

# Доцільність використання гепатопротекторів у комплексному лікуванні доброякісних дисгормональних дисплазій молочних залоз

**М.І. Томич**

КНП «Консультативно-діагностичний центр» Деснянського району м. Києва

У статті викладені патогенетичні механізми злоякісних пухлин грудної залози та дисгормональних гіперплазій, а також функціональні порушення органів, які супроводжують захворювання молочних залоз і принципи їхнього лікування. Обґрунтовано використання гепатопротекторів в лікуванні доброякісних дисгормональних захворювань грудних залоз. **Ключові слова:** дисгормональні дисплазії, молочні залози, проліферація, естрогени, гепатопротектор, гинекомастія, метаболізм, орган-мішень, секс-зв'язувальний білок людини.

Доброякісні дисгормональні дисплазії грудних залоз (мастопатії) включають різноманітні патологічні процеси, які відрізняються між собою клінічними та морфологічними проявами. Та все ж в основі більшості дисплазій лежать гормональні порушення. Як вторинний статевий орган молочна залоза (МЗ) є гормонзалежною (органом-мішенню). Клітини МЗ є чутливими до дії стероїдних гормонів, особливо естрогену (його метаболітів  $16\alpha$ ОНЕ1 і  $4$ ОНЕ1), прогестерону і андрогенів. Порушення гормонального гомеостазу призводить до проліферативних змін у тканинах МЗ та виникнення доброякісних дисплазій та злоякісних захворювань МЗ.

Найбільш імовірними факторами у розвитку патологічних змін в МЗ є:

- нестача прогестерону і надлишок естрогенів;
- нестача «хорошого» метаболіту естрогену  $2$ -ОНЕ1 та надлишок «поганих» метаболітів  $16\alpha$ ОНЕ1 і  $4$ ОНЕ1;
- порушення добового ритму секреції пролактину або підвищення його секреції;
- абсолютний або відносний надлишок кортизолу;
- підвищення рівня секреції андрогенів, а також порушення метаболізму тестостерону в дегідротестостерон;
- підвищення в крові рівня інсуліну;
- зниження толерантності до вуглеводів;
- гіпертригліцеридемія і гіперхолестеринемія, причому при деяких формах раку молочної залози (РМЗ) збільшується екскреція холестерину із сечі і його наявність у секреті, що виділяється МЗ [1];
- зниження функції щитоподібної залози;
- порушення синтезу секс-зв'язувального глобуліну;
- порушення утилізації метаболітів гормонів.

Печінка бере участь в метаболізмі низки гормонів, тому її хронічні захворювання можуть супроводжуватися гормональними порушеннями. Стероїдні гормони шляхом відновлення дельта-4-подвійного зв'язку з 3-кетогрупами перетворюються на тетрагідропохідні, після чого кон'югуються в основному з глюкуроною кислотою. З тестостерону утворюється  $17$ -кетостероїди андростерон та етіохоланолон, які кон'югуються з сульфатами і лише тоді екскретуються з сечею. Естрогени (наприклад, естрадіол) перетворюються на естріол і естрон, які також кон'югуються з глюкуроною кислотою і сульфатами [2, 3].

Деякі пептидні гормони (наприклад, інсулін і глюкагон) інактивуються в печінці шляхом протеолізу або дезамінування. ТЗ і Т4 підлягають дейодуванню [2, 3].

Основну роль в патогенезі доброякісних дисплазій МЗ

відводять гиперестрогенемії. Також одним з основних чинників біологічної агресивності РМЗ є експресія рецепторів до естрогенів, враховують також експресію до рецепторів прогестерону та епідермального фактора росту (ЕФР); p-53, Ki-67, bcl-2, секрецію Ps2-протеїну, рівень катепсину D, активність ангіогенезу та інші [4]. Найбільш вивченими факторами прогнозу є рецептори до естрогенів та прогестерону (РЕ, РП), а також рецептор ЕФР-HER/2neu, методики визначення яких вже знайшли стандартне застосування в клініці [5–8].

