рыбы и морепродуктов	36 (73%)	38 (74%)
Недостаток овощей и фруктов	39 (80%)	44 (86%)
Низкое потребление бобовых овощей	44 (90%)	48 (94%)
Низкое потребление крестоцветных овощей	23 (45%)	25 (49%)

Таблица 14. Динамика субъективных симптомов
у 100 больных доброкачественной дисплазией молочной железы
после лечения или наблюдения

Патология	Группа	
	Мамоклам, n = 49	Контроль, n = 51
	Число больных с патологией	
Масталгия		
в начале исследования	49 (100%)	51 (100%)
с регрессией через 6 месяцев	46 (94%)* ¹	16 (31%)
с полной регрессией	41 (84%)* ¹	2 (4%)
с частичной регрессией	5 (10%)	14 (27%)
без динамики	4 (8%)* ¹	32 (63%)
с ухудшением	0	3 (6%)
средняя выраженность в баллах в начале исследования	2,2 ± 0,1	2 ± 0,08
средняя выраженность в баллах через 6 месяцев	0,2±0,07* ^{1*2}	1,8±0,08
Синдром ПНМЖ		
в начале исследования	49 (100%)	51 (100%)
с регрессией через 6 месяцев	46 (94%)* ¹	18 (35%)
с полной регрессией	42 (86%)* ¹	4 (8%)
с частичной регрессией	4 (8%)* ¹	14 (27%)
без динамики	3 (6%)* ¹	27 (53%)
с ухудшением	0* ¹	6 (12%)
средняя выраженность в баллах в начале исследования	2,3±0,1	3,0±0,09
средняя выраженность в баллах через 6 месяцев	0,2±0,07* ^{1*2}	1,7±0,1
Выделения из сосков		
в начале исследования	5 (10%)	6 (12%)
с регрессией через 6 месяцев	4 из 5 (80%)	4 из 6 (67%)
с полной регрессией	4 из 5 (80%)	3 из 6 (50%)
с частичной регрессией	0 из 5	1 из 6 (17%)
без динамики	1 из 5 (20%)	2 из 6 (33%)
с ухудшением	0 из 49* ¹	12 из 51 (23,5%)
средняя выраженность в баллах в начале исследования	1,2±0,22	1,3±0,23
средняя выраженность в баллах через 6 месяцев	0,2±0,22* ²	0,5±0,24
Дисменорея		
в начале исследования	35 (71%)	39 (76%)
с регрессией через 6 месяцев	33 из 35 (94%)* ¹	10 из 39 (26%)
с полной регрессией	31 из 35 (89%)* ¹	3 из 39 (8%)
с частичной регрессией	2 из 35 (6%)	7 из 39 (18%)
без динамики	2 из 35 (6%)* ¹	27 из 39 (69%)

с ухудшением	1 из 49 (2%)* ¹	12 из 51 (23%)
средняя выраженность в баллах в начале исследования	1,6±0,12	1,4±0,11
средняя выраженность дисменореи в баллах через 6 месяцев	0,1±0,05* ^{1*2}	1,1±0,08
Меноррагия и/или полименорея		
в начале исследования	26 (53%)	22 (43%)
с уменьшением через 6 месяцев	18 из 26 (69%)* ¹	9 из 22 (41%)
без динамики	5 из 26 (19%)* ¹	13 из 22 (59%)
с ухудшением	5 из 49 (10%)	3 из 51 (6%)

*¹ Разница с контрольной группой статистически достоверна, $p < 0,05 - 0,001$.

*² Разница с показателем до лечения статистически достоверна, $p < 0,05 - 0,001$.

выраженность масталгии в основной группе стала примерно в 2 раза меньше исходного значения, через 3 месяца – в 3 раза; уменьшение средней выраженности масталгии в контрольной группе в процессе наблюдения было небольшим.

В начале исследования ПНМЖ различной степени выраженности было у всех больных. В основной группе через 6 месяцев лечения Мамокламом регрессия ПНМЖ отмечена у 94% пациенток, причем у 86% – полная регрессия. В контрольной группе средняя выраженность ПНМЖ через 6 месяцев наблюдения недостоверно уменьшилась по сравнению с исходным значением на 41%. Следует также отметить, что в основной группе ни у одной пациентки не было ухудшения данного симптома, тогда как в контрольной группе ухудшение ПНМЖ через 6 месяцев было у 12% больных (табл. 14). Динамика средней выраженности ПНМЖ в сравниваемых группах в процессе лечения или наблюдения представлена на рисунке 24.

В начале исследования дисменорея отмечена у 71 и 76% пациенток из основной и контрольной группы. В основной группе через 6 месяцев лечения Мамокламом регрессия дисменореи отмечена у 94% пациенток, причем у 89% – полная регрессия. В контрольной группе средняя выраженность дисменореи через 6 месяцев наблюдения недостоверно уменьшилась по сравнению с исходным значением лишь на 20%. В основной группе через 6 месяцев у 2% пациенток наблюдали ухудшение данного симптома, тогда как в контрольной группе – у 23% ($p < 0,01$) (табл. 14).

Динамика объективных клинических симптомов у больных ДДМЖ в основной и контрольной группе через 6 месяцев лечения или наблюдения представлена в таблице 15. В начале исследования уплотнения

в МЖ при пальпации различной степени выраженности обнаружены у всех больных. В основной группе через 6 месяцев лечения Мамокламом статистически достоверную регрессию уплотнений в МЖ наблюдали у 92% пациенток. В контрольной группе средняя выраженность уплотнений в МЖ через 6 месяцев наблюдения практически не изменилась по сравнению с исходным значением (табл. 15). Средняя выраженность уплотнений в МЖ в основной группе прогрессивно снижалась и через 3 месяца лечения Мамокламом стала примерно в 2 раза меньше исходного значения; в контрольной группе в процессе наблюдения средняя выраженность уплотнений в МЖ практически не менялась.

В начале исследования болезненность МЖ при пальпации отмечена у 90 и 80% пациенток из основной и контрольной группы. В основной группе через 6 месяцев лечения Мамокламом регрессия болезненности МЖ при пальпации отмечена у 93% пациенток, причем у 84% – полная регрессия. В контрольной группе средняя выраженность болезненности МЖ при пальпации через 6 месяцев наблюдения достоверно уменьшилась по сравнению с исходным значением лишь на 20%. В основной группе ухудшение данного симптома через 6 месяцев не наблюдали ни у одной больной, тогда как в контрольной группе болезненность МЖ при пальпации усилилась у 27% пациенток ($p < 0,001$) (табл. 15).

В таблице 16 представлена динамика эхографических и маммографических показателей у больных ДДМЖ в основной и контрольной группе через 6 месяцев лечения или наблюдения. По результатам эхографии, в основной группе через 6 месяцев лечения Мамокламом у 65% пациенток отмечено уменьшение толщины железистой ткани МЖ, что статистически достоверно превышало на 34% число контрольных больных с уменьшением толщины железистой ткани через 6 месяцев наблюдения. У пациенток позднего репродуктивного возраста должен идти процесс инволюции МЖ, поэтому уменьшение толщины железистой ткани следует расценивать как положительную динамику. В начале исследования кисты в ткани МЖ при УЗИ выявлены у 65 и 55% пациенток из основной и контрольной группы. В основной группе через 6 месяцев лечения Мамокламом полная и частичная регрессия кист МЖ отмечена у 75% пациенток, что достоверно превышало число случаев спонтанной регрессии кист МЖ у больных контрольной группы на 32% (табл. 16).

По данным маммографии, в начале клинического исследования МГП была повышена у всех пациенток. В основной группе через 6 месяцев лечения Мамокламом у 30,6% пациенток отмечено уменьшение

Таблица 15. Динамика объективных симптомов у 100 больных доброкачественной дисплазией молочной железы после лечения или наблюдения

Патология	Группа	
	Мамоклам, n = 49	Контроль, n = 51
	Число больных с патологией	
Уплотнения в МЖ при пальпации		
в начале исследования	49 (100%)	51 (100%)
с достоверной регрессией через 6 месяцев	45 (92%)* ¹	8 (16%)
без динамики	4 (8%)* ¹	35 (69%)
с ухудшением	0* ¹	8 (16%)
средняя выраженность в баллах в начале исследования	2,3 ± 0,07	2,2 ± 0,06
средняя выраженность в баллах через 6 месяцев	1 ± 0,02* ^{1*2}	2,1 ± 0,06
Болезненность МЖ при пальпации		
в начале исследования	44 (90%)	41 (80%)
с регрессией через 6 месяцев	41 из 44 (93%)* ¹	15 из 41 (37%)
с полной регрессией	37 из 44 (84%)* ¹	3 из 41 (7%)
с частичной регрессией	4 из 44 (9%)* ¹	12 из 41 (29%)
без динамики	3 из 44 (7%)* ¹	20 из 41 (49%)
с ухудшением	0 из 49* ¹	14 из 51 (27%)
средняя выраженность в баллах в начале исследования	2,1 ± 0,1	1,7 ± 0,1
средняя выраженность в баллах через 6 месяцев	0,2 ± 0,06* ^{1*2}	1,4 ± 0,1
Выделения из сосков при надавливании на околососковую область		
в начале исследования	6 (12%)	6 (12%)
с полной регрессией через 6 месяцев	5 из 6 (83%)	5 из 6 (83%)
без динамики	1 из 6 (17%)	1 из 6 (17%)
с ухудшением	0 из 49* ¹	12 из 51 (23%)
средняя выраженность в баллах в начале исследования	1,2 ± 0,18	1,7 ± 0,36
средняя выраженность в баллах через 6 месяцев	0,2 ± 0,18* ²	0,2 ± 0,18

*¹ Разница с контрольной группой статистически достоверна, p<0,05–0,001.

*² Разница с показателем до лечения статистически достоверна, p<0,05–0,001.

МГП. Выявленное уменьшение МГП в результате лечения Мамокламом очень важный показатель, так как высокая МГП является существенным фактором риска РМЖ. Следовательно, снижение МГП в результате воздействия лекарственного препарата Мамоклам свидетельствует о его способности снижать риск РМЖ, способствуя профилактике возникновения РМЖ. В начале исследования узловые уплотнения и кистовидные образования в МЖ при маммографии выявлены у 59 и 72% пациенток

из основной и контрольной группы. В основной группе через 6 месяцев лечения Мамкламом регрессия узловых уплотнений и кистовидных образований в МЖ отмечена у 55% пациенток, причем полная регрессия – у 34%, что достоверно превышало данные показатели у больных контрольной группы на 39 и 26%, соответственно (табл. 16).

В таблице 17 представлена динамика показателей гормонального баланса у больных ДДМЖ в основной группе через 6 месяцев лечения Мамкламом. В начале исследования у 41% пациенток выявили сниженный

Таблица 16. Динамика эхографических и маммографических показателей у 100 больных доброкачественной дисплазией молочной железы после лечения или наблюдения

Показатель / патология	Группа	
	Мамклам, n = 49	Контроль, n = 51
	Число больных с показателем / патологией	
Эхографические показатели		
Толщина железистой ткани в МЖ		
с уменьшением через 6 месяцев	32 (65%)* ¹	16 (31%)
без динамики	10 (20%)* ¹	21 (41%)
с увеличением толщины	7 (14%)	14 (27%)
Расширенные протоки в ткани МЖ		
в начале исследования	45 (92%)	38 (74%)
с регрессией через 6 месяцев	28 из 45 (62%)* ¹	10 из 38 (26%)
с полной регрессией	8 из 45 (18%)	6 из 38 (16%)
с частичной регрессией	20 из 45 (44%)* ¹	4 из 38 (10%)
без динамики	17 из 45 (38%)* ¹	26 из 38 (68%)
с появлением новых, увеличением числа и/или размеров расширенных протоков	0 из 49* ¹	7 из 51 (14%)
Кисты в ткани МЖ		
в начале исследования	32 (65%)	28 (55%)
с регрессией через 6 месяцев	24 из 32 (75%)* ¹	12 из 28 (43%)
с полной регрессией	19 из 32 (59%)	11 из 28 (39%)
с частичной регрессией	14 из 32 (44%)* ¹	1 из 28 (4%)
без динамики	4 из 32 (12%)* ¹	10 из 28 (36%)
с увеличением числа и/или объема кист	14 из 49 (29%)	18 из 51 (35%)
Маммографические показатели		
МГП		
> 0 в начале исследования	49 (100%)	51 (100%)

с уменьшением через 6 месяцев	15 (31%)* ¹	3 (6%)
без динамики	34 (69%)* ¹	47 (92%)
с увеличением	0	1 (2%)
Узловые уплотнения и кистовидные образования в МЖ		
в начале исследования	29 (59%)	37 (72%)
с регрессией через 6 месяцев	16 из 29 (55%)* ¹	6 из 37 (16%)
с полной регрессией	10 из 29 (34%)* ¹	3 из 37 (8%)
с частичной регрессией	7 из 29 (24%)	3 из 37 (8%)
без динамики	13 из 29 (45%)	30 из 37 (81%)
с появлением новых, увеличением числа и/или размеров образований	6 из 49 (12%)	11 из 51 (22%)

*¹ Разница с контрольной группой статистически достоверна, $p < 0,05-0,001$.

уровень эстрадиола в крови, у 6% – повышенный уровень пролактина, у 22% – повышенный уровень ФСГ. В результате лечения Мамокламом через 6 месяцев у части данных больных отметили повышение уровня эстрадиола, снижение уровня пролактина и ФСГ до нормальных значений, однако средние показатели уровня половых гормонов в группе больных до лечения и после лечения статистически достоверно не менялись. В начале исследования и через 6 месяцев лечения Мамокламом уровни в крови свободного Т₄, свободного Т₃ и ТТГ практически у всех больных были в пределах нормальных значений (табл. 17).

Таким образом, Мамоклам проявил выраженный лечебный эффект у больных ДДМЖ. Через 6 месяцев лечения Мамокламом у большинства больных наблюдали регрессию субъективных и объективных симптомов ДДМЖ, эхографических и маммографических показателей доброкачественной патологии МЖ. В результате лечения Мамокламом у пациенток также выявлена регрессия дисменореи, меноррагии и полименореи. В контрольной группе у больных ДДМЖ, которые не получали никакого лечения, у части больных через 6 месяцев наблюдения также отмечена регрессия субъективных и объективных симптомов ДДМЖ, эхографических и маммографических показателей доброкачественной патологии МЖ, что, вероятно, связано с процессом инволюции МЖ у женщин позднего репродуктивного возраста. Однако лечебное действие Мамоклама по всем параметрам статистически достоверно превышало спонтанную регрессию патологической симптоматики у больных контрольной группы. По данным обследований гормонального баланса, Мамоклам проявил тенденцию к нормализации уровня половых гормонов в крови и не влиял на уровни Т₄, Т₃ и ТТГ в крови у больных с эутиреоидным статусом.

