

© Е. В. Мусина¹, И. Ю. Коган¹,
Э. Н. Попов²

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад.
И. П. Павлова, кафедра акушерства
и гинекологии

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОГЕСТЕРОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

УДК: 618.19-006-085

■ В статье рассматриваются вопросы эффективности применения микронизированного прогестерона при фиброзно-кистозной болезни у женщин репродуктивного возраста.

■ **Ключевые слова:** молочная железа; фиброзно-кистозная болезнь; прогестерон.

Актуальность

В последние годы в мире профилактика, диагностика и лечение заболеваний молочных желез является актуальной медико-социальной проблемой. Это обусловлено неуклонным ростом частоты онкологической патологии молочных желез, которая занимает лидирующее место в структуре новообразований среди женского населения (в РФ 19,8%, данные МЗ СРРФ).

Фиброзно-кистозная болезнь (**ФКБ**) — наиболее частое заболевание молочных желез женщин репродуктивного возраста. Доказано, что ее пролиферативные формы являются фактором риска рака молочных желез [3]. В настоящее время не существует общепринятой тактики ведения больных с данной патологией. Известно, что хирургическое вмешательство не затрагивает механизмы развития заболевания и не является патогенетически обоснованным [4]. Поэтому основой лечения заболевания является использование консервативных подходов, в том числе с применением гормональных средств: антиэстрогенов, антигонадотропинов, агонистов Гт-РГ, агонистов рецепторов дофамина, а также препаратов прогестерона. Использование большинства гормональных препаратов сопровождается появлением нежелательных побочных эффектов, что ограничивает их использование при фиброзно-кистозной болезни. Применение препаратов прогестерона при фиброзно-кистозной болезни основано на данных о наличии относительного или абсолютного дефицита прогестерона у больных с данной патологией [7]. Однако сведения о механизмах их влияния на ткани молочных желез являются немногочисленными и противоречивыми [8, 15, 11].

Цель исследования

Изучение показателей гормональной функции яичников и эффективности трансдермального применения прогестерона при лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез у больных репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования

Критериями включения в исследование явились: возраст 18–40 лет, ИМТ 18,5–29,9, клинические, ультразвуковые, морфологические признаки ФКБ. Критериями исключения из исследования явились: беременность, послеродовый период, лактация, подозрение или подтвержденный злокачественный процесс в молочной железе, тяжелая экстрагенитальная патология, злокачественные новообразования, использование в течение последних 6 месяцев гормональных препаратов. Было обследовано 42 больных фиброзно-кистозной болезнью, удовлетворяющих критериям включения и исключения из исследования.

С целью оценки состояния овариальной функции обследованных больных до начала лечения иммуноферментным методом определяли содержание в крови прогестерона (на 20–22-й день цикла), ФСГ, ЛГ (на 3–5 день цикла). При уровне прогестерона ≥ 25 нмоль/л менструальный цикл считали овуляторным, от 10 до 25 нмоль/л — с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), ≤ 10 нмоль/л — ановуляторным.

Для лечения ФКБ всем пациенткам применяли микронизированный прогестерон в виде накожных аппликаций (трансдермально) — прожестожель гель 1% с 16-го по 25-й день менструального цикла 2 раза в день в дозе 2,5 гр. Контроль терапии осуществляли через 3 и 6 месяцев от начала лечения. Для этого использовали клинические, ультразвуковые и доплерометрические характеристики.

Для оценки масталгии использовали следующие характеристики: частота встречаемости, возраст женщины при возникновении масталгии, связь с менструальным циклом, длительность в течение месяца, интенсивность, характер (распирающая, ноющая, чувство тяжести). Для оценки интенсивности масталгии применяли «визуально-аналоговую шкалу». Считали, что пациентка испытывает боль легкой интенсивности при указании на отрезок от 1 до 3 см, средней — от 4 до 6 см и сильную — от 7 см и более.

На 5–7-й день цикла выполняли ультразвуковое исследование молочных желез, при котором определяли толщину железистой ткани, ее эхогенность, степень жировой трансформации, диаметр млечных протоков, наличие и диаметр кист.

На 5–7-й день цикла проводили доплерометрическое исследование кровотока в паренхиматозных артериях молочной железы с последующим качественным анализом кривых скоростей кровотока (КСК). При этом использовали величины пульсационного индекса (ПИ), индекса резистентности (ИР) и систоло-диастолического отношения (СДО).