Виникнення РМЗ – багатостадійний процес, в якому є фази ініціації та промоції [9, 10]. При розвитку РМЗ промоція пов'язана з дією стероїдних гормонів – естрогенів [9, 10], основним джерелом яких у репродуктивному віці є яєчники та надниркові залози, а в постменопаузальному – жирова тканина. Цей процес ми можемо спостерігати ще на етапі виникнення доброякісних гіперпластичних процесів у МЗ. Для нормального клітинного поділу та диференціювання, розвитку та функціонування МЗ необхідна узгоджена дія естрогенів, андрогенів, прогестинів, глюкокортикоїдів, тропних гормонів гіпофізу, тиреотропного гормону, інсуліну. А отже й нормальна діяльність щитоподібної залози, гіпофізу, яєчників, надниркових залоз, підшлункової залози та печінки [11]. На сьогоднішній день основним механізмом впливу гормонів на клітини МЗ є стимуляція естрогенами (його метаболітами  $16\alpha$ ОНЕ1 і  $4$ ОНЕ1) клітинної проліферації, що призводить до збільшення кількості помилок при реплікації ДНК, а в результаті спричинюють розвиток РМЗ [12].

Відповідно порушення процесів кон'югації естрогенів в печінці приводить до збільшення фракцій вільних естрогенів (метаболітів  $16\alpha$ ОНЕ1 і  $4$ ОНЕ1; малюнок), які зв'язуються з рецепторами стимулюють гіперпластичні процеси в органах-мішенях – МЗ, матці [13]. Патологічною основою для цього є існування в організмі функціональної метаболічної системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–печінка [14–16]. М. Maneshi та А. Martorani (1974) описали печінково-яєчниковий синдром, взаємозв'язок між репродуктивною і гепатобілярною системами. Естроїни можуть безпосередньо порушувати секреторну функцію печінки. Естрогени (естрадіол і естроїни, що входять до складу комбінованих оральних контрацептивів) стимулюють рецептори ліпопротеїдів в печінці, посилюють всмоктування холестерину з їжі і секрецію з холестерину жовчі, пригнічують синтез хенодезоксихолевої кислоти. Знижують секрецію жовчних кислот і пригнічують утворення ефірів холестерину. Таким чином, естрогени і препарати естрогенів можуть стимулювати утворення каменів у жовчному міхурі та спричиняти біліарну недостатність, що в результаті створює порочне коло метаболізму естрогенів, збільшує кількість некон'югованих естронів і ці активні форми гормону стимулюють патологічний ріст в тканині органів-мішеней. Тому для корекції порушень секреторної функції печінки необхідно застосовувати гепатопротектори при естрогенемії та при використанні комбінованих оральних контрацептивів (КОК). Також, слід звернути увагу на глобулін, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ, Sex hormone-binding globulin). Синте-

зується переважно в печінці. Тестостерон пригнічує його утворення, а естроген стимулює синтез цього білка. Відповідно його рівень залежить від співвідношення естрадіол/тестостерон в сироватці. У чоловіків з цирозом печінки (особливо алкогольним) його рівень зростає. Механізмом підвищення є токсичний вплив алкоголю на яєчки і зниження секреції тестостерону. У той самий час, надниркові залози продовжують синтез андростендіолу, який унаслідок портокавального шунтування в меншому ступені метаболізується в печінці, а в периферійних тканинах (жировій) перетворюється на естрадіол і естрон, що в результаті веде до гінекомастії. Гінекомастія (істина) – це збільшення МЗ у чоловіків внаслідок розростання залозистої тканини в МЗ.

Застосування гепатопротекторів (фосфоліпідів) при алкогольному ураженні печінки впливає на відновлення функції її клітин, знижуються токсичний вплив алкоголю на яєчки, андростендіол виводиться з організму – знижується рівень естрогенів, що сприяє зниженню рівня ГЗСГ і відновлює рівень тестостерону.

