

Гормональная терапия диффузной мастопатии

И.В. Высоцкая¹, В.П. Лetyагин², Н.В. Левкина¹

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irina@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы гормональной терапии диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, сочетающейся с различными нарушениями гормонального гомеостаза и гинекологической патологией.

Ключевые слова: молочная железа, дисгормональная дисплазия, гормональная коррекция, гестагены, антиэстрогены, комбинированные оральные контрацептивы, агонисты гонадотропинов

Hormone therapy for diffuse mastopathy

I.V. Vysotskaya¹, V.P. Letyagin², N.V. Levkina¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the issues of hormone therapy for diffuse fibrocystic mastopathy concurrent with different hormonal homeostatic disorders and gynecological diseases.

Key words: breast cancer, dysgормонаl dysplasia, hormone correction, gestagens, antiestrogens, combined oral contraceptives, gonadotropin-releasing hormone agonists

Среди доброкачественной патологии молочной железы мастопатии принадлежит первое место. Известное более 100 лет заболевание до настоящего времени остается предметом активного изучения. Причиной тому служат частота встречаемости и снижение качества жизни женщин с выраженной клинической симптоматикой. Нарастание пролиферативной активности, раскоординация взаимоотношений соединительнотканного и эпителиального компонентов могут инициировать развитие опухолевого поражения. По данным гистологических исследований операционного материала, сочетание рака молочной железы (РМЖ) и фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) отмечается в 46 % случаев.

Одной из наиболее частых причин развития мастопатии считаются гормональные нарушения, прежде всего в репродуктивной сфере женщины. А некоторые авторы называют молочную железу «зеркалом» эндокринной системы.

Ткань молочной железы находится под постоянным влиянием гормонов, являясь мишенью для воздействия стероидов коры надпочечников и яичников, пептидов гипофиза и щитовидной железы. При нарушениях гормонального баланса нарушается скоординированный механизм активизации и редукции пролиферативных реакций клеток молочной железы и возникает симптомокомплекс, соответствующий состоянию дисгормональной дисплазии. Очень часто подобные изменения наблюдаются среди женщин репродуктивного возраста, страдающих

различными гинекологическими заболеваниями (35–90 %) [1].

При дисфункциональных маточных кровотечениях поражение молочных желез встречается в 56,7 % случаев, при вторичной аменорее – в 43,6 %, у больных с синдромом поликистозных яичников – в 25 % случаев.

В случаях сочетания эндометриоза с миомой матки выявляются наиболее выраженные формы мастопатии: аденоз, железисто-фиброзная мастопатия, нередко с тенденцией к узлообразованию. При изолированной миоме матки очень часто развиваются аденоз и ФКМ. У пациенток с гиперплазией эндометрия степень выраженности пролиферативных процессов обычно ниже. При лютеиновой недостаточности преобладают относительно умеренные формы, сочетающиеся с жировой инфильтрацией. В случаях наличия ановуляции жировая трансформация встречается в 6 раз чаще, а количество выраженных мастопатий сокращается в 2,5 раза [2].

По мнению многих авторов, самую значительную роль в возникновении дисгормональных состояний играет дисбаланс между эстрогенами и прогестероном, в большей степени – дефицит последнего. Эти 2 гормона на протяжении всей жизни женщины играют основную роль. Эстрадиол – наиболее важный гормон среди эстрогенов, который в большей степени влияет на молочную железу. Его концентрация в соединительной ткани молочной железы в 2–20 раз выше, чем в сыворотке крови. Эстрадиол стимулирует диф-

ференцировку, пролиферацию и развитие эпителия протоков молочной железы, усиливает митотическую активность, индуцирует формирование ацинуса, а также стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани.

Прогестерон, наоборот, в пределах эпителия протоков предотвращает пролиферацию и обеспечивает дифференцировку на дольки и альвеолы, тормозит митотическую активность эпителия млечных протоков, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленной эстрогенами, и уменьшает отек соединительной ткани железы. Концентрация прогестерона в тканях молочной железы в 2–10 раз выше, чем в сыворотке крови. Гормональный дисбаланс в сторону дефицита прогестерона сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а пролиферация протокового эпителия приводит к obturации протоков и образованию кист [1–7].