Мамоклам хорошо переносился всеми больными: из 49 пациенток, принимавших Мамоклам в течение 6 месяцев, ни у одной не зарегистрировано побочных и токсических эффектов. В начале исследования у 3 пациенток на первом месяце приема Мамоклама зарегистрированы побочные эффекты в виде индивидуальной непереносимости и диареи, в связи с чем, они прекратили прием препарата и были исключены из исследования.

На основании результатов проведенного рандомизированного клинического исследования можно сделать следующие выводы:

1. Практически у всех из 100 больных позднего репродуктивного возраста, страдающих ДДМЖ, выявлены различные факторы риска РМЖ: генетические, репродуктивные, гормональные и обменные, нарушения питания.

2. Лекарственный препарат Мамоклам проявил выраженное лечебное действие у больных ДДМЖ: существенно ослаблял проявления масталгии, ПНМЖ, уменьшал выраженность уплотнений и болезненность МЖ при пальпации; по данным УЗИ уменьшал толщину железистой ткани, вызывал регрессию кист в МЖ; по данным маммографии снижал МГП и вызывал регрессию узловых уплотнений и кистовидных образований в МЖ.

3. Мамоклам приводил к регрессии дисменореи, меноррагии и полименореи.

4. Мамоклам проявил тенденцию к нормализации уровня половых гормонов в крови и не влиял на уровни Т4, Т3 и ТТГ в крови у больных с эутиреоидным статусом.

5. При приеме Мамоклама у больных не зарегистрировано клинически значимых побочных и токсических эффектов.

6. Доказана эффективность и безопасность схемы применения лекарственного препарата Мамоклам в супрафизиологических дозах: по 1 таблетке 3 раза в день, курс лечения 6 месяцев. При приеме 3 таблеток организм получает примерно 300 мкг йода, что в 2 раза превышает суточную физиологическую потребность, равную 150 мкг [21].

7. У больных ДДМЖ выявлены лечебные эффекты Мамоклама, свидетельствующие о снижении риска РМЖ, таким образом способствуя профилактике возникновения РМЖ.

Клиническое изучение препарата Мамоклам в других клиниках

В литературе опубликованы результаты клинического изучения лекарственного препарата Мамоклам еще в ряде российских клиник.

В Перинатальном центре городской клинической больницы №29

Таблица 17. Динамика показателей гормонального баланса у 49 больных доброкачественной дисплазией молочной железы после лечения Мамокламом

Гормон / показатель	В начале исследования	Через 6 месяцев лечения Мамокламом
Эстрадиол-17-β (E ₂), нормальный уровень – 190–1000 пмоль/л		
число больных с нормальным уровнем	29 (59%)	36 (73%)
со сниженным уровнем	20 (41%)	13 (26%)
средний уровень эстрадиола	263 ± 32,8	313 ± 43,7
Пролактин, нормальный уровень – 45–375 мкМЕ/мл		
число больных с нормальным уровнем	46 (94%)	47 (96%)
с повышенным уровнем	3 (6%)	2 (4%)
средний уровень пролактина	207 ± 20,1	200 ± 14,7
ФСГ, нормальный уровень – 1,4–18,1 мЕ/мл		
число больных с нормальным уровнем	38 (78%)	41 (84%)
с повышенным уровнем	11 (22%)	8 (16%)
средний уровень пролактина	15,4 ± 2,29	13,1 ± 1,90
Свободный Т ₄ , нормальный уровень – 11,5–22,7 пмоль/л		
число больных с нормальным уровнем	49 (100%)	49 (100%)
средний уровень свободного Т ₄	14,2 ± 0,34	14,4 ± 0,46
Свободный Т ₃ , нормальный уровень – 3–7,8 пмоль/л		
число больных с нормальным уровнем	47 (96%)	49 (100%)
с повышенным уровнем	2 (4%)	0
средний уровень свободного Т ₃	5,1 ± 0,34	5,0 ± 0,16
ТТГ, нормальный уровень – 0,35–5,5 мкМЕ/мл		
число больных с нормальным уровнем	49 (100%)	48 (98%)
с повышенным уровнем	0	1 (2%)
средний уровень ТТГ	1,9 ± 0,14	2,3 ± 0,43

г. Москвы изучено лечебное действие Мамоклама у 40 больных ДДМЖ раннего репродуктивного возраста [30]. Средний возраст пациенток составил 27±1,2 года. Мамоклам назначали внутрь до еды по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев. Обследование пациенток проводили до- и после окончания лечения. Лечебный эффект Мамоклама наиболее ярко проявился в отношении масталгии. У 39 (97%) пациенток было отмечено исчезновение симптомов масталгии уже в течение первого месяца терапии. Мамоклам оказал положительный эффект на проявления ПНМЖ. В результате лечения ПНМЖ стало менее интенсивным

у 12 (30%), у 5 (12,5) ПНМЖ исчез. На фоне проведенной терапии у 7 (17%) женщин отмечалась нормализация менструального цикла с купированием симптомов дисменореи. Проанализировали влияние препарата на психоэмоциональное состояние и пришли к выводу, что у 17 (42%) пациенток отмечалось повышение физической активности, улучшение настроения, исчезновение плаксивости, раздражительности, чувства тревоги, нормализация сна. При анализе эхографической картины МЖ после 3-месячной терапии Мамокламом наиболее выраженный эффект отмечался у женщин с кистозной формой болезни. Регресс кистозных полостей наблюдался во всех исследованиях, причем в 6 (37%) случаях вплоть до полного исчезновения [30].

В Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере и Воронежской государственной медицинской академии имени Н. Н. Бурденко изучили лечебное действие Мамоклама у 50 больных ДДМЖ позднего репродуктивного возраста [39], со средним возрастом $42,5 \pm 2,4$ года. Все пациентки были с сохранным менструальным циклом и диагнозом диффузная ДДМЖ. Мамоклам назначался внутрь до еды по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев. Обследование пациенток проводили до- и после окончания лечения. До лечения на масталгию жаловались 30 (60%) из 50 пациенток. Лечебный эффект Мамоклама проявлялся наиболее выражено через 2 месяца лечения при всех формах ДДМЖ. Мамоклам оказывал лечебный эффект на проявления ПНМЖ. До лечения нагрубание и отечность МЖ во второй фазе менструального цикла отмечали 35 (70%) больных. В результате лечения ПНМЖ исчезало или ослабевало у 29 (82%) из 35 больных. Мамоклам оказывал лечебный эффект на проявления дисменореи. До лечения боли внизу живота до- и во время менструации отмечали 37 (74%) больных. У 29 (78%) из 37 пациенток проведенное лечение способствовало прекращению и уменьшению болей внизу живота. До лечения у 24 (48%) женщин продолжительность менструальных выделений была более 5 дней, достигая 7–8 дней. В результате применения Мамоклама у 16 (66%) из 24 пациенток уменьшалась продолжительность менструаций, они становились менее обильными, что можно расценивать как положительное влияние препарата на клинические проявления меноррагии. Мамоклам оказывал лечебный эффект на пальпаторные признаки ДДМЖ. После проведенного лечения у 40 (80%) из 50 женщин наблюдалось ослабление пальпаторных признаков ДДМЖ, преимущественно через 3 месяца, в виде уменьшения плотности, тяжести и напряжения тканей, а также ослабления болезненности при пальпации. При повторном маммографическом исследовании после проведенного курса рентгенологическая картина у 38 женщин оставалась стабильной; у 12 (24%) пациенток отмечена положительная рентгенологическая динамика, которая заключалась

в уменьшении плотности железистого и фиброзного компонентов за счет снижения объема гиперплазированных элементов. В целом, Мамоклам оказал лечебное действие у 90% пациенток, при этом, применение препарата не вызывало каких-либо побочных эффектов [39].

В клинике гинекологии и андрологии Российской МАПО г. Москвы изучили лечебное действие Мамоклама у 23 пациенток в возрасте 35–46 лет с диффузной формой ДДМЖ и выраженными клиническими проявлениями (болевым синдромом, нагрубанием и набуханием МЖ, особенно в предменструальные дни) [32]. Мамоклам назначали в дозе 3 таблетки в сутки, по 1 таблетке 3 раза в день до еды в течение 3 месяцев. При необходимости курс лечения повторяли через 2 недели. В течение 3 месяцев проводили последующие контрольные исследования. У 17 (74%) пациенток через 3 месяца после начала лечения исчез болевой синдром и чувство напряжения в МЖ, а у 4 (17%) снизилась интенсивность болей. Положительная динамика – снижение плотности железистого и фиброзного компонентов за счет уменьшения участков гиперплазированной ткани МЖ у пациенток с преобладанием кистозного компонента и со смешанной формой ДДМЖ – отмечалась пальпаторно и при контрольном УЗИ, что трактовали как регресс гиперпластических процессов в МЖ. При повторных исследованиях не было обнаружено мелких кист. Таким образом, Мамоклам эффективен в лечении диффузной фиброзно-кистозной и кистозной формы ДДМЖ и не обладает побочным действием [32].

В Ташкентском городском онкологическом диспансере и Ташкентской медицинской академии Узбекистана изучили лечебное действие Мамоклама у 1200 больных ДДМЖ [53]. Все пациентки были репродуктивного и позднего репродуктивного возраста. Всем больным на основании клинического, эхографического, маммографического обследования МЖ был поставлен диагноз – диффузная ДДМЖ, и назначен препарат Мамоклам по 2 таблетки 3 раза в день до еды, продолжительность приема 2–3 месяца. Прием препарата уменьшал проявления масталгии и синдрома ПНМЖ соответственно у 88 и 92% пациенток. При этом более чем у половины больных наблюдали полную регрессию масталгии и ПНМЖ. В результате лечения Мамокламом регрессия пальпаторных признаков ДДМЖ и полное или значительное исчезновение болезненности при пальпации наблюдались соответственно у 77 и 72% пациенток. После лечения Мамокламом у 66% больных наблюдали полную или частичную регрессию одной или всех измеренных кист в МЖ, у многих больных уменьшение плотности фибroadеноматозных изменений по данным маммографии. У большинства Мамоклам также ослаблял проявления дисменореи. Ни у одной из пациенток не было общего ухудшения субъ-

ективных и объективных симптомов ДДМЖ. Сделан вывод, что лекарственный препарат Мамоклам проявил выраженное лечебное действие при диффузной ДДМЖ: существенно ослаблял проявления масталгии, ПНМЖ, дисменореи, уменьшал пальпаторные признаки ДДМЖ и болезненность при пальпации МЖ, вызывал регрессию кист в МЖ по данным эхографии, приводил к уменьшению плотности фиброаденоматозных изменений по данным маммографии [53].

Таким образом, по результатам проведенных клинических испытаний в различных медицинских учреждениях, лекарственный препарат Мамоклам показал высокую эффективность в патогенетическом лечении ДДМЖ и купировании широкого спектра симптомов, характерных для данной патологии.

В последующем Мамоклам подтвердил свою результативность, стабильно и успешно реализуясь в рамках Российского фармацевтического рынка на протяжении более чем 20 лет.

Необходимо дополнительно обратить внимание на то, что в ряде случаев эффект от приема препарата выражался в регрессии кистозных образований вплоть до полного исчезновения, что позволяет рекомендовать Мамоклам в случае наличия у пациентки кист при доказанном доброкачественном течении заболевания. Важно подчеркнуть, что лечение в случае кистозных образований, в зависимости от выраженности процесса и для получения необходимого эффекта, как правило, должно длиться не менее 6 месяцев с приемом не менее 3 таблеток в день.

В инструкции по медицинскому применению препарата Мамоклам показанием к назначению является «Лечение мастопатии как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии». Помимо этого, фармакологические свойства препарата способствуют уменьшению проявлений предменструального синдрома. Однако в ходе мониторинга применения Мамоклама и работы с врачами амбулаторного звена, женских консультаций и стационаров, врачи-гинекологи поделились клиническим опытом, давшим значительные положительные результаты при использовании препарата не только при предменструальном синдроме, но и в случаях других различных гинекологических заболеваний, таких как: дисплазия шейки матки, эндометриоз, хронические генитальные заболевания, нарушения менструального цикла.

Это послужило основанием для проведения дополнительных клинических испытаний на современном уровне с точки зрения получения официальной доказательной базы эффективности апробации лекар-

ственного препарата Мамоклам при гинекологических заболеваниях.

Терапевтическая эффективность Мамоклама при гинекологической патологии была дополнительно доказана при проведении клинических испытаний у пациенток с гинекологическими заболеваниями в Республиканском специализированном Научно-практическом Медицинском Центре Онкологии и Радиологии Минздрава Республики Узбекистан.

Клинические испытания препарата Мамоклам в Республиканском специализированном Научно-практическом Медицинском Центре Онкологии и Радиологии (РСНПМЦОиР) Минздрава Республики Узбекистан.

Проведено открытое, контролируемое, ограниченное, сравнительное, рандомизированное исследование с целью изучения эффективности препарата Мамоклам (ЗАО «Мега Фарм», Россия) в комбинированном лечении с препаратом Новинет («Гедеон Рихтер», Венгрия) при гинекологических заболеваниях.

Было набрано 2 группы, основная и контрольная, каждая по 50 пациенток. Группы были сопоставимы по полу и диагнозу.

Критерии включения в клиническое исследование были следующие: женщины в возрасте старше 18 лет, страдающие гормональным дисбалансом, различной степени выраженности, репродуктивного и пременопаузального возраста с регулярными менструальными циклами, с диагнозом: генитальный эндометриоз, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и предменструальным синдромом (ПМС), подтвержденным в клиничко-лабораторном исследовании. При этом все, включенные в исследование, давали письменное информированное согласие на участие.

Больным основной группы была назначена комбинированная терапия с монофазным КОК Новинет (по 1 таб/сут непрерывно в течение 21 дня по порядку, указанному на упаковке, в одно и то же время суток, прием таблеток из следующей упаковки начинался после 7-дневного перерыва) + таблетки Мамоклам, покрытые оболочкой, по 100 мг производства «Мега Фарм», Россия, по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3 месяцев.

Больные, контрольной группы получали только монофазный КОК Новинет (по 1 таб/сут непрерывно в течение 21 дня по порядку, указанному на упаковке, в одно и то же время суток, прием таблеток из следующей упаковки начинался после 7-дневного перерыва) в течение 3 месяцев.

При этом в обеих группах исключали другие препараты с аналогичным действием. Также проводилось симптоматическое лечение

и использовались препараты, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний.