Результаты исследования

При оценке гормональной функции яичников было определено, что в 75% случаев ФКБ сочетается с нормогонадотропной недостаточностью яичников, которая в 49,6% проявлялась ановуляцией, в 25,3% — НЛФ. У 25,1% больных менструальный цикл был овуляторным.

До начала терапии все пациентки предъявляли жалобы на болевой синдром. Возраст начала масталгии варьировал от 11 до 38 лет и в среднем составил $19,5 \pm 0,8$ года. У всех пациенток боль носила циклический характер и беспокоила во вторую фазу цикла. Средняя продолжительность масталгии больных составила $7,5 \pm 0,9$ года. Превалировала умеренная степень масталгии (54,4%). Четверть опрошенных (25,3%) предъявляли жалобы на сильную степень масталгии, и только 20,3% больных отметили легкую степень болевого синдрома. По характеру болевого синдрома распирающая боль наблюдалась у 35 больных (44,3%), чувство тяжести — у 33 пациенток (41,8%), ноющая боль — у 11 женщин (13,9%).

До начала терапии толщина слоя железистой ткани в среднем составила $17,58 \pm 0,04$ мм, средний диаметр млечных протоков — $1,79 \pm 0,06$. У 36,7% больных в молочных железах выявлены кисты диаметром до 10 мм. У 41,8% больных эхогенность тканей органа была средняя, у 46 больных (58,2%) — повышенная. Более половины больных (56,9%) имели слабую жировую трансформацию тканей молочной железы, в 26,6% случаев — выраженную, у 16,5% — умеренную.

Через 3 месяца от начала лечения частота масталгии снизилась в 2,5 раза (до 36%), а через 6 месяцев в 3 раза (до 12%). У всех пациенток боль продолжала наблюдаться во вторую фазу менструального цикла и носить циклический характер. Тяжелая степень масталгии сократилась с 25,3% до 2,3% (в 11 раз) ($p < 0,05$), умеренная — с 54,4% до 4,8% (в 11 раз) ($p < 0,05$) (рис. 2). Чувство распирающая в молочных железах исчезло у всех пациен-

Таблица 1

Качественные доплерометрические показатели сопротивления кровотоку в артериях перенхимы молочных желез при трансдермальном применении микронизированного прогестерона ($M \pm m$)

Показатель	До начала терапии	Через 3 месяца от начала терапии	Через 6 месяцев от начала терапии	p
	1	2	3	
ПИ	$0,80 \pm 0,06$	$1,44 \pm 0,07$	$1,64 \pm 0,06$	$p^{1,2} < 0,001$ $p^{2,3} < 0,05$ $p^{1,3} < 0,001$
ИР	$0,46 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,03$	$p^{1,2} < 0,001$ $p^{2,3} < 0,01$ $p^{1,3} < 0,001$
СДО	$2,89 \pm 0,47$	$3,29 \pm 0,13$	$4,39 \pm 0,39$	$p^{1,2} > 0,05$ $p^{2,3} < 0,01$ $p^{1,3} < 0,05$

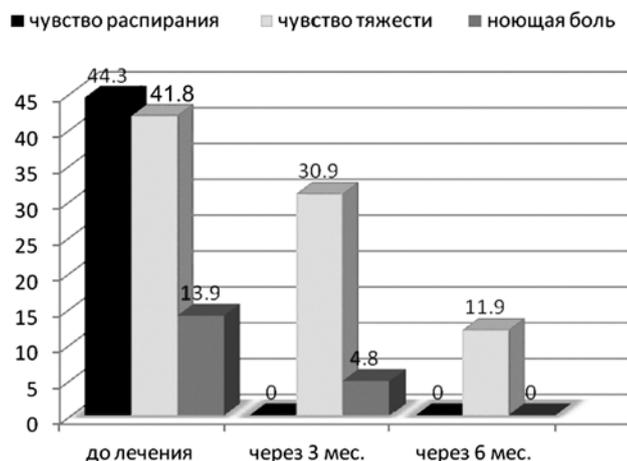


Рис. 1. Характер масталгии на фоне терапии микронизированным прогестероном

ток. 30,9% женщин испытывали чувство тяжести, и только 4,8% – ноющую боль (рис. 1).

Через 6 месяцев лечения у 88% больных болевого синдрома не наблюдалось. Только 9,5% пациенток испытывали масталгию легкой степени и 2,4% — умеренной степени выраженности. Сильная степень масталгии после 6 месяцев применения прогестерона не наблюдалась (рис. 2). 11,9% больных мастопатией отмечали наличие только чувства тяжести. Боли распирающего характера и ноющие боли не наблюдались ни у одной из больных (рис. 1).