Логично предположить, что коррекция подобных изменений эффективно удастся с помощью гестагенов, агонистов гонадотропинов, пероральных контрацептивов и антиэстрогенов [8–10].

Гестагены

Механизм действия гестагенов связан с угнетением гипофизарно-яичниковых связей и уменьшением стимулирующего пролиферацию действия эстрогенов на ткань молочных желез.

Чаще всего в терапии мастопатии применяются натуральные или синтетические гестагены. Последние принято разделять на производные прогестерона или тестостерона (производные левоноргестрела или норстероидов).

Пути введения и режим использования обычно выбираются с учетом соотношения риск/польза в конкретном клиническом случае. Препараты системного действия особенно показаны при сочетании мастопатии с аденомиозом, гиперплазией эндометрия и миомой матки.

Классическими лекарственными формами являются Примолут-нор, применяемый по 5 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла; Дюфастон – аналог природного прогестерона без андрогенной, эстрогенной и кортикостероидной активности, его назначают по 5–10 мг во второй фазе цикла; Утрожестан – натуральный микронизированный прогестерон перорального или интравагинального использования без андрогеноподобных и анаболических эффектов. В связи с идентичностью препарата и эндогенного прогестерона он отличается хорошим профилем эффективности и безопасности. Более того, при наличии у пациентки гепатопатии Утрожестан может применяться интравагинально, что нивелирует негативное системное влияние. Препарат назначается по 100 мг

2–3 раза в сутки с 17-го дня менструального цикла в течение 10–14 дней (курс лечения составляет 3–6 циклов). Утрожестан особенно показан пациенткам с ФКМ в сочетании с аденомиозом, гиперплазией эндометрия и миомой матки.

С конца 80-х годов прошлого века широко используются пролонгированные гестагены: Депо-провера (по 150 мг 1 раз в месяц в течение 6–9 мес) или Норплант. По данным Р.А. Манушаровой и соавт., препараты не оказывают влияния на нормальную ткань молочных желез, но положительно воздействуют на активно пролиферирующие ткани последних и эндометрия [11].

Однако при применении препаратов гестагенного ряда следует учитывать возможность развития системных эффектов, которые в некоторых случаях лимитируют их длительное использование. Гестагены противопоказаны при выраженных нарушениях функции печени, тромбозах в анамнезе, наличии сердечно-сосудистой патологии.

Безопасность длительного назначения гестагенов, особенно у женщин в менопаузе, была поставлена под сомнение после публикации исследования WHI (Womens Health Initiative, 2002). Беспокойство было вызвано повышением риска ишемической болезни сердца и РМЖ на фоне длительной заместительной гормонотерапии, включавшей гестагенный компонент (медроксипрогестерона ацетат).

Результатом этого было изменение международных клинических рекомендаций по заместительной гормональной терапии. В отношении гестагенов было признано, что не все они равнозначны в плане нежелательных явлений. В соответствии с рекомендациями Международного общества по менопаузе, препараты натурального прогестерона обладают специфическими положительными свойствами.

В этом смысле чрезвычайно привлекательным представляется Прожестожель.

Накожные аппликации Прожестожеля применяются в целях повышения концентрации прогестерона в ткани молочной железы, которая становится в 10 раз выше, чем в кровотоке. Непрямое действие препарата связано со снижением активности ключевого фермента, регулирующего превращение эстраона. Способ введения позволяет добиться желаемого эффекта на молочную железу без нежелательных системных влияний.

Клиническая эффективность препарата, разрешенного к практическому применению в Российской Федерации с 1999 г., была неоднократно продемонстрирована в большинстве проведенных работ. Препарат показал высокую эффективность в редукции масталгии и мастодинии – основных симптомов диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. В исследовании Р.А. Манушаровой и соавт., в которое

вошло около 5500 женщин, получавших лечение Прожестожелем, клинический эффект был зарегистрирован у 82–97 % пациенток с масталгией и в 27 % случаев, когда мастопатия сопровождалась галактореей [11].