Слід зазначити, що вміст ГЗСГ у жінок майже вдвічі більший, ніж у чоловіків. При зниженні продукування естрадіолу загальний вміст гормону і концентрація вільного гормону у крові знижуються паралельно. Знижений рівень ГЗСГ часто виявляється при гірсутизмі, *acne vulgaris* та синдромі полікістозних яєчників. При гірсутизмі описують зниження ГЗСГ приблизно у 30% жінок. Як було наведено вище, синтез ГЗСГ відбувається в печінці, тому було б доцільно й при зазначених станах використовувати в комплексному лікуванні гепатопротектори.

Ураховуючи шляхи метаболізму стероїдних гормонів для ефективного лікування диспластичних процесів в органах-мішенях, доцільно використовувати в схемах лікування гепатопротектори (фосфоліпідів). Це дозволить нам налагодити процеси кон'югації естрогену та зменшити кількість вільних (активних та «небезпечних») форм цього гормону, що відповідно зменшить проліферативну активність в тканинах МЗ. Аналізуючи також гіперандрогенні стани у жінок стає зрозуміло, що їхня корекція неможлива без проведення адекватної гепатопротекторної терапії, адже печінка є центральним органом метаболізму статевих гормонів.

На відміну від інших есенціальних фосфоліпідів, присутніх на ринку, Енерлів у своєму складі не містить барвників, детергентів та смакових добавок, що можуть суттєво змінити характеристики препарату і його біодоступність, а також призвести до токсичного або алергічного впливів.

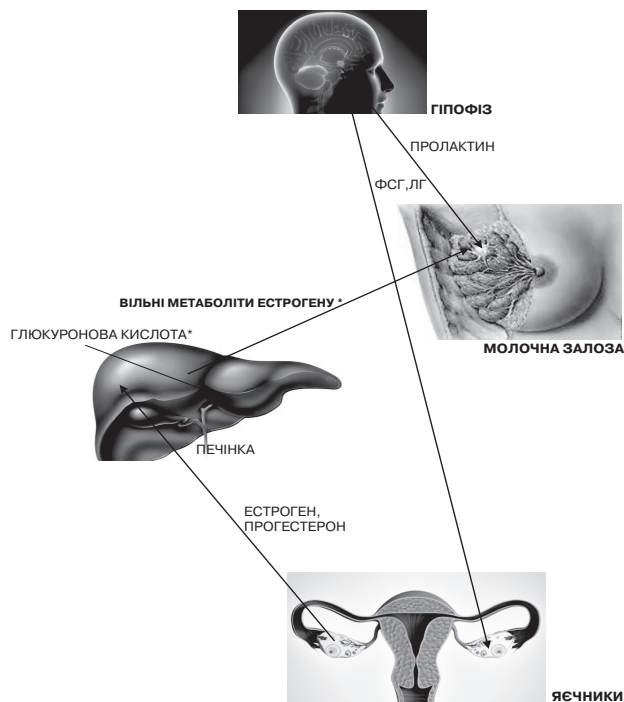
Есенціальні жирні кислоти (соєві фосфоліпідів), що входять до складу препарату Енерлів, є універсальними цитопротекторами. Фосфоліпідів цю функцію виконують за рахунок вбудовування в мембрану клітини, заповнюючи «щілини» в ній, вони знижують чутливість мембрани до ушкоджуючого впливу лімфоцитів, гальмують синтез прозапальних ци-

**Целесообразность использования гепатопротекторов в комплексном лечении доброкачественных дисгормональных дисплазий молочных желез**  
**М.И. Томич**

В публикации изложены патогенетические механизмы злокачественных опухолей грудной железы и дисгормональных гиперплазий, также функциональные нарушения органов, которые сопровождают заболевания молочных желез и принципы их лечения. Обосновано использование гепатопротекторов в лечении доброкачественных дисгормональных заболеваний грудных желез.

**Ключевые слова:** дисгормональные дисплазии, молочные железы, пролиферация, эстрогены, гепатопротектор, гинекомастия, метаболизм, орган-мишень, секс-связывающий белок человека.