Динамика изменения толщины железистого слоя представлена на рисунке 3. Через 3 месяца лечения толщина железистого слоя составила $14,28 \pm 0,53$ мм, что в 1,2 раза мень-

ше, чем до начала терапии ($p < 0,05$), а через 6 месяцев она уменьшилась до $10,78 \pm 0,47$ мм ($p < 0,05$). Диаметр млечных протоков уменьшился с $1,79 \pm 0,06$ до $1,31 \pm 0,05$ через 3 месяца и до $1,14 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) через 6 месяцев от начала лечения. Через 6 месяцев применения прогестерона частота кист уменьшилась до 11,9%. Достоверных изменений экзогенности ткани молочных желез, а также степени жировой трансформации выявлено не было.

На фоне применения прогестерона произошли существенные изменения кровообращения в молочных железах, что выразилось в прогрессирующем возрастании величин ПИ, ИР и СДО (в среднем в 1,6 раза).

Обсуждение результатов

Полученные данные подтвердили имеющиеся представления о том, что в патогенезе фиброзно-кистозных изменений молочных желез важное место занимает гормональная недостаточность яичников. Недостаточное влияние на ткани молочных желез прогестерона и избыточное воздействие эстрадиола способствует активизации пролиферативной активности эпителия молочных желез, стимулирует фиброзирование стромы органа, способствует расширению протоков, формированию кист.

В исследовании выявлено, что основным клиническим симптомом фиброзно-кистозной болезни в репродуктивном возрасте является масталгия. При этом болевой синдром появляется у больных в

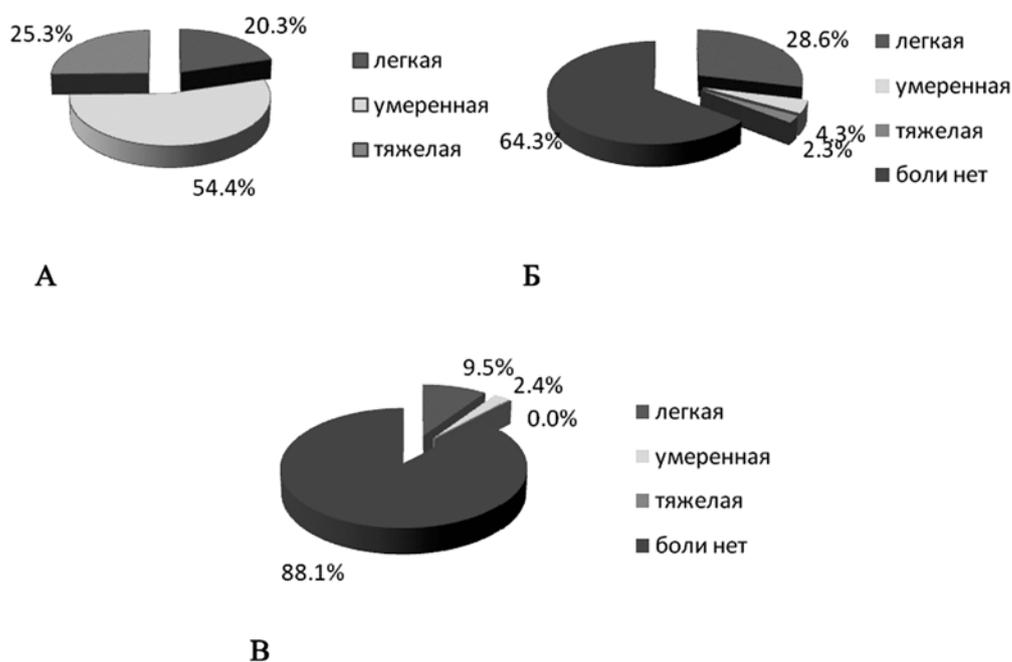


Рис. 2. Степень тяжести масталгии. А — до начала лечения, Б — через 3 месяца от начала трансдермального применения прогестерона, В — через 6 месяцев от начала трансдермального применения прогестерона, — $p < 0,05$