Аналогичные результаты продемонстрированы и в других исследованиях [12, 13], где препарат оказался объективно эффективным в 78 % наблюдений (динамика оценивалась по данным термографического или ультразвукового методов исследования). При этом большинство женщин отмечали субъективное улучшение состояния уже на 1-м месяце лечения, а корреляция с объективными данными впервые регистрировалась на 3–5-м месяце проводимой терапии.

Особого внимания заслуживает работа Г.П. Корженковой [13], в которой показано, что наиболее выраженный эффект от применения Прожестожеля отмечался в возрастных интервалах 12–17 и 18–30 лет. Данный факт примечателен, так как для молодых пациенток при неэффективности базовой терапии выбор лечения должен быть максимально щадящим.

По данным О.Б. Швецовой, после 4 мес использования препарата больные ФКМ отмечали уменьшение болевого синдрома, а у пациенток с предменструальным синдромом, принимавших гормональные контрацептивы и заместительную гормонотерапию, масталгия полностью исчезла [14]. При этом уровень циркулирующих половых стероидов оставался в пределах нормы.

Аналогичные данные приводят в своем исследовании М.А. Звычайный и соавт.: масталгия и мастодения, отмечавшиеся у 102 из 318 пациенток, получавших заместительную гормонотерапию различными препаратами, исчезли к концу 1-го месяца использования у 40 % пациенток [15]. Через 3 мес от начала проводимой терапии симптомы нагрубания и боли в молочных железах не отмечали уже 87 % пациенток. Таким образом, препарат является эффективной составляющей лечения, особенно в первые 3 мес, у значительного числа больных, нивелируя патологический симптомокомплекс.

Антагонисты гонадотропинов и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов

Применение антигонадотропинов в целях коррекции симптомов диффузной ФКМ известно с 1990-х годов. Препараты блокируют гонадотропную функцию гипофиза, подавляют секрецию лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и циклическую активность яичников. С 1980-х годов при дисгормональных заболеваниях молочных желез начато применение агонистов гонадотропинов, способных оказывать свое влияние через прямое действие на ядерные стероидные рецепторы с нарушением транскрипции тканево-специфических генов. Это приводит к сниже-

нию частоты выброса гонадотропин-рилизинг-факторов гипоталамуса.

Даназол и его аналоги являются ингибиторами продукции гонадотропных гормонов. Обычно терапию начинают с нагрузочной дозы 200–300 мг/сут в течение 2 мес, затем переходят на 100 мг ежедневно в течение 2 мес. В последующие 2 мес курса лечения препарат применяют с 14-го по 18-й дни цикла в дозе 100 мг.

По данным Л.В. Адамян и соавт., при лечении сопутствующей патологии (мастопатия + эндометриоз) агонисты рилизинг-гормонов демонстрируют высокую эффективность как в отношении изменений со стороны гениталий, так и в отношении симптомов мастопатии [16]. При сохранном репродуктивном статусе эта группа может стать 2-й линией терапии при неэффективности других видов лечения и на непродолжительное время. Клиническая стабилизация мастопатии наблюдалась у 47 % пациенток, применявших гонадотропин-рилизинг-гормоны в целях лечения эндометриоза.

В работе М.С. Габунии было показано, что у 14 пациенток с умеренно выраженной диффузной ФКМ наступило полное выздоровление, а у 13 больных с выраженной ФКМ отмечена положительная динамика или длительная ремиссия процесса [17]. Такие же результаты получены при лечении Бусерелином кистозной болезни и/или простых небольших кист молочных желез. Исчезновение болевого синдрома, а также улучшение структуры молочных желез у большинства пациенток были отмечены через 3 мес.

Применение Бусерелина в дозе 100 мг/сут приводит к значительному снижению раздражительности и боли перед менструацией, улучшению течения дисгормональных заболеваний молочных желез у 75 % больных с фибриомой матки и 80 % больных с эндометриозом.