**СИСТЕМА ГИПОФИЗ–ЯЄЧНИКИ–ПЕЧІНКА–МОЛОЧНА ЗАЛОЗА**



\*глюкуронова кислота синтезується в печінці, вільні естрогени кон'югуються в основному з нею, що веде до зменшення кількості вільних (активних) форм цього гормону. При хронічних захворюваннях печінки порушується синтез глюкуронової кислоти;

\*вільні метаболіти 16αОНЕ1 і 4ОНЕ1 стимулюють клітинну проліферацію, що призводить до збільшення кількості помилок при реплікації ДНК, та в результаті призводить до розвитку РМЗ

токінів, зменшують апоптоз гепатоцитів і знижують активність фібриногенезу (розвиток сполучної тканини), а також мають ще й антиоксидантний потенціал. При атаці агресивними молекулами подвійні зв'язки в молекулі легко розриваються і встановлюються зв'язки з вільними радикалами, для яких препарат відіграє роль пастки.

Потрапляючи в організм як ліки, ці сполуки виконують роль будівельного матеріалу для відновлення та виживання клітини [11]. Крім цього, препарат Енерлів відновлює клітинні мембрани за рахунок «здорових» ліпідів – замість тих, що зазнали хімічних перетворень. А також має здатність гальмувати жирове переродження печінки й пригнічує синтезу колагену.

**Advisable to use hepatoprotectors is in the treatment dishormonal dysplasia of breast**  
**Maria Tomich**

In publication were discussed pathogenic mechanisms of malignant tumors of breast and dishormonal hyperplasias, also functional disturbances which accompany breast diseases and principles of treatment. Rationale of use hepatoprotectors at treatment of benign dishormonal breast disease.

**Key words:** dishormonal dysplasia, breast, proliferation, estrogen, hepatoprotector, gynecomastia, metabolism, target organ, sex hormone-binding globulin.

Сведения об авторе

Томич Мария Ивановна – КНП «КДЦ Деснянского района», 02232, г. Киев, ул. Закревского, 81/1. E-mail: maria.Ti@i.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дрижак В.І., Домбрович М.І. Рак молочной залози. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 36.
2. Эндокринология и метаболизм, под ред. Ф. Фелинга и др., пер. с англ. – М., 1985.
3. Биохимия человека. В 2-х томах. Р. Марри, Д. Греннер и др. Пер. с англ. – М.: Мир, 1993; Т1 – 384 с.; Т2 – 415 с.
4. Седаков И.Е., Смирнов В.Н., Полинчук Д.В., Сkochияс Т.Л. Значение прогностических факторов опухоли в выборе тактики лечения больных раком молочной железы. – Новоутворення. – 2010; 5: 56–61.
5. Бондар Г.В., Сkochияс Т.Л., Седаков І.Є. Маркери прогнозу, гормональної та лікарської чутливості раку молочної залози //Запорізький мед. журн., 2002; 5: 58–61.
6. Довженко С.П., Раци Х., Захарцева Л.М. та ін. Деякі фактори ризику розвитку раку молочної залози та прогнозу перебігу захворювання в пацієнок з України // Лік. справа, 2007; (7): 61–4.
7. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы // Вестн. РАМН, 2001; 9: 65–70.
8. Семиглазов В.Ф., Слоним А.А., Шницер А.В. Рак молочной железы: хирургическое лечение больных пожилого возраста // Лечащий доктор, 1998; 2: 23–5.
9. Волченко П.П., Франк Г.А. Комплекс морфологических и прогностических факторов при раке молочной железы. Пособие для врачей. – М.: Медицина, 2000. – 214 с.
10. Зайратьянц ОВ, Колобов СВ, Акопян КВ и др. Особенности экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2 клетками рака молочной железы // Арх. патол., 2004; 5: 9–12.
11. Hayes DF. Prognostic and predictive factors revisited. Breast 2005; 14 (6): 493–9.
12. Yamashita HM, Yandj Y, Nishio M. Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. Breast Cancer 2006; 13 (1): 74–83
13. Бабичев В.Н. Нейрогормональная регуляция оварияльного цикла. – М., 1984.
14. Взаимодействие гормонов с рецепторами / под ред. Дж. Леви: пер. с англ. – М., 1979.
15. Вундер П.А. Эндокринология пола. – М., 1980.

Статья поступила в редакцию 19.03.2015