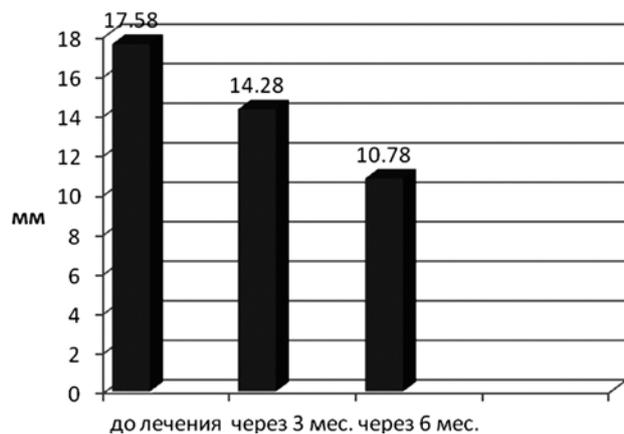


Рис. 3. Толщина слоя железистой ткани при трансдермальном применении микронизированного прогестерона

раннем репродуктивном возрасте, что совпадает с периодом активного формирования органа [5, 6]. В это время (по разным оценкам около 16–20 лет) происходит усиленное развитие железистой ткани молочных желез, формирование протоков и долек, увеличение массы железы [5, 6]. Возможно, что нарушение морфофункционального развития молочных желез в этот критический для развития молочных желез период и сопровождается появлением болевого синдрома.

Все пациентки с мастопатией испытывали циклическую масталгию, что определяется существенными изменениями тканей молочной железы в лютеиновую фазу менструального цикла. Согласно имеющимся морфологическим данным, в это время в тканях органа наблюдается усиление кровообращения, отек внутريدольковой стромы, активизация пролиферативной активности эпителия [6].

Трансдермальное применение прогестерона приводило к снижению частоты, длительности, интенсивности, и изменению характера боли в молочных железах. Причем наибольшие темпы изменения характеристик масталгии наблюдались в первые три месяца от начала терапии.

Изменение клинической картины заболевания сочеталось с существенными изменениями биометрических ультразвуковых показателей — уменьшением толщины железистого слоя молочных желез, диаметра млечных протоков, снижением частоты кист.

Полученные результаты могут быть обусловлены влиянием прогестерона на пролиферативную активность клеток молочных желез. В некоторых исследованиях было установлено, что прогестерон оказывает влияние на пролиферативную активность млечного эпителия. В работе J.-M. Foidart et al. (1998) *in vivo* показано, что локальное применение препаратов прогестерона приводит к снижению содержания в молочных железах маркера пролиферации — ядерного антигена пролиферирующих

клеток (PCNA), а также митотического индекса [9]. Кроме этого есть сведения о том, что эффект прогестерона на клеточный цикл может определяться длительностью его воздействия и его дозой [12]. Так, в первые 12 часов воздействия прогестерона на клетку, происходит ускорение клеточного цикла, экспрессия ряда протоонкогенов, эпидермального фактора роста, а через 24–48 часов происходит остановка клеточного цикла и последующее введение прогестерона не приводит к его активации пролонгируя состояние покоя клетки.

Изменения клинической картины мастопатии и биометрических характеристик паренхимы молочных желез могли быть обусловлены также изменениями в интенсивности органного кровообращения на фоне применения прогестерона. Действительно, согласно результатам нашего исследования в течение 6 месяцев лечения происходит повышение сопротивления кровотоку в паренхиматозных артериях молочных желез. Это свидетельствует о снижении интенсивности органного кровообращения. В некоторых экспериментальных исследованиях показаны направления влияния прогестерона на сосудистый тонус. Так, White M. (1995) [10] выявил, что прогестерон, стимулируя продукцию вазоактивных пептидов эндотелием, может препятствовать вазодилатации. В ряде работ доказано, что стимуляция прогестероном тромбинзависимой вазоконстрикции способствует спазму сосудистой стенки, что достигается путем увеличения ее рецепторов к тромбину [14, 17]. Кроме этого есть сведения о возможном влиянии прогестерона на процесс васкулогенеза. Так, Ботвич Т. А. и соавторы (2007) [1] в работе на грызунах показали, что ежедневное введение 1% масляного раствора прогестерона в течение одного эстрального цикла снижает активность Mg-АТФазы и приводит к уменьшению суммарной длины и диаметра капилляров в яичниках. Возможным механизмом изменения кровообращения в молочных железах под влиянием прогестерона является изменение локального синтеза эстрогенов в тканях молочных желез. Прогестерон стимулирует продукцию ферментов (17 β -гидроксистероид дегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы), которые окисляют эстрадиол в эстрон и затем, связывая последний, превращают его в неактивный эстрон сульфат [16]. Тем самым снижается концентрация эстрадиола в тканях молочных желез. В экспериментальной работе на коронарных артериях Miller V. M. (1991) [13] было показано, что прогестерон способен ингибировать эстрадиол-