Комбинированные пероральные контрацептивы

Комбинированные пероральные контрацептивы с успехом применяют начиная с середины прошлого века. Механизм их действия связан с подавлением гонадотропной функции гипофиза через угнетение секреторной активности гипоталамуса, в результате чего тормозится овуляция, а синтез эстрогенов снижается почти в 2 раза.

Негативное отношение к оральным контрацептивам при лечении заболеваний молочных желез сложилось за годы применения эстроген-гестагенных препаратов предыдущего поколения (Бисекурин, Нон-овлон, Инфекундин), которые содержали высокие дозировки гормонов и имели множество побочных эффектов [18].

Первым требованием, предъявляемым к этим препаратам, является низкая доза эстрогена (не более 0,035 мг этинилэстрадиола), вторым — высокая селек-

тивность гестагенов, третьим — наличие дополнительных профилактических эффектов [19].

Основные лечебные эффекты (антиэстрогенный, антиандрогенный, прогестагенный) с успехом используются в качестве патогенетической терапии диффузной ФКМ. В США применение гормональных контрацептивов ежегодно предупреждает госпитализацию 20000 женщин с данным заболеванием.

Адекватно подобранный препарат обеспечивает подавление стероидогенеза и овуляции, синтеза андрогенов, рецепторов эстрогенов в эндометрии, выравнивает чрезмерные колебания циклических гормонов [20]. Прием монофазных оральных контрацептивов хотя бы в течение года снижает риск возникновения мастопатий на 50–75 %. А регуляция менструального цикла под влиянием контрацептивов способствует снижению частоты дисфункциональных маточных кровотечений и других нарушений менструального цикла [21, 22]. По данным литературы, применение низкодозированных оральных контрацептивов для лечения дисгормональных заболеваний молочных желез эффективно в 33,3–90 % случаев [23–25].

Иногда в первые месяцы приема препаратов масталгия и мастодиния могут усиливаться. Однако они самостоятельно купируются при продолжении терапии. В тех случаях, когда ожидаемого эффекта не наблюдается, авторы рекомендуют дополнять оральные контрацептивы гестагенами.

Антиэстрогены

В конце 70-х годов прошлого века появились первые публикации, касающиеся использования антиэстрогенных препаратов для лечения ФКМ. Эти лекарственные формы уже давно являются стандартом эндокринотерапии гормонопозитивного РМЖ разных стадий. Оправдали они себя также в качестве профилактического средства, значительно снижающего риск развития контрлатерального поражения при раке одной молочной железы. В основе терапевтического действия антиэстрогенов лежит их механизм конкурентного с эстрогеном захвата с последующим блоком соответствующего рецептора.

Классические антиэстрогены, связываясь с рецептором, прерывают сигнальный путь к стимуляции про-

лиферации, не позволяя циркулирующим эндогенным эстрогенам осуществлять свои основные эффекты в органе-мишени. Это становится особенно актуальным в случае гиперэстрогении, часто наблюдающейся при мастопатии.

В ряде работ, анализирующих эффективность антиэстрогенов в терапии ФКМ, сопровождающейся масталгией и мастодинией, результаты по меньшей мере показательные [12, 17, 26]. При ежедневном использовании 10 мг тамоксифена в течение 2–3 мес терапевтического эффекта удается добиться в 75 % случаев у пациенток в пременопаузе с диффузной формой ФКМ, проявляющейся выраженной масталгией. Применение препарата в дозе 20 мг во второй фазе цикла у репродуктивных пациенток [12, 13] или 30–60 дней у менопаузальных больных обеспечивает уменьшение масталгии в 97 % клинических случаев. При этом пациентки с сохраненной менструальной функцией отмечали значительное снижение симптомов предменструального напряжения.

По собственным данным, использование тамоксифена в дозе 10 мг в течение 3 мес у 10 женщин с рецидивирующими кистами молочных желез, рефрактерными к базовой терапии, привело к полной редукции кистозных изменений у 7 больных. В остальных случаях клиническая и ультразвуковая динамика соответствовала выраженной эффективности (размер образований сократился вдвое).