У всех пациенток осуществлялся комплекс обследований до начала, вовремя и после проводимого лечения. Выполнялись клинический, биохимический и гормональные анализы крови. Определялся онкомаркер СА125. Из инструментальных методов исследования применялись: рентгенография грудной клетки, маммография (по показанию); КТ и УЗИ брюшной полости и малого таза.

Оценка эффективности лечения в основной и контрольной группах проводилась на основании анализа следующих критериев, которые менялись по мере проведения терапии:

- Исчезновение или уменьшение отдельных симптомов.
- Клиническое улучшение состояния больного.

И оценивалась исследователем в баллах по следующей шкале:

3 балла	Полное исчезновение отдельных симптомов (сумма баллов 0-4)
2 балла	Умеренное уменьшение отдельных симптомов (сумма баллов 5-8)
1 балл	Незначительное уменьшение отдельных симптомов (сумма баллов 9-12)
0 баллов	Отсутствие изменений либо ухудшение клинических и лабораторных показателей к концу курса лечения

Регистрация показателей эффективности проводилась непосредственно после осмотра исследуемого и (или) получения данных лабораторных исследований. Информация, выраженная в виде количественных показателей, подвергалась статистической обработке, в т.ч. и с использованием специальных программных продуктов.

Применялись методы вариационной статистики с выведением основных параметров по Стьюденту.

Переносимость исследуемого препарата определялась согласно критериям:

1. Объективных данных, полученных исследователем в ходе проведения исследования.
2. Данных лабораторного обследования, производимого до начала и по завершении курса лечения исследуемыми препаратами.
3. Субъективных ощущений пациента.

И оценивалась в баллах по следующей шкале:

4 балла	При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике не выявляются какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения и/или пациент не отмечает побочных реакций.
3 балла	При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике выявляются незначительные изменения, которые носят преходящий характер и не требуют изменения схемы лечения исследуемыми препаратами и/или пациент отмечает проявления незначительных побочных реакций, не причиняющих серьезных проблем.
2 балла	При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике выявляются значимые изменения, не требующие проведения дополнительных мероприятий и/или пациент отмечает проявления побочной реакции, оказывающей отрицательное влияние на его состояние, но не требующее отмены препарата.
1 балл	При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике выявляются существенные изменения, и/или пациент отмечает проявления побочной реакции, оказывающей отрицательное влияние на его состояние и требующее отмены препарата.
0 баллов	При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике выявляются значительные изменения, и/или пациент отмечает проявления побочной реакции, требующие отмены препарата и проведения дополнительных медицинских мероприятий.

Результаты анализа выше представленных критериев отражены в таблице ниже.

Показатель	Мамоклам+Новинет	Новинет
Оценка эффективности (в баллах)	3,0	1,0
Оценка переносимости (в баллах)	4,0	4,0

Основные выводы по данным проведенного клинического исследования:

1. Изучение эффективности и переносимости препарата Мамоклам таблетки, покрытые оболочкой по 100 мг, производства ЗАО «Мега Фарм», Россия, у больных с гинекологическими заболеваниями показало хорошую эффективность и хорошую переносимость;

2. Препарат Мамоклам таблетки, покрытые оболочкой по 100 мг, производства ЗАО «Мега Фарм», Россия, в комбинации с препаратом Новинет по эффективности и переносимости лучше, по сравнению монотерапии с Новинет таблетки, производства «Геден Рихтер», Венгрия;

3. Препарат Мамоклам таблетки, покрытые оболочкой по 100 мг, производства ЗАО «Мега Фарм», Россия, рекомендуется для применения в комбинированном лечении гинекологических заболеваний в Республике Узбекистан.

Мамоклам и снижение риска рака молочной железы

Выдвигается концепция о необходимости патогенетической терапии ДДМЖ как профилактики РМЖ. Учитывая роль ДДМЖ в развитии РМЖ, представляется перспективным использование в лечении больных с ДДМЖ препаратов, содержащих вещества, которые способны тормозить возникновение и развитие злокачественных опухолей МЖ. Такой подход направлен как на патогенетическое лечение ДДМЖ, так и на профилактику РМЖ.

Очень важно, что имеется ряд доказательств о способности йода снижать риск РМЖ. Как описано выше, в эпидемиологических исследованиях пищевой дефицит йода, дисфункция и заболевания ЩЖ ассоциируются с увеличением риска РМЖ; при регулярном потреблении морских водорослей в пищу отмечается низкая заболеваемость РМЖ. Йод необходим для поддержания нормальной гистологической структуры МЖ. В тканях МЖ у лабораторных животных (грызунов) и женщин с дефицитом йода выявлены патологические отклонения, приводящие к развитию предраковых изменений и РМЖ; в исследованиях на лабораторных животных при дефиците йода ткань МЖ более чувствительна к действию канцерогенов. В экспериментах препараты йода тормозят развитие РМЖ, индуцированного у лабораторных животных различными канцерогенами.

В свою очередь, в эксперименте липидно-йодный комплекс – активная фармацевтическая субстанция Мамоклама и Маммолайна, содержащая в качестве активного компонента органический йод, эффективно предупреждала развитие РМЖ, индуцированного у крыс канцерогеном. В экспериментах на лабораторных животных и на культуре клеток РМЖ человека выявлено противоопухолевое действие йода на РМЖ. Антиканцерогенное и противоопухолевое действие йода на РМЖ связано с его способностью оказывать антипролиферативное, проапоптотическое и дифференцирующее действие на клетки РМЖ.

В приведенных выше клинических исследованиях получены доказательства о способности Мамоклама снижать риск РМЖ по так называемым промежуточным биомаркерам повышенного онкологического риска. Уменьшаются проявления основных факторов риска РМЖ у больных ДДМЖ:

- устраняется циклическая масталгия;
- подавляется гиперпролиферация эпителия МЖ;
- отмечается регрессия кист в ткани МЖ;
- наблюдается уменьшение толщины железистой ткани МЖ;
- снижается МГП.

Препараты, содержащие органический йод, такие как Маммолайн, необходимо рекомендовать не только для лечения ДДМЖ, но и для снижения риска РМЖ. В исследованиях по химиопрофилактике РМЖ, препараты, у которых выявлена способность снижать риск РМЖ, применялись длительное время: 5, 10 лет и более, как правило, ежедневно, а не курсами [70]. По аналогии с результатами данных исследований, для снижения риска РМЖ Маммолайн можно рекомендовать принимать по 1-2 таблетке 1-2 раза в день длительное время: не менее 5 лет, длительными курсами по 3–6 месяцев с небольшими перерывами между курсами. В такой дозе, вероятно, возможен и ежедневный прием Маммолайна в течение года и более. Однако для более четких рекомендаций по приему Маммолайна для химиопрофилактики РМЖ необходимо провести специальные исследования.

Преимущества препарата Маммолайн

Лекарственный препарат Маммолайн имеет ряд важных преимуществ по сравнению с используемыми сегодня средствами для лечения ДДМЖ.

1. Маммолайн – это лекарственный препарат, с патогенетическим действием, направленным не только на снятие симптомов ДДМЖ, но и что самое важное направленным на устранение причин возникновения ДДМЖ и уже как следствие этого, уменьшением и последующим исчезновением симптоматики.
2. Механизмы действия Маммолайна связаны с нормализацией баланса половых гормонов и подавлением гиперпролиферации клеток МЖ – основных этиопатогенетических факторов ДДМЖ.
3. Маммолайн способствует уменьшению проявлений масталгии, ПНМЖ, ослаблению пальпаторных признаков ДДМЖ и болезненности при пальпации МЖ; способствует регрессии фибroadеноматозных уплотнений и кист в ткани МЖ, снижению МГП.
4. Дополнительно Маммолайн содействует нормализации менструального цикла, ослаблению проявлений дисменореи, меноррагии и полименореи у больных ДДМЖ.
5. Маммолайн показан для коррекции предменструального синдрома и при нарушениях менструального цикла.

6. Маммолайн может быть показан в качестве отдельного самостоятельного средства в комплексной терапии различных гинекологических заболеваний.

7. Одним из наиболее важных действующих веществ Маммолайна является органически связанный йод (в основном моно- и дийодтирозин), который значительно более безопасен, чем неорганические соединения йода. Это позволяет назначать препарат в супрафизиологических дозах по йоду, что важно для накопления йода в тканях МЖ и проявления его лечебного действия у больных ДДМЖ.

8. Маммолайн – негормональное средство растительного происхождения и не имеет существенных ограничений и опасностей, связанных с гормонотерапией ДДМЖ.

9. Маммолайн может использоваться в лечении ДДМЖ как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими средствами.

10. Маммолайн может не только эффективно устранять патологическую симптоматику при ДДМЖ, но его действие также и направлено и на профилактику РМЖ. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что липидно-йодный комплекс ламинарии снижает риск РМЖ.

11. Маммолайн может применяться в течение длительного времени, что важно для лечения такой хронической патологии, какой является ДДМЖ, а также для снижения риска РМЖ.

12. Маммолайн имеет благоприятный профиль безопасности, при приеме которого не выявлено клинически значимых побочных и токсических эффектов. Маммолайн зарегистрирован как современный лекарственный препарат, в соответствии с актуальными высокими стандартами безопасности Минздрава России. В инструкцию по медицинскому применению введены дополнительные разделы, свидетельствующие о высоких требованиях к безопасности применения лекарственных средств.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ.....

Какая форма йода содержится в препарате Маммолайн и чем он отличается от других йодсодержащих препаратов?

Главным действующим веществом препарата Маммолайн является органически связанный йод, в основном, в виде монойодтирозина и дийодтирозина. Органически связанный йод имеет преимущества по сравнению с йодидом калия и другими неорганическими соединениями йода. Длительное применение органического йода даже в высоких дозах значительно более безопасно по сравнению с неорганическим йодом. Органический йод морских водорослей находится в связанном состоянии, в химические реакции с органическими веществами организма не вступает; механизм регулирования метаболизма органического йода контролируется через систему гомеостаза, и расщепление органического йода идет строго индивидуально: организм получает йода ровно столько, сколько ему нужно; излишний органический йод без метаболических изменений выводится из организма, поэтому при потреблении органического йода меньше опасность передозировки и нежелательных явлений. Неорганические соединения йода имеют ряд отрицательных побочных эффектов: нарушают работу желудочно-кишечного тракта и почек, вызывают высыпания на коже, при длительном применении могут привести к заболеваниям ЩЖ и пр. Риск данных отрицательных побочных эффектов у Маммолайна, в связи с содержанием органической формы йода, практически отсутствует.

Каковы механизмы действия Маммолайна?

Органический йод Маммолайна мягко воздействует на гормональный баланс в организме женщины и состояние МЖ. Недостаток йода может приводить к снижению чувствительности яичников к гонадотропным гормонам гипофиза, нарушению процесса превращения эстрадиола в эстрон, недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла. Йод Маммолайна способствует нормализации баланса тиреоидных гормонов и гормонального баланса в целом; нормализует биосинтез эстрогенов и прогестерона; ингибирует эстрогенообразовательную функцию яичников; стимулирует выделение гипофизом лютеинизирующего гормона, способствуя овуляции при ановуляторных циклах или более активной функции желтого тела в случае его недостаточности. Также йод необходим для поддержания нормальной гистологической структуры МЖ. Йод накапливается в ткани МЖ, так как во время эмбриогенеза ЩЖ и МЖ происходят из одного эктодермального ростка. В тканях МЖ при дефиците йода могут развиваться предраковые изменения и РМЖ. Йод, накапливаясь в ткани МЖ, оказывает антипролифера-

тивное, проапоптотическое и дифференцирующее действие, а также превращаясь в 6-йодолактон, активирует PPAR-гамма рецепторы, что также включает пути дифференцировки клеток и апоптоза.

Лекарственный препарат Маммолайн следует отнести к патогенетическим средствам лечения ДДМЖ или симптоматическим?

В основе патогенеза ДДМЖ лежат хроническая гиперэстрогения, относительное преобладание эстрогенов и недостаток прогестерона на уровне ткани МЖ, гиперпролиферация протокового и долькового эпителия МЖ. Маммолайн нормализует баланс половых гормонов, уменьшает гиперэстрогению, подавляет гиперпролиферацию протокового и долькового эпителия МЖ. Следовательно, Маммолайн является патогенетическим средством лечения ДДМЖ, так как механизмы его действия направлены на устранение основных патологических путей, вызывающих ДДМЖ.

Маммолайн рекомендуется принимать в дозе от 2 до 6 таблеток в сутки, что превышает суточную потребность в йоде, насколько это оправдано и безопасно?

Адекватная суточная потребность в йоде для взрослого человека, согласно рекомендациям, равна 150 мкг. При приеме 2 таблеток Маммолайна организм получает примерно 200 мкг йода, что выше физиологической нормы; приеме 6 таблеток – 600 мкг, в 4 раза выше. Однако именно супрафизиологические дозы йода эффективны в лечении ДДМЖ. При приеме йода в физиологических дозах, и особенно при дефиците йода, он весь поступает в ЩЖ и практически не накапливается в МЖ. Маммолайн содержит йод в органической форме, и такая натуральная «морская» форма йода является наиболее благоприятной и безопасной для человеческого организма. Органический связанный йод безвреден даже при длительном употреблении в высоких дозах. Согласно российским нормативным документам безопасный верхний рекомендованный уровень суточного потребления для йода в составе водорослей составляет 1000 мкг. Как видим, даже при приеме 6 таблеток Маммолайна не превышает безопасный верхний уровень.

Как на прием супрафизиологических доз йода могут реагировать другие органы, включая щитовидную железу?

При назначении лекарственного препарата Маммолайн (препарата, содержащего липидно-йодный комплекс ламинарии, в который в качестве активного базового компонента входит органический йод) до 6 таблеток в сутки, то есть супрафизиологических доз органического йода,

не было зарегистрировано отрицательного влияния на какие-либо органы, в том числе на ЩЖ. Специально смотрели тиреоидный статус (ТТГ, Т4, Т3 в крови) при приеме в суточной дозе от 3 до 6 таблеток и продолжительности приема 3 или 6 месяцев. Тиреоидный статус не изменялся в отрицательную сторону. Наоборот, если у пациентки до приема Маммолайна был высоконормальный уровень ТТГ, низконормальные уровни Т4 и Т3, повышенный уровень аутоантител, то тиреоидный статус менялся в лучшую сторону: снижался уровень ТТГ, повышались уровни Т4 и Т3 в пределах нормальных значений.

Есть клинический опыт приема супрафизиологических доз органического йода в составе Маммолайна. Какого-либо отрицательного влияния на органы и системы по данным клинического анализа крови, биохимического анализа крови, показателей гормонального баланса, анализов мочи, ЭКГ и других тестов не зарегистрировано.

Каковы преимущества Маммолайна перед другими лекарственными препаратами, применяемыми для лечения ДДМЖ?

Маммолайн выгодно отличается от многих других лекарственных средств, применяемых в лечении ДДМЖ:

- патогенетическими механизмами действия;
- непосредственным воздействием на причины ДДМЖ;
- достаточно быстрым купированием симптоматики заболевания (как правило, уже в течение первого месяца уменьшаются или исчезают основные симптомы заболевания, беспокоящие пациентку);
- содержанием органического йода, получаемого из экологически чистого сырья Белого моря;
- натуральным составом;
- благоприятным профилем безопасности.

Имеет ли лечение Маммолайном преимущества перед гормональными методами лечения данной патологии?

Гормоны и антигормоны могут быть эффективными в лечении ДДМЖ, но высокий риск побочных действий и осложнений не позволяет широко использовать гормональные лекарства в лечении доброкачественных заболеваний МЖ. В отличие от гормональных средств Маммолайн обладает большим преимуществом, так как является негормональным лекарственным препаратом для лечения ДДМЖ, содержащим липидный комплекс, доказавшим по экспериментальным и клиническим данным свою высокую эффективность при терапии ДДМЖ.

Маммолайн – благодаря содержанию практически полностью натуральных компонентов, вырабатываемых из экологически чистого сырья,

безопасное лекарство. Следует также подчеркнуть, что в основе механизма действия Маммолайна лежит способность нормализовать гормональный баланс в организме женщины.

Можно ли применять Маммолайн при узловой форме ДДМЖ?

При узловой форме ДДМЖ обязательным является биопсия, морфологическое исследование с целью дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным характером образования. При необходимости в ряде случаев – хирургическое вмешательство. Как правило, узловые формы ДДМЖ развиваются на фоне диффузной ДДМЖ, поэтому таким пациенткам после хирургического лечения можно и нужно назначать Маммолайн с целью лечения диффузной ДДМЖ и предупреждения появления новых узловых форм ДДМЖ. Если при узловой форме ДДМЖ выбрана тактика наблюдения за больной, то также показано назначение Маммолайна для уменьшения вероятности дальнейшего прогрессирования заболевания и профилактики РМЖ.

При каких формах ДДМЖ следует рекомендовать препарат Маммолайн?

В инструкции по медицинскому применению Маммолайна показаниями являются лечение ДДМЖ как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии. Поэтому препарат следует назначать при следующих формах ДДМЖ: диффузная с преобладанием железистого компонента; диффузная с преобладанием фиброзного компонента; диффузная с преобладанием кистозного компонента; смешанная диффузная; диффузно-узловая после обязательного доказательства доброкачественности узловых образований (визуализационная характеристика по системе BI-RADS, при необходимости биопсия и морфологические исследования); узловая ДДМЖ на фоне диффузной ДДМЖ после обязательной толстоигольной биопсии и гистологического доказательства доброкачественной природы узлового образования; доброкачественные узловые образования (фиброаденомы, кисты, липомы, листовидные фиброаденомы, атеромы, липогранулемы, гамартромы, сосудистые опухоли, галактоцеле) на фоне диффузной ДДМЖ после обязательного доказательства доброкачественности узловых образований (визуализационная характеристика по системе BI-RADS, при необходимости биопсия и морфологические исследования).

Можно ли назначать Маммолайн в период менопаузы?

В возрасте менопаузы ДДМЖ также возможна, как и в более раннем возрасте. Исследования и наблюдения показывают, что в период менопаузы ослабляется клиническая картина ДДМЖ в связи с резким

уменьшением уровня эстрогенов в крови, но морфологическая картина ДДМЖ может даже прогрессировать. К тому же, и РМЖ чаще встречается у женщин в возрасте менопаузы. Лечение ДДМЖ в возрасте менопаузы необходимо, так как патогенетическое лечение доброкачественных заболеваний МЖ снижает риск РМЖ. Маммолайн хорошо подходит для лечения ДДМЖ в возрасте менопаузы, при этом длительное применение Маммолайна может способствовать снижению риска РМЖ. Типичная схема назначения препарата в возрасте менопаузы: по 1 таблетке 3 раза в день до еды, курс лечения 3 месяца, курсы повторять через 1–2 месяца перерыва.

Есть ли возрастные ограничения в приеме Маммолайна?

Препарат может применяться у взрослых, старше 18 лет, как у молодых женщин, так и у женщин позднего репродуктивного, пременопаузального и менопаузального возраста.

От чего зависит, как надо назначать Маммолайн?

В инструкции по медицинскому применению Маммолайна препарат рекомендуется принимать внутрь до еды, разовая доза – 1–2 таблетки, 2–3 раза в день с равными промежутками в течение дня (суточная доза 2–6 таблеток), продолжительность курса лечения от одного до трех месяцев. Однако, в ряде случаев курс может быть продолжен до 6 месяцев. При необходимости рекомендуется повторять курсы приема после перерыва от 2 недель до трех месяцев. Суточная доза, продолжительность лечения и перерывов между курсами зависят от выраженности субъективных и объективных симптомов ДДМЖ. При отсутствии или слабо выраженных субъективных симптомах ДДМЖ (масталгия, ПНМЖ, выделения из сосков), слабо выраженных объективных симптомах ДДМЖ (уплотнения, болезненность, отечность при пальпации МЖ; выделения из сосков при надавливании на маммарный синус; УЗИ картина ткани МЖ: выраженность кистозного компонента, толщина железистой ткани; маммографическая картина ткани МЖ, в том числе МГП) Маммолайн можно назначать в средней терапевтической дозе по 1 таблетке 3 раза в день, курс лечения 1 месяц, повторять одномесячные курсы лечения через 1–2 месяца перерыва. При умеренно выраженных вышеуказанных субъективных и объективных симптомах ДДМЖ препарат следует назначать в повышенной терапевтической дозе по 2 таблетки 2 раза в день, курс лечения 2–3 месяца, повторять курсы лечения через 1–2 месяца перерыва. При сильно выраженных вышеуказанных субъективных и объективных симптомах ДДМЖ: выраженных и продолжительных масталгии и ПНМЖ; выраженных и болезненных уплотнениях, выраженной отечности ткани МЖ; выраженных выделениях из сосков;

множественных кистах, высокой МГП, Маммолайн следует назначать в высокой терапевтической дозе по 2 таблетки 3 раза в день, курс лечения 3 месяца, повторять курсы лечения после перерыва от 2 недель до 1 месяца. Если при изначально выраженных симптомах ДДМЖ врач видит быструю положительную динамику, например, через 1 месяц лечения, то последующие 2 месяца трехмесячного курса препарат можно принимать по 2 таблетки 2 раза в день.

Следует ли при назначении препарата Маммолайн учитывать день менструального цикла?

Маммолайн – негормональный препарат, поэтому начинать лечение можно с любого дня менструального цикла.

Какова общая длительность приема Маммолайна при лечении ДДМЖ?

ДДМЖ – это хроническая патология МЖ, основной причиной которой является нарушение гормонального баланса в организме женщины. Как правило, полностью излечить большинство форм ДДМЖ, проведя один курс лечения, невозможно. Если ДДМЖ требует лекарственной терапии, то в большинстве случаев лечение должно быть длительным. Как правило, курсы обычно повторяют в течение нескольких месяцев и даже лет. Маммолайн отвечает всем современным требованиям к лекарствам для длительного лечения ДДМЖ:

- способствует нормализации гормонального баланса;
- способствует устранению болей в МЖ, ПНМЖ и других симптомов ДДМЖ;
- может применяться длительное время в качестве лечебного и профилактического средства.

Сколько раз в год можно повторять курсы приема Маммолайна?

Стандартная схема приема препарата: разовая доза – 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 месяцев. При необходимости рекомендуется повторять курсы лечения после перерыва от 2 недель до 3 месяцев. Повторные курсы приема Маммолайна следует назначать в зависимости от клинической ситуации. После завершения курса лечения ДДМЖ может наблюдаться ремиссия в течение от 2 недель до 3 месяцев, после чего субъективная и объективная патологическая симптоматика, как правило, вновь возобновляется. В связи с этим, в инструкции и утверждены перерывы между курсами Маммолайна от 2 недель до 3 месяцев. Если назначаются курсы приема Маммолайна в 1 месяц, то в год можно провести от 4 до 8 курсов, если курс приема Маммолайна 3 месяца, то в год можно провести 2 или 3 курса.

**Если назначаются гормональные препараты,
то можно ли принимать Маммолайн?**

Гормональные препараты обычно назначаются в лечении ДДМЖ при выраженных гормональных нарушениях. При необходимости в схемы лечения таких больных можно включать и негормональные средства, в частности Маммолайн.

**С какими другими препаратами для лечения ДДМЖ
можно совмещать применение
лекарственного препарата Маммолайн?**

Как показывает врачебный опыт применения лекарственного препарата Маммолайн, во многих случаях монотерапия является достаточной для эффективного лечения ДДМЖ, при условии соблюдения приема в необходимой рекомендуемой дозировке не меньше 3-4 таблеток в день и курсовом приеме, как правило, до 3 месяцев, с последующим после перерыва, повторением курсового приема. Есть положительный опыт применения Маммолайна с гормональными средствами, используемыми в лечении ДДМЖ, Прожестожелем. Маммолайн назначали по 1 таблетке 3 раза в день внутрь, Прожестожель – по 2,5 г местно на кожу каждой МЖ 1 раз в день; курс лечения – 3 месяца.

Кроме того, опыт клинического применения Маммолайна с различными другими лекарственными средствами, применяемыми для лечения сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, легочной и другой патологии, не выявил вредных взаимодействий с какими-либо лекарствами.

Можно ли применять Маммолайн для профилактики ДДМЖ?

Нарушения гормонального баланса, гиперпролиферация эпителиальных клеток и разрастание клеток соединительной ткани в МЖ приводит к развитию ДДМЖ. Маммолайн нормализует гормональный баланс в организме женщины и процессы клеточного деления в тканях МЖ. Таким образом, Маммолайн целесообразно применять для профилактики ДДМЖ, так как профилактическое действие Маммолайна направлено на основные патологические нарушения, приводящие к развитию ДДМЖ.

Маммолайн – безопасный препарат, производимый из натурального сырья, что в совокупности является еще одним обоснованием возможности его применения при необходимости с целью длительного приема для предупреждения возникновения ДДМЖ.

Для профилактики ДДМЖ Маммолайн можно использовать по 1 таблетке 1-2 раза в день до еды, курс профилактического приема 3 месяца. Повторять профилактические курсы после перерыва 2–3 месяца.

Также, после одного проведенного лечебного курса, Маммолайн желательно продолжать использовать до следующего лечебного курса, но уже с профилактической целью по 1 таблетке 1-2 раза в день до еды.

Можно ли принимать Маммолайн с одновременным приемом препаратов, содержащих йод, например, с тиреоидными гормонами?

Согласно инструкции, при применении препарата Маммолайн в терапевтических дозах организм получает йод в дозах, превышающих рекомендуемую физиологическую дозу данного микроэлемента, в связи с чем Маммолайн не следует применять с препаратами, содержащими йод. Одновременно принимать Маммолайн с другими йодсодержащими препаратами, в том числе с тиреоидными гормонами, нецелесообразно.

Как прием Маммолайна влияет на массу тела у женщин?

Главным действующим веществом Маммолайна является йод в органически связанной форме. Йод используется в комплексном лечении ожирения, так как данный микроэлемент активирует основной обмен, что позволяет не набирать лишний вес и быстрее избавиться от лишнего веса. Йод также ослабляет некоторые отрицательные эффекты терапии ожирения, например, он нормализует работу кишечника у пациентов, которые находятся на редуцированных диетах, применяемых в лечении ожирения. Таким образом, можно предположить, что у женщин с избыточной массой тела и ожирением препарат будет оказывать благоприятное действие.

Следует ли перед назначением Маммолайна обследовать состояние щитовидной железы?

Противопоказанием к назначению лекарственного препарата Маммолайн, со стороны щитовидной железы, является гипертиреоз, токсическая аденома ЩЖ, многоузловой зоб. Данные заболевания, как правило, имеют яркую клиническую картину, при наличии которой следует назначить исследование ЩЖ и определение уровня тиреоидных гормонов в крови. Если клинические признаки данных заболеваний отсутствуют, то обследовать состояние ЩЖ перед назначением Маммолайна не является строго необходимым.

Можно ли назначать Маммолайн при аллергии на рыбу и морепродукты, является ли данный вид аллергии противопоказанием к приему Маммолайна?

Аллергия на рыбу и морепродукты не является противопоказанием к приему препарата. Установлено, что аллергеном в рыбе является белок. Люди, которые не переносят рыбу, могут давать аллергические реакции и на другие морепродукты, содержащие белок: крабы, креветки, моллюски и пр. Морские водоросли содержат очень мало белка, к тому же этот белок другой природы, чем в животных морепродуктах. Поэтому при аллергии на рыбу пищевые морские водоросли аллергических реакций обычно не вызывают. Кроме того, сама технология производства лекарственного препарата Маммолайн такая, что белок из водоросли в лекарство не попадает.

Можно ли принимать Маммолайн при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки?

Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки не является противопоказанием к приему Маммолайна. Некоторые йодсодержащие препараты могут оказывать неблагоприятное действие на слизистую оболочку желудка. Однако йод, содержащийся в составе Маммолайна, находится в органически связанной форме. Органический йод, в отличие от других форм йода, не раздражает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и, не вызывает избыточное выделение желудочного сока.

Можно ли применять Маммолайн при нарушениях ритма сердца: тахикардии, экстрасистолии, а также при других сердечно-сосудистых заболеваниях, как он взаимодействует с одновременным приемом лекарственных препаратов для лечения кардиологической патологии?

Сердечно-сосудистые заболевания не являются противопоказанием к приему Маммолайна, поэтому его можно применять как при нарушениях сердечного ритма, так и при других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Можно ли принимать Маммолайн пациенткам с аутоиммунным тиреоидитом и другими аутоиммунными заболеваниями?

В инструкции на лекарственный препарат Маммолайн аутоиммунные заболевания, в том числе аутоиммунный тиреоидит, не входят в число противопоказаний. В мировой литературе опубликованы, данные о влиянии йода на аутоиммунный тиреоидит. Анализ мировой литературы позволяют сделать вывод, что Маммолайн, главным действующим веществом которого является йод в органически связанной форме, можно назначать пациенткам для лечения ДДМЖ с сопутствующими

аутоиммунным тиреоидитом и другими аутоиммунными заболеваниями в невысоких дозах (по 2-3 таблетки в день), курсы приема от 1 до 3 месяцев; обязательно под контролем динамики аутоиммунного заболевания.

Какое влияние на сопутствующие гинекологические заболевания может оказывать препарат Маммолайн, содержащий липидно-йодный комплекс?

Более чем у половины пациенток с ДДМЖ имеется сопутствующая гинекологическая патология различной степени выраженности. У пациенток с пролиферативной ДДМЖ наиболее часто встречаются кисты яичников, гиперплазия эндометрия, миома матки (фибромиома, лейомиома), эндометриоз. Это так называемый пролиферативный квинтет. Данные пять заболеваний имеют общие факторы риска и общий патогенез.

Клинический опыт применения Маммолайна свидетельствует, что при лечении пациенток ДДМЖ с сопутствующей гинекологической патологией отмечено положительное влияние Маммолайна на данные гинекологические заболевания, регрессия патологических симптомов гинекологических заболеваний. Отдельные клинические случаи свидетельствуют, что при длительном приеме Маммолайна может наблюдаться регрессия миоматозных узлов в матке, кист яичников и гиперплазии эндометрия. Причем у этих больных только наблюдали за гинекологической патологией и специальных лекарственных препаратов для лечения гинекологической патологии не назначали.

Так же при курсовом клиническом применении лекарственного препарата Маммолайн отмечен выраженный положительный эффект у пациенток с предменструальным синдромом и нормализация менструального цикла при его нарушениях.

Таким образом, прием препарата Маммолайн, содержащего липидно-йодный комплекс, показан не только при ДДМЖ, но и при ДДМЖ с сопутствующими гинекологическими заболеваниями и нарушениями менструального цикла. Помимо этого, препараты, содержащие липидно-йодный комплекс, могут применяться отдельно в качестве моно или комплексной терапии для коррекции предменструального синдрома и сбоя в течении менструального цикла.

Какое влияние оказывает препарат Маммолайн на предменструальный синдром?

В инструкции к препарату Маммолайн, в разделе фармакодинамика, указано, что Маммолайн уменьшает проявления предменструального синдрома.

При терапевтическом применении препарата Маммолайн установлено, что он полностью устранял или частично ослаблял синдром ПНМЖ у 92–94% больных ДДМЖ и проявления дисменореи (маточная боль в сроки, близкие к менструации, болезненные менструации) у 88–94% больных.

Маммолайн оказывает лечебное действие у пациенток с нейропсихической формой предменструального синдрома: уменьшает эмоциональную лабильность, раздражительность, плаксивость, агрессивность, апатию, депрессивное состояние; слабость, утомляемость; головные боли, головокружения; а также у пациенток с отечной формой предменструального синдрома: уменьшает отеки лица, голеней, пальцев рук; кожный зуд, потливость; жажду; прибавку в весе, отрицательный диурез; запоры, метеоризм, понос.

Механизмы лечебного действия Маммолайна, содержащего липидно-йодный комплекс, на предменструальный синдром связаны с его способностью нормализовать чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза и процесс превращения эстрадиола в эстрон, предупреждать недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла и ановуляторные циклы; уменьшать проявления гиперэстрогении; оказывать антипролиферативное и проапоптотическое действие на гормоночувствительные клетки женских половых органов.

Йод также нормализует работу головного мозга, сон, интеллектуальные функции и эмоциональные реакции; оказывает антидепрессивное действие; стабилизирует работу вегетативной нервной системы и моторику кишечника; снижает отечную готовность различных тканей.

Маммолайн можно рекомендовать в суточной дозе 2–6 таблеток в день для купирования предменструального синдрома как женщинам с ДДМЖ, так и пациенткам без ДДМЖ.

Можно ли назначать препарат Маммолайн пациенткам с онкологическими заболеваниями в анамнезе и/или в текущий момент?

В инструкции на лекарственный препарат Маммолайн онкологические заболевания не входят в число противопоказаний. Имеется врачебный опыт назначения Маммолайна с целью лечения ДДМЖ у пациенток с перенесенным РМЖ, другими онкологическими заболеваниями. Отрицательного влияния Маммолайна на онкологические заболевания не зарегистрировано.

Йод и другие микроэлементы не запрещены при онкологических заболеваниях; нигде в мировой литературе таких запретов не отмечается. Наоборот, дефицит йода повышает, а прием йода снижает, риск

возникновения РМЖ, рака ЩЖ, тела матки, яичников, желудка и некоторых других локализаций.

Опыт клинического применения Маммолайна и анализ мировой литературы позволяют сделать вывод: препараты, содержащие липидно-йодный комплекс, можно назначать для лечения ДДМЖ онкологическим больным согласно инструкции, после прохождения курса специфического лечения в период ремиссии.

Какие доказательства, что препарат Маммолайн снижает риск рака молочной железы?

Антиканцерогенное и противоопухолевое действие йода на РМЖ связано с его способностью оказывать антипролиферативное, проапоптотическое и дифференцирующее действие на клетки РМЖ.

В эксперименте липидно-йодный комплекс, содержащий в качестве одного из активных компонентов органический йод, и являющийся основой лекарственного препарата Маммолайн эффективно предупреждал развитие РМЖ, индуцированного у крыс канцерогеном.

При применении Маммолайна уменьшаются проявления основных факторов риска РМЖ у больных ДДМЖ: устраняется циклическая масталгия; подавляется гиперпролиферация эпителия МЖ; вызывает регрессию кист в ткани МЖ; уменьшает толщину железистой ткани МЖ; снижает МГП.

Как долго надо принимать Маммолайн для снижения риска рака молочной железы?

Специальных исследований по влиянию Маммолайна на риск РМЖ не проводили. Такого рода исследования требуют большого числа участников, являются длительными и дорогостоящими. Из мировой литературы известно, что в исследованиях по химиопрофилактике РМЖ, препараты, снижающие риск РМЖ, применялись длительное время: 5, 10 лет и более, как правило, ежедневно, а не курсами. По аналогии, для снижения риска РМЖ Маммолайн можно рекомендовать принимать по 1 таблетке 2-3 раза в день длительное время: не менее 5 лет, длительными курсами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МАММОЛАЙН.....

ДДМЖ – биомаркер гормонального (на уровне организма) и тканевого (на уровне МЖ) неблагополучия. Множественные факторы риска нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани МЖ, что приводит к развитию ДДМЖ, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов – РМЖ. Мета-анализ эпидемиологических исследований показал, что у пациенток с пролиферативными формами ДДМЖ и предраковыми изменениями существенно повышается риск РМЖ. В связи с этим, становится особенно важна оценка индивидуального риска РМЖ у больных ДДМЖ. Наиболее значимыми в оценке степени риска развития РМЖ у больных ДДМЖ являются:

- носительство мутантных генов BRCA;
- гиперпролиферация эпителия;
- предраковые изменения в ткани МЖ;
- МГП.

Поэтому, необходимо активно выявлять и лечить ДДМЖ не только с целью улучшения качества жизни, но и с целью профилактики РМЖ.

Лекарственный препарат Маммолайн, главным действующим веществом которого является органически связанный йод, влияет на основные патогенетические пути, приводящие к развитию ДДМЖ, предраковым изменениям МЖ и РМЖ:

- нормализует баланс половых гормонов;
- уменьшает гиперэстрогению;
- подавляет гиперпролиферацию протокового и долькового эпителия МЖ.

Помимо этого, лекарственный препарат Маммолайн влияет на проявления основных факторов риска РМЖ у больных ДДМЖ:

- устраняет циклическую масталгию;
- вызывает регрессию кистозных образований в ткани МЖ;
- уменьшает толщину железистой ткани МЖ;
- снижает МГП.

В клинических исследованиях доказана высокая эффективность активной фармацевтической субстанции (ламинарии слоевищ липидно-йодный комплекс), содержащейся в лекарственном препарате

Маммолайн, в лечении женщин с различными формами диффузной ДДМЖ, а также его безопасность – не выявлено клинически значимых побочных и токсических явлений.

Эффективность активного компонента липидно-йодного комплекса, содержащегося в лекарственном препарате Маммолайн, в лечении пациенток, страдающих ДДМЖ, составляла более 90%, значительно уменьшая проявления масталгии, ПНМЖ, ослабляя пальпаторные признаки ДДМЖ и болезненность при пальпации МЖ. По данным эхографии и маммографии, отмечалась регрессия фиброаденоматозных уплотнений и кист в ткани МЖ, уменьшение диаметра расширенных млечных протоков, снижение МГП.

Дополнительно липидно-йодный комплекс, содержащийся в лекарственном препарате Маммолайн нормализовал менструальный цикл, ослаблял проявления дисменореи, меноррагии и полименореи у больных ДДМЖ. Он был эффективен при сочетании ДДМЖ и предменструального синдрома, а также в качестве монотерапии без признаков мастопатии.

Таким образом, патогенетическое лечение ДДМЖ липидно-йодным комплексом ламинарии, содержащимся в лекарственном препарате Маммолайн, оказывает лечебное действие у пациенток с ДДМЖ и при длительном применении снижает риск РМЖ. Препарат выгодно отличается от многих других лекарственных средств, используемых для лечения ДДМЖ:

- патогенетическим механизмом действия;
- убедительным уровнем доказательности;
- высокой эффективностью;
- благоприятным профилем безопасности;
- натуральным природным сырьем для производства;
- комплексным воздействием, как на местном уровне, так и на организм в целом.

Разовая доза лекарственного препарата Маммолайн составляет 1–2 таблетки, 2–3 раза в день с равными промежутками в течение дня (суточная доза 2–6 таблеток), продолжительность курса лечения – от одного до трех месяцев. В ряде случаев (например, при наличии кистозных образований) курсовой прием может быть увеличен до 6–8 месяцев. При необходимости рекомендуется повторять курсы лечения после перерыва от 2 недель до 3 месяцев. Для снижения риска РМЖ Маммолайн

можно принимать по 1 таблетке 1-3 раза в день длительное время: не менее 5 лет, длительными курсами по 3–6 месяцев с небольшими перерывами между курсами.

Противопоказания общие для всех йодсодержащих препаратов: повышенная чувствительность к компонентам препарата; тяжелые заболевания почек; гипертиреоз; фурункулез, хроническая пиодермия; геморрагический диатез.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.....

Регистрационный номер: ЛП-007724.

Торговое наименование: Маммолайн.

Международное непатентованное или группировочное наименование: Ламинарии слоевищ липидно-йодный комплекс.

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Активный компонент: 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.

Вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, сахароза, крахмал картофельный, магния карбоната гидрат, кальция стеарат, повидон К 17, кремния диоксид коллоидный.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол-6000, хлорофиллина натрия медный комплекс (Е141ii).

Описание: Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой от светло-зеленого до темно-зеленого цвета. На изломе таблетки светло-коричневого цвета с мелкими вкраплениями более темного и более светлого оттенка с характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа:

Средство для лечения мастопатии растительного происхождения.

Код АТХ: G02C.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика. Препарат Маммолайн оказывает лечебный эффект при фиброзно-кистозной болезни молочных желез (мастопатии). Уменьшает проявления масталгии, предменструального синдрома, приводит к регрессии кист, нормализует процессы пролиферации эпителия молочных желез.

Фармакокинетика. Препарат содержит сложный комплекс биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья, в связи с чем проведение фармакокинетических исследований не представляется возможным.

Показания к применению:

Лечение мастопатии как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- тяжелые заболевания почек;
- гипертиреоз;
- токсическая аденома щитовидной железы, многоузловой зоб;
- фурункулез, хроническая пиодермия;

- геморрагический диатез;
- беременность, период лактации (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения препарата у указанной группы пациентов);
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей);
- непереносимость лактозы, фруктозы, дефицит лактазы, сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания:

Противопоказано применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы:

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 месяцев. Проведение повторного курса лечения возможно по рекомендации врача после перерыва от 2 недель до 3 месяцев. Препарат следует применять по назначению и под наблюдением врача. Если в период лечения улучшения не наступает или симптомы усугубляются, или появляются новые симптомы, необходимо проконсультироваться с врачом. Применяйте препарат только согласно тем показаниям, тому способу применения и в тех дозах, которые указаны в инструкции.

Побочное действие:

Препарат обычно хорошо переносится. У небольшого числа пациентов наблюдаются проявления индивидуальной непереносимости, в основном, в виде кожного зуда, покраснения кожных покровов и кожных высыпаний.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: изжога, метеоризм, диарея.

При длительном применении – явления йодизма (в т.ч. ринит, отек Квинке, слюноотечение, слезотечение, угри).

Если у Вас отмечаются побочные эффекты, указанные в инструкции, или они усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка:

Случаев передозировки до настоящего времени не зарегистрировано.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При применении препарата организм получает йод в дозах, несколько превышающих рекомендуемую физиологическую норму данного микроэлемента, в связи с чем препарат не следует применять с другими препаратами, содержащими йод.

Особые указания:

Лечение мастопатии следует проводить под контролем врача онколога или гинеколога.

Препарат не следует применять при терапии радиоактивным йодом, наличии или подозрении на рак щитовидной железы.

Препарат содержит усваиваемые углеводы (сахарозу и лактозу): в разовой дозе препарата (1 или 2 таблетки) содержится 161 мг и 322 мг углеводов, что

соответствует 0,0161 ХЕ и 0,0322 ХЕ; в максимальной суточной дозе препарата (6 таблеток) содержится 966 мг углеводов, что соответствует 0,0966 ХЕ.

Влияние на способность управлять транспортными средствами:

Применение препарата не оказывает влияния на способность к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора).

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

По 40, 60, 90, 120, 150 или 180 таблеток в банку из полимерных материалов на основе полиэтилентерефталата (ПЭТФ). Банку укупоривают навинчиваемой крышкой из полипропилена с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

1 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. 4, 6, 9, 12, 15 или 18 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Условия хранения:

При температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска: Отпускают без рецепта.

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО «Объединенная Фармацевтическая Компания», Россия.
140002, Московская область, Люберецкий район, г. Люберцы, Октябрьский проспект, д. 1, этаж 1, пом. 014, офис 4.

Производитель:

ЗАО «Мега Фарм», Россия. 107014, г. Москва, ул. Русаковская, д. 22.

Адрес производства:

Московская обл., Чеховский район, пос. Любучаны.

Организация, принимающая претензии потребителей:

ЗАО «Мега Фарм».

Юридический адрес: 107014, г. Москва, ул. Русаковская, д. 22.

Почтовый адрес: 142300, Московская обл., г. Чехов, а/я 9.

Телефон/факс: 8 (499) 270-86-33.

ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И. Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброзно-кистозной мастопатии. Результаты российского исследования // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 1–6.
2. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И., Соколова Д.А. Доброкачественные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. Обзор исследований, клинические рекомендации: информационный бюллетень. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 24 с.
3. Беспалов В.Г. Лечебно-профилактические препараты из морских водорослей. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2005. – 160 с.
4. Беспалов В.Г. Новое в лечении мастопатии // Лечащий врач. – 2007. – № 3. – С. 92–93.
5. Беспалов В.Г. Питание и рак. Диетическая профилактика онкологических заболеваний. – М., 2008. – 176 с.
6. Беспалов В.Г. Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2018. – Т. 1, № 2. – С. 141–147.
7. 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. – Т. 51, № 2. – С. 241–246.
8. Беспалов В.Г., Бриль Ю.А. Неочевидный фактор очевидного риска. Роль микронутриентов в профилактике рака молочной железы // StatusPraesens. – 2019. – № 2. – С. 98–103, 141.
9. Беспалов В.Г., Ковалевская Е.И. Современные представления об этиологии и патогенезе мастопатии: возможности патогенетического лечения // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 52–58.
10. Беспалов В.Г., Негусторов Ю.Ф. Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 33–41.
11. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 58–70.
12. Беспалов В.Г., Туманян И.А. Дефицит йода в питании как мульти-

дисциплинарная проблема // Лечащий врач. – 2019. – № 3. – С. 8–12.

13. Беспалов В.Г., Туманян И.А. Йод и женское здоровье // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 74–82.

14. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Ким Е.А., Левкина Н.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 45–52.

15. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Черенков В.Г. и др. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 43–52.

16. Герасимова Л.И., Денисов М.С., Самойлова А.В. и др. Роль йододефицита в развитии нарушений менструального цикла у молодых девушек // *Современные технологии в медицине*. – 2016. – Т. 8, № 4. – С.104–107.

17. Гончарова О.Н., Роман Л.Д., Федченко А.В. и др. Изучение факторов риска и лекарственное лечение больных фиброзно-кистозной болезнью молочных желез // *Медлайн экспресс*. – 2009. – № 1. – С. 15–28.

18. Горюшина О.Г. Мастопатия / Под ред. В.Ф. Семиглазова. – СПб.: Карэ, – 2000. – 109 с.

19. Доброкачественная дисплазия молочной железы / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук и др. – Письмо Минздрава РФ от 7 ноября 2018 г. № 15-4/10/2-7235.

20. Доброкачественные заболевания молочной железы / Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 272 с.

21. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утверждены Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299.

22. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с.

23. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатии и рак молочной железы. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с.

24. Касян В.Н. Комбинированные гормональные контрацептивы и молочная железа // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 9. – С. 37–44.
25. Каширова Т.В., Корнеева И.Е., Перминова С.Г., Фадеев В.В. Болезнь Грейвса и репродуктивная функция у женщин // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2007. – Т. 3, № 2. – С. 19–25.
26. Каширова Т.В., Фадеев В.В., Перминова С.Г. и др. Особенности репродуктивной функции у женщин с болезнью Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 51–57.
27. Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема // Русский медицинский журнал. – 2016. – № 14. – С. 56–63.
28. Коган И.Ю., Мясникова М.О. Диагностика и лечение мастопатии. – СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2010. – 32 с.
29. Константинова О.Д., Коц Я.И., Шукшина Л.М., Вагапова Л.Ш. Оценка тиреоидного статуса у девушек с нарушением менструального цикла, проживающих в йоддефицитном регионе. – Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 57–61.
30. Магометханова Д.М., Зайдиева З.С., Богданова Г.С. Натуральные негормональные препараты в профилактике и комплексной терапии фиброзно-кистозной болезни молочных желез // Медицинский совет. – 2013. – № 3. – С. 110–112.
31. Маммология: национальное руководство / Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.
32. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Комплексная терапия фиброзно-кистозной мастопатии // Медицинский совет. – 2010. – № 5. – С. 112–115.
33. Мастопатии / Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 320 с.
34. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. – 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 352 с.
35. Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение прожестожеля при диффузных формах мастопатии // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 57–60.
36. Мустафин Ч.К., Кузнецова С.В. Дисгормональные болезни молочной

железы / Под ред. Е.Г. Пинхосевича. – М.: 2009 – 126 с.

37. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. – СПб.: Фолиант, 2003. – С. 137–166.

38. Нелюбина Л.А., Лактионов К.П. Причины заболевания раком молочной железы и возможности его профилактики // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2013. – Т. 24, № 2. – С. 3–10.

39. Ольшанский М.С., Редькин А.Н., Шаврина Ю.А. Мамоклам в лечении мастопатии как профилактика рака молочной железы // Молодой ученый. – 2014. – № 20. – С. 62–66.

40. Пашов А.И., Коренев С.В. Доброкачественная дисплазия молочной железы в практике акушера-гинеколога. – Калининград: БФУ им. И. Канта, 2015. – 48 с.

41. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 4–16.

42. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Е.В. Эффективность и приемлемость применения дроспиренонсодержащего комбинированного орального контрацептива для терапии предменструального дисфорического расстройства // Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. – 2013. – № 1. – С. 48–52.

43. Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии // Медлайн экспресс. – 2008. – № 5. – С. 10–18.

44. Рак молочной железы / Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 456 с.

45. Родионов В.В., Сметник А.А. Доброкачественные заболевания молочных желез // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 1. – С. 90–100.

46. Семиглазов В.Ф., Мерабишвили В.М., Семиглазов В.В. и др. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 375–384.

47. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. – М.: СИМК, 2014. – 352 с.

48. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. – СПб., 2006. – С. 6–60.

49. Федоров В.Э., Чебуркаева М.Ю. Распространенность и факторы риска рака молочной железы // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1–2. – С. 414–419.

50. Хамошина М.Б., Паренкова И.А. Не игнорировать мастопатию – не допускать рака. Новый вектор тактики при мастопатии: активная профилактика: информационное письмо / Под ред. В.Е. Радзинского, Н.И. Рожковой. – М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2016. – 24 с.

51. Чернявский А.А., Кочуева М.В. *Мастопатии*. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2016. – 52 с.

52. 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.

53. Шаюсупов Н.Р., Раззакова Н.П., Миррахимов Ф.Х. и др. Результаты лечения мастопатии препаратом мамоклам // *Сборник материалов III конгресса онкологов Узбекистана*. – Ташкент, 2015. – С. 105–106.

54. 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):189–196.

55. Arthur R., Wang Y., Ye K. Association between lifestyle, menstrual/reproductive history, and histological factors and risk of breast cancer in women biopsied for benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(3):623–631.

56. Ashbeck E.L., Rosenberg R.D., Stauber P.M., Key C.R. Benign breast biopsy diagnosis and subsequent risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(3):467–472.

57. Bae J.M., Kim E.H. Breast density and risk of breast cancer in Asian women: a meta-analysis of observational studies. *J Prev Med Public Health* 2016;49(6):367–375.

58. Bertrand K.A., Tamimi R.M., Scott C.G. et al. Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Breast Cancer Res* 2013;15(6):R104.

59. Boyd N.F., Jensen H.M., 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.

60. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424.
61. Castells X., Domingo L., Corominas J.M. et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149(1):237–44.
62. Cintolo-Gonzalez J.A., Braun D., Blackford A.L. et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat* 2017;164(2):263–284.
63. Cote M.L., Ruterbusch J.J., Alesh B. et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(12):1375–1380.
64. Doggui R., El Atia J. Iodine deficiency: Physiological, clinical and epidemiological features, and pre-analytical considerations. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015;76(1):59–66.
65. Dong L., Lu J., Zhao B. et al. Review of the possible association between thyroid and breast carcinoma. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):130.
66. Dupont W.D., Page D.L., Parl F.F. et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994;331(1):10–15.
67. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(3):569–575.
68. Eskin B.A. Iodine and mammary cancer. *Adv Exp Med Biol* 1977;91:293–304.
69. Eskin B.A., Grotkowski C.E., Connolly C.P., Ghent W.R. Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands. *Biol Trace Elem Res* 1995;49(1):9–19.
70. Farkas A., Vanderberg R., Merriam S., DiNardo D. Breast cancer chemoprevention: A Practical guide for the primary care provider. *J Womens Health (Larchmt)* 2020;29(1):46–56.
71. Frazier A.L., Rosenberg S.M. Preadolescent and adolescent risk factors for benign breast disease. *J Adolesc Health* 2013; 52 (5 Suppl):S36–40.
72. Friedenreich C., Bryant H. Alexander F. et al. Risk factors for benign proliferative breast disease. *Int J Epidemiol* 2000;29(4):637–644.

73. Funahashi H., Imai T., Tanaka Y. et al. Suppressive effect of iodine on DMBA-induced breast tumor growth in the rat. *J Surg Oncol* 1996;61(3):209–213.
74. Ghent W.R., Eskin B.A., Low D.A., Hill L.P. Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast. *Can J Surg* 1993;36(5):453–460.
75. Golubnitschaja O., Debald M., Yeghiazaryan K. et al. Breast cancer epidemic in the early twenty-first century: evaluation of risk factors, cumulative questionnaires and recommendations for preventive measures. *Tumour Biol* 2016;37(10):12941–12957.
76. Guray M., Sahin A.A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006;11(5):435–449.
77. Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M.H. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(3):229–237.
78. Hornberger J., Chen S.C., Li Q. et al. Proliferative epithelial disease identified in nipple aspirate fluid and risk of developing breast cancer: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2015;31(2):253–262.
79. Iodine. Monograph. *Altern Med Rev* 2010;15(3):273–278.
80. Jorgensen T.J., Helzlsouer K.J., Clipp S.C. et al. DNA repair gene variants associated with benign breast disease in high cancer risk women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):346–350.
81. Journy N.M.Y., Bernier M.O., Doody M.M. et al. Hyperthyroidism, hypothyroidism, and cause-specific mortality in a large cohort of women. *Thyroid* 2017;27(8):1001–1010.
82. Kabat G.C., Jones J.G. Olson N. et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21(6):821–828.
83. Kaminska M., Ciszewski T., Lopacka-Szatan K. et al. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*. 2015;14(3):196–202.
84. Kataria K., Dhar A., Srivastava A. et al. A Systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg* 2014;76(3):217–222.
85. Kessler J.H. The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast J* 2004;10(4):328–336.
86. Krouse T.B., Eskin B.A., Mobini J. Age-related changes resembling

fibrocystic disease in iodine-blocked rat breasts. *Arch Pathol Lab Med* 1979;103(12):631–634.

87. Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(6):665–672.

88. Malherbe K., Fatima S. *Fibrocystic Breast Disease*. Treasure Island: StatPearls Publishing [Internet], 2020.

89. McCormack V.A., dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1159–1169.

90. Morrow M., Schnitt S.J., Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(4):227–238.

91. Nassar A., Visscher D.W., Degnim A.C. et al. Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(2):397–405.

92. Nava-Villalba M., Aceves C. 6-iodolactone, key mediator of antitumoral properties of iodine. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2014;112:27–33.

93. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013;40(3):459–473.

94. Orr B., Kelley J.L. Benign breast diseases: evaluation and management. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59(4):710–726.

95. Patrick L. Iodine: deficiency and therapeutic considerations. *Altern Med Rev* 2008;13(2):116–127.

96. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. *Breast Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2018.

97. Pearlman M.D., Griffin J.L. Benign breast disease. *Obstet Gynecol* 2010;116(3):747–758.

98. Plu-Bureau G., Le M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1229–1231.

99. Rohan T.E., Miller A.B. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer* 1999;82(2):191–196.

- 100.** Rösner H., Möller W., Groebner S., Torremante P. Antiproliferative/ cytotoxic effects of molecular iodine, povidone-iodine and Lugol's solution in different human carcinoma cell lines. *Oncol Lett* 2016;12(3):2159–2162.
- 101.** Sanders M.E., Page D.L., Simpson J.F. et al. Interdependence of radial scar and proliferative disease with respect to invasive breast carcinoma risk in patients with benign breast biopsies. *Cancer* 2006;106(7):1453–1461.
- 102.** Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med* 2005;353(3):275–285.
- 103.** Shaaban A.M., Sloane J.P., West C.R. et al. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: case-control study. *Am J Surg Pathol* 2002;26(4):421–430.
- 104.** Smyth P.P. Thyroid disease and breast cancer. *J Endocrinol Invest* 1993;16(5):396–401.
- 105.** Smyth P.P. The thyroid and breast cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016;23(5):389–393.
- 106.** Socolov D., Anghelache I., Ilea C. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015;119(1):135–140.
- 107.** Tice J.A., Miglioretti D.L., Li C.S. 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):3137–3143.
- 108.** Visscher D.W., Nassar A., Degnim A.C. et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(1):205–212.
- 109.** Wang J., Costantino J.P., Tan-Chiu E. et al. Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):616–620.
- 110.** Zava D.T., Groves M.N., Stanczyk F.Z. Percutaneous absorption of progesterone. *Maturitas* 2014;77(2):91–92.
- 111.** Zbigniew S. Role of iodine in metabolism. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2017;10(2):123–126.

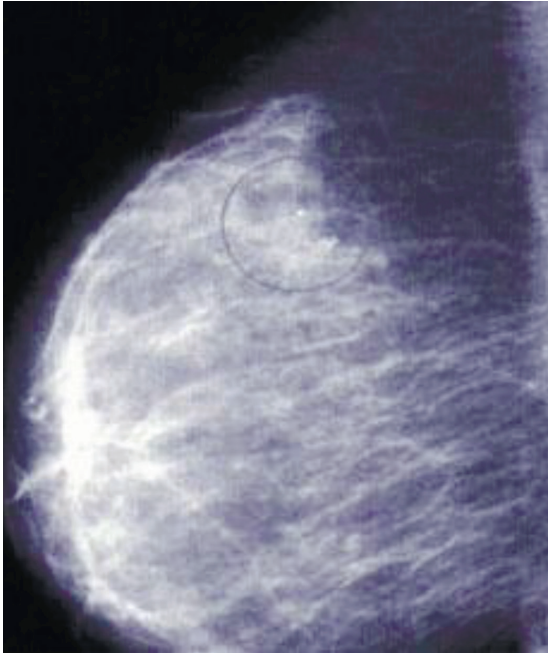


Рисунок 1.
Маммограмма:
диффузная мастопатия
с преобладанием желе-
зистого компонента.

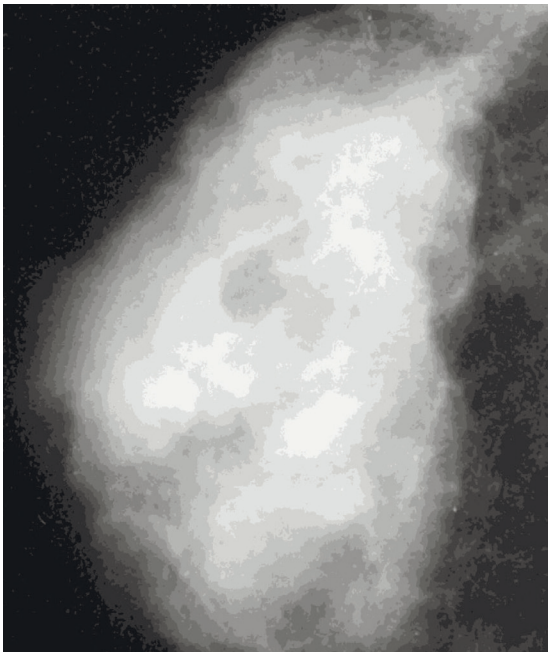


Рисунок 2.
Маммограмма:
диффузная мастопатия
с преобладанием фи-
брозного компонента.

Рисунок 3.
Маммограмма:
диффузная мастопатия
с преобладанием
кистозного компонента.

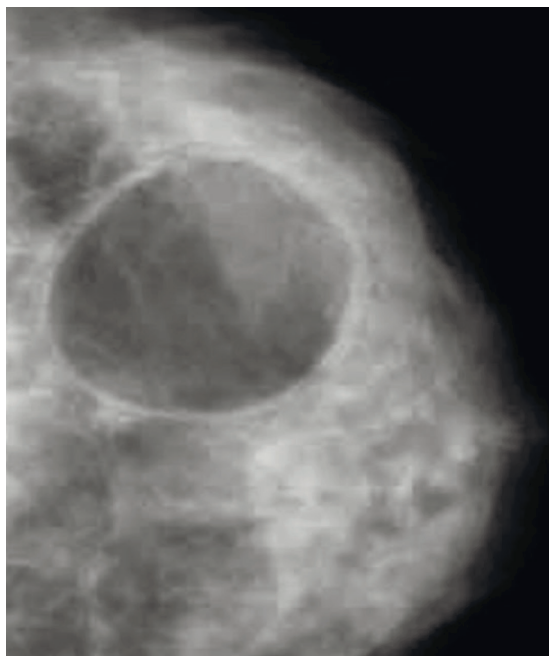


Рисунок 4.
Маммограмма:
диффузная мастопатия
смешанной формы,
стрелкой указана
крупная киста.



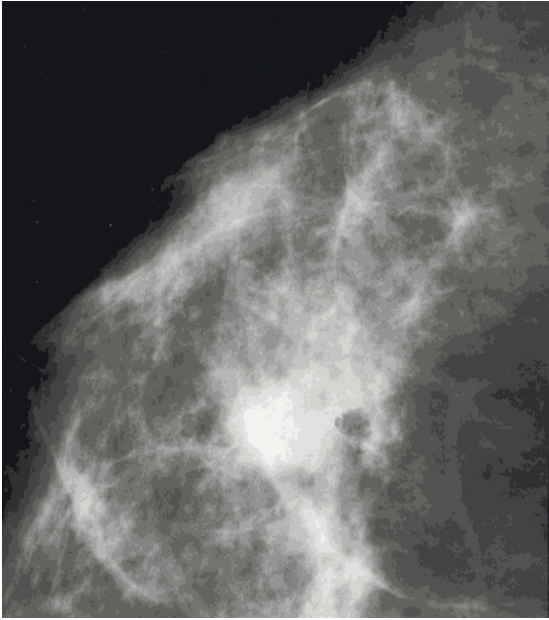


Рисунок 5.
Маммограмма:
узловая мастопатия.

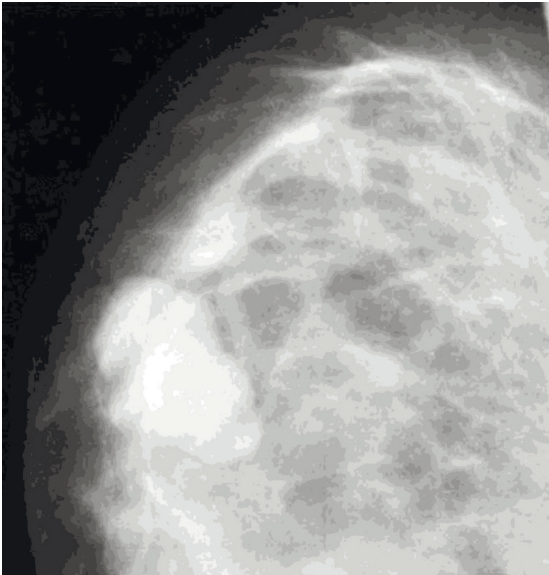


Рисунок 6.
Маммограмма:
фиброаденома
молочной железы.

Рисунок 7.
Эхограмма:
киста молочной железы.

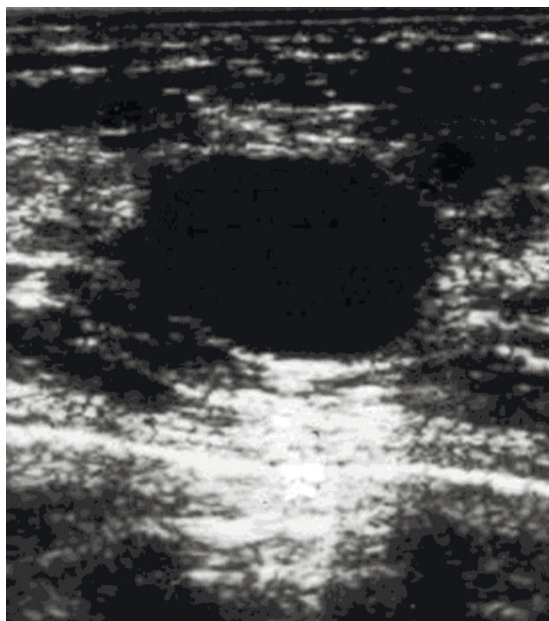
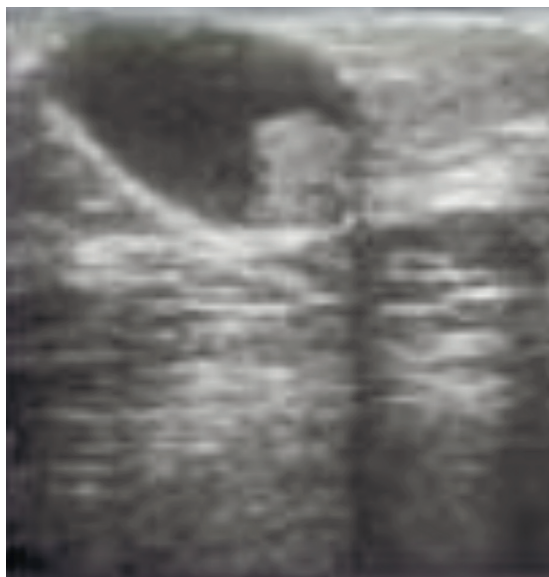


Рисунок 8.
Эхограмма:
сложная киста молочной
железы с внутрики-
стозным компонентом.



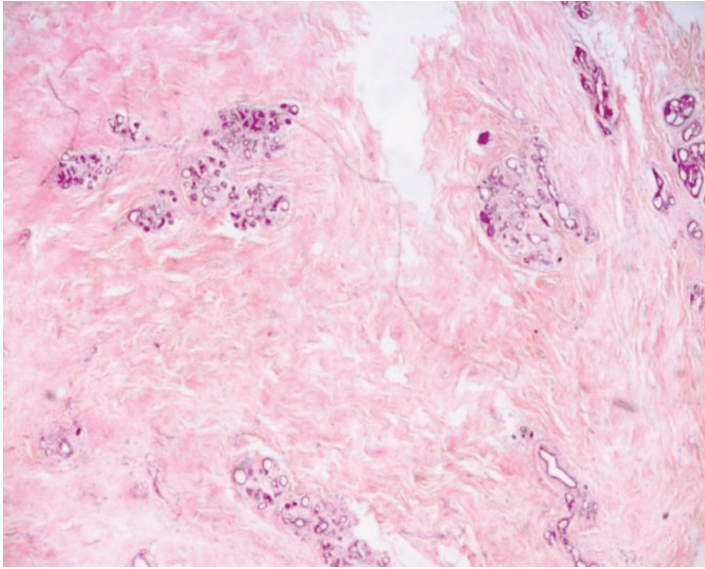


Рисунок 9. Гистологический препарат: непролиферативная доброкачественная дисплазия молочной железы, дольковая форма.

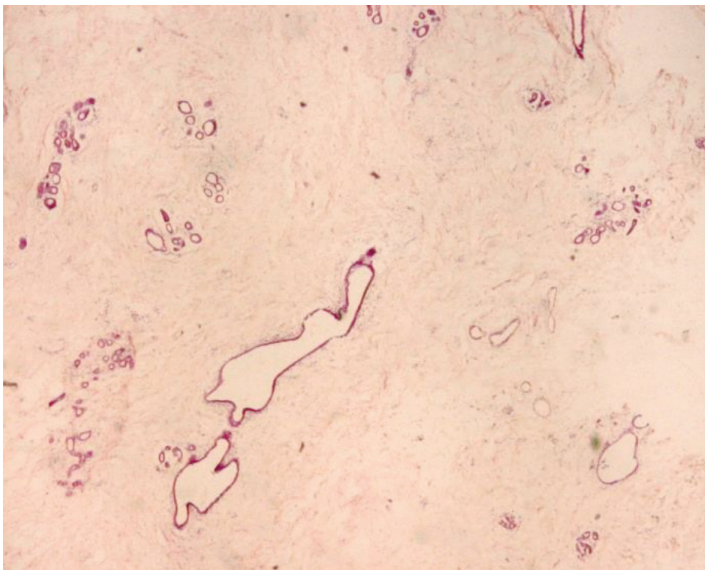


Рисунок 10. Гистологический препарат: непролиферативная доброкачественная дисплазия молочной железы, протоковая форма.

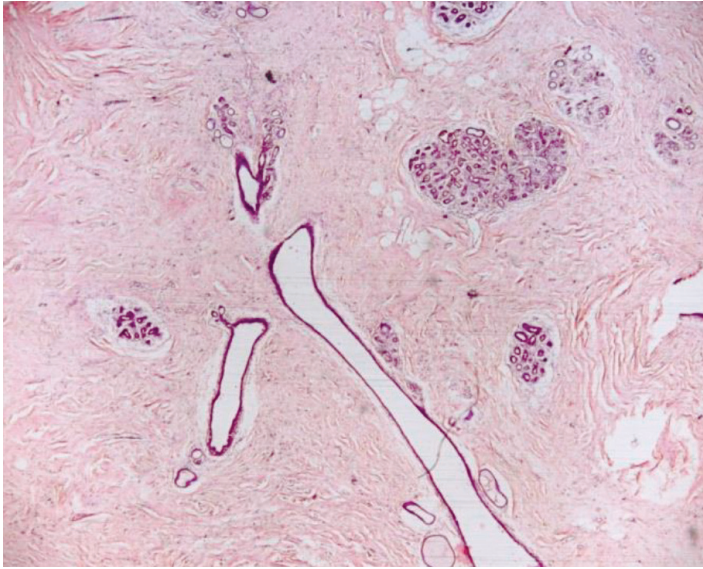


Рисунок 11. Гистологический препарат: непролиферативная доброкачественная дисплазия молочной железы, смешанная форма.

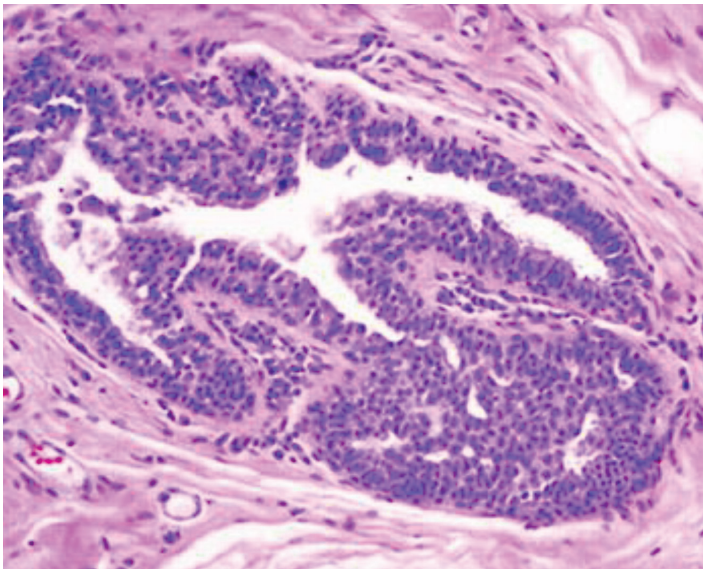


Рисунок 12. Гистологический препарат: пролиферативная доброкачественная дисплазия молочной железы, протоковая гиперплазия.

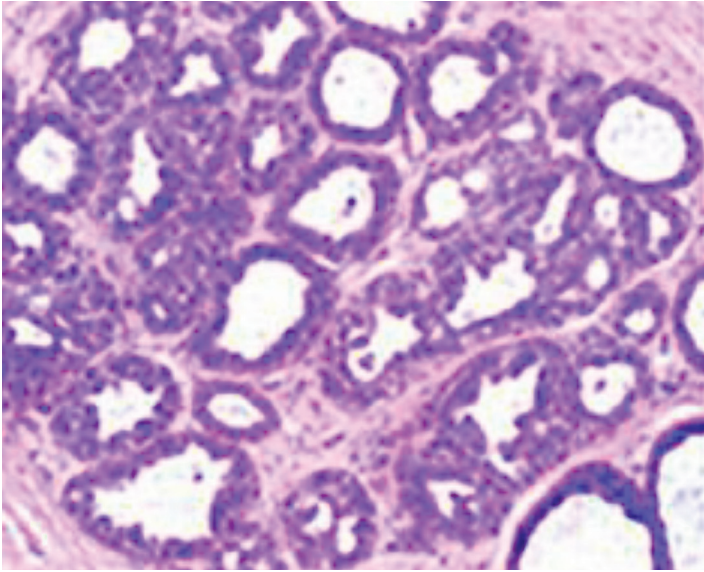


Рисунок 13. Гистологический препарат: пролиферативная доброкачественная дисплазия молочной железы, дольковая гиперплазия.

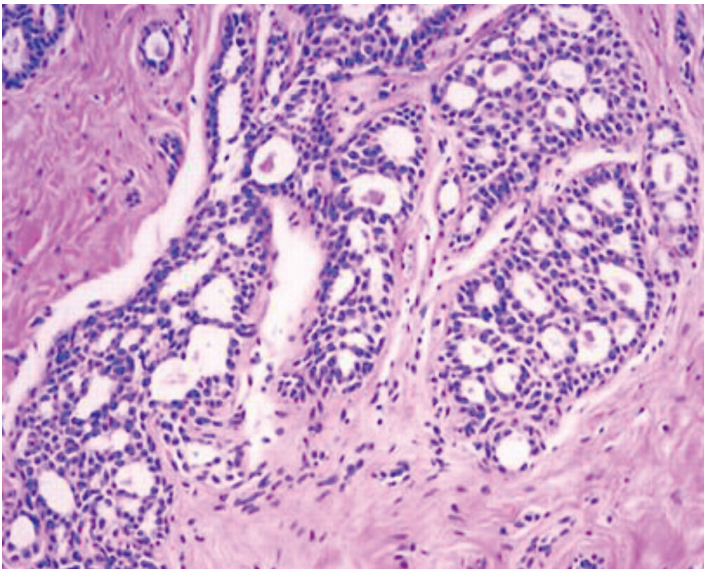


Рисунок 14. Гистологический препарат: предраковые изменения молочной железы, атипичная протоковая гиперплазия.

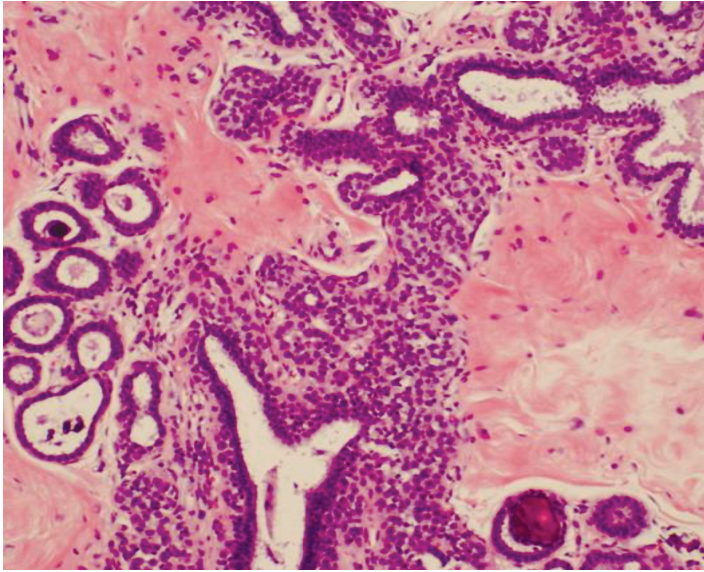


Рисунок 15. Гистологический препарат: предраковые изменения молочной железы, атипичная дольковая гиперплазия.

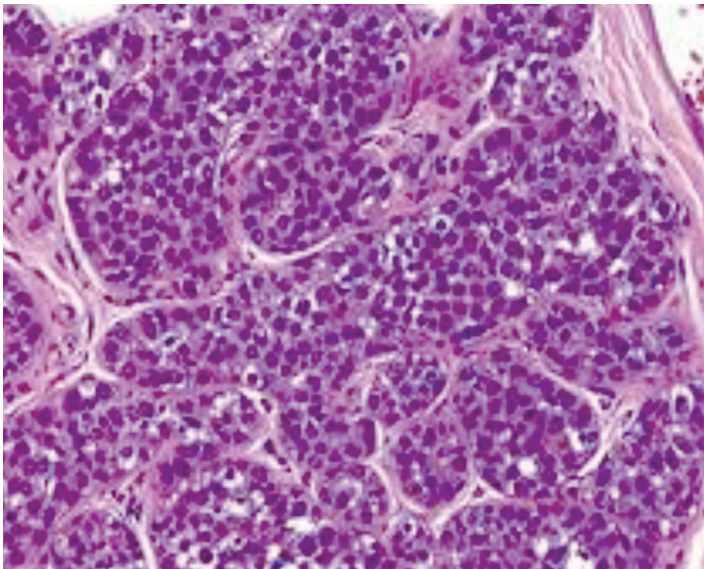


Рисунок 16. Гистологический препарат: предраковые изменения молочной железы, протоковая карцинома in situ.

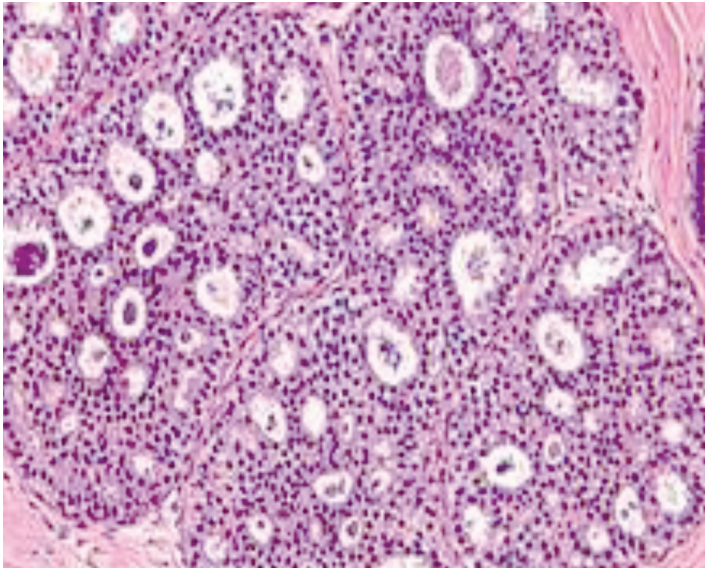


Рисунок 17. Гистологический препарат: предраковые изменения молочной железы, дольковая карцинома in situ.

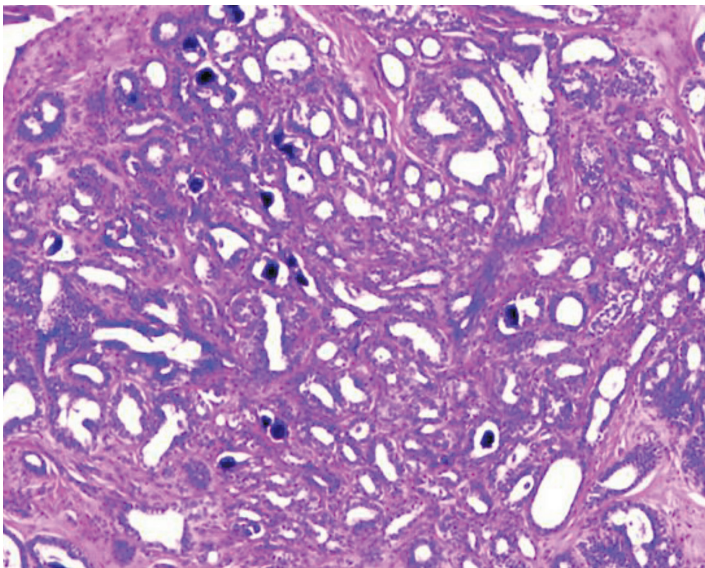


Рисунок 18. Гистологический препарат: предраковые изменения молочной железы, склерозирующий аденоз.

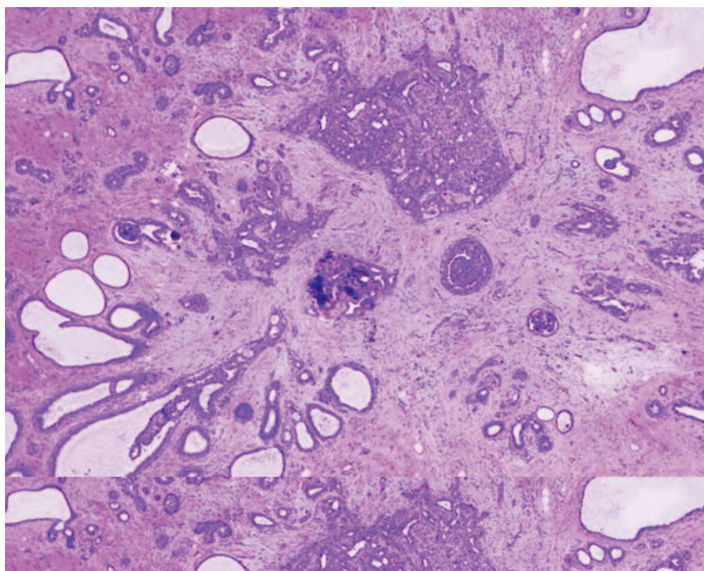


Рисунок 19. Гистологический препарат: предраковые изменения молочной железы, радиальный рубец.

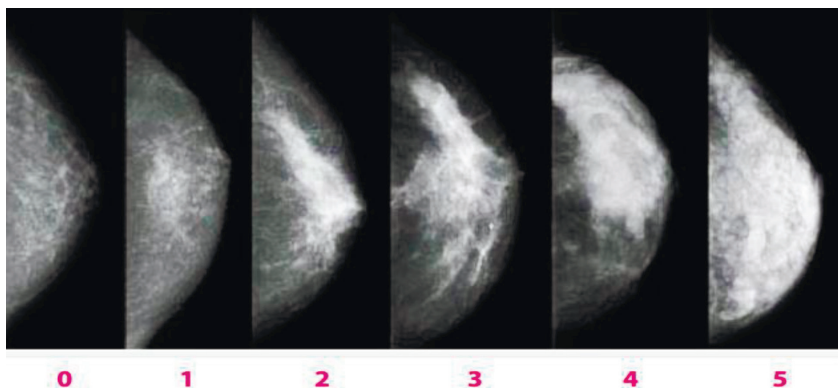


Рисунок 20. Относительный риск рака молочной железы в зависимости от маммографической плотности. 0 – нулевая плотность, риск РМЖ 1,0 (не повышен); 1 – МГП от 1 до 10%, риск – 1,2; 2 – МГП >10 до 25% – риск 2,2; 3 – МГП >25 до 50% – риск 2,4; 4 – МГП >50 до 75% – риск 3,4; 5 – МГП >75% – риск 5,3.

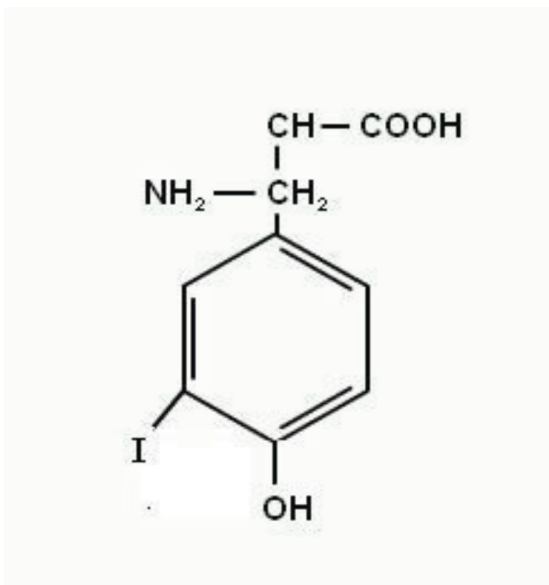


Рисунок 21.
Моноидтирозин
препарата Маммолайн.

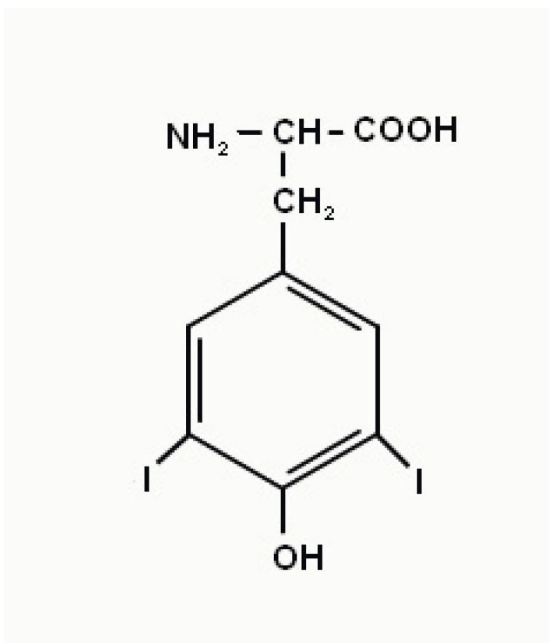


Рисунок 22.
Дийодтирозин
препарата Маммолайн.

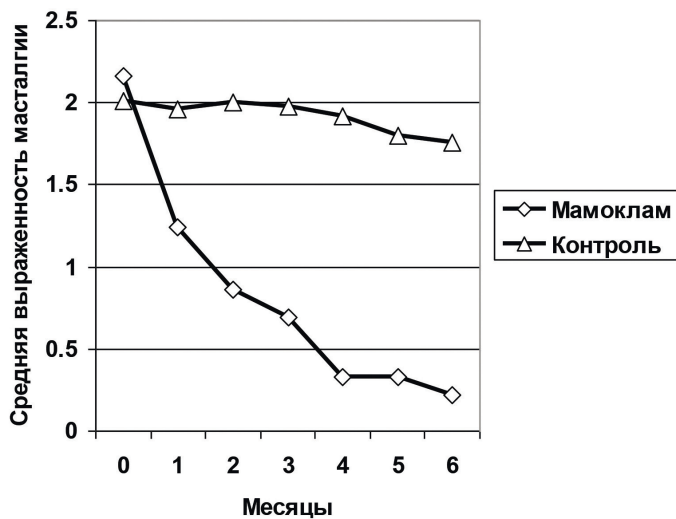


Рисунок 23. Динамика средней выраженности масталгии в баллах у 100 больных доброкачественной дисплазией молочной железы в процессе лечения или наблюдения.

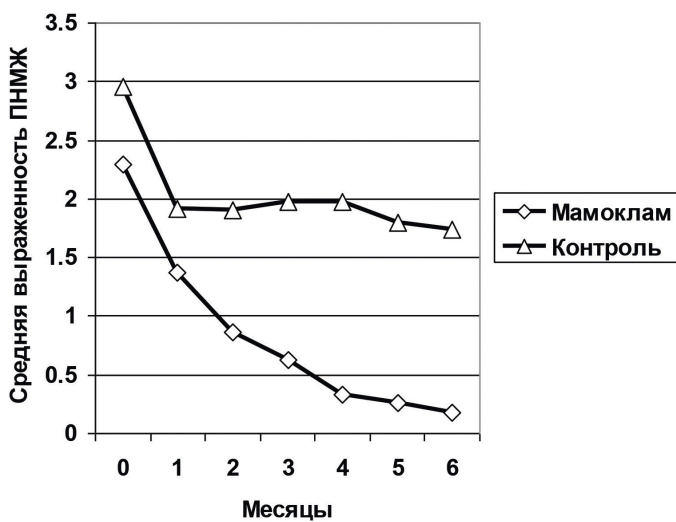


Рисунок 24. Динамика средней выраженности предменструального напряжения молочных желез в баллах у 100 больных доброкачественной дисплазией молочной железы в процессе лечения или наблюдения.