Сходную результативность демонстрирует еще один представитель группы антиэстрогенов — торемифен. По данным С.В. Пушкарева и соавт., мастодиния полностью исчезла у 12 из 21 получавших лечение больных [13]. Значительное уменьшение болевого синдрома отметили 7 пациенток. При этом эффективность регистрировалась на первом месяце применения препарата.

Представленный обзор демонстрирует современные возможности коррекции гормональных нарушений, вызывающих дисгормональное состояние молочных желез. В заключение хотелось бы подчеркнуть, что только комплексное обследование и участие в выработке лечебной тактики врачей различных специальностей позволит каждой пациентке получить персонализированное лечение с оптимальной эффективностью и гарантией успеха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л.М. Дисгормональные гиперплазии молочных желез — особенности развития, дифференциальная диагностика. Радиол-практ 2007;(3):44–61.
2. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993.
3. Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Харлова О.Г. Доброкачественные заболевания молочных желез. В кн.: Избранные лекции по гинекологии. Под ред. И.Б. Манухина. М.: Династия, 2003. С. 71–80.
4. Овсянникова Т.В. Дисгормональная патология молочных желез — взгляд гинеколога. В кн.: Доброкачественные заболевания молочных желез. М.: АдамантЪ, 2006. С. 22–38.
5. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Комплексный подход к диагностике и лечению

- гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений. Маммология 2005;(1):12–7.
6. Мустафин И.К. Дисгормональные болезни молочной железы. Леч врач 2009; (11):7–10.
7. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа. Гинекология 2000;2(5):13–6.
8. Хасанов Р.Ш., Гилязутдинов И.А. Мастопатия. Руководство для врачей. Казань: ЗАО «Новое знание», 2006. 212 с.
9. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Лечение дисменореи у женщин раннего репродуктивного возраста. Cons Med 2007; (6):3–6.
10. Серов В.Н., Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕД-пресс, 2006. С. 335–432.
11. Манушарова Р.А., Черкезова Р.И. Фиброзно-кистозная мастопатия: клиника, диагностика и лечение. Леч врач 2011;(1):44–7.
12. Горин В.С., Емельянова О.В., Резниченко Е.В. Принципы лечения мастопатии. Сиб мед журн 2008;83(8):9–14.
13. Пушкарев С.В., Скуридина И.В., Ткачук О.А. и др. Рак молочной железы. Новосибирск: Сибмедииздат, 2003. 88 с.
14. Швецова О.Б. Возможности применения Прожестожеля у больных с масталгией. Гинекология 2000;2(5):148–50.
15. Звычайный М.А., Воронцова А.В., Ханафиев Г.Х. Перспективы использования Прожестожеля для повышения приемлемости заместительной гормональной терапии у женщин с дефицитом половых стероидов. Рос вестн акуш гинекол 2004;(2):58–61.
16. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998.
17. Летягин В.П., Высоцкая И.В. Лечение диффузной фиброзно-кистозной болезни. Опухоли женской репродуктивной системы 2007;(1–2):47–9.
18. Зубкин В.И. Патогенез, диагностика, комплексное лечение и профилактика рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 209 с.
19. Летягин В.П. Современные аспекты лечения заболеваний молочной железы. Материалы науч-практ конференции. М., 2004. С. 23–7.
20. <http://www.mastopatia.ru/profi.html>.
21. Коколина В.Ф. Контрацепция у подростков. Рос мед журн 2005;(2):58–62.
22. Leonardi M. Hormonal contraception and benign breast disease. Evaluation of a treatment protocol for chronic mastopathy with mastalgia Minerva Gynecol 1997;49(6):271–6.
23. Прилепская В.Н., Назаров Н.М. Новые технологии в контрацепции: гормональные релизинг-системы. Гинекология 2005;7(1):41–4.
24. Межевитинова Е.А. Опыт лечения предменструального синдрома комбинированным гормональным контрацептивом 3-го поколения «Марвелон». Гинекология 2003;5(4):158–61.
25. Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин позднего репродуктивного возраста: возможности трансдермальной гестагенной терапии. Гинекология 2005;7(4):196–9.
26. Сердюков И.Е. Опыт лечения мастопатии у женщин в менопаузе. Онкология 2008;10(4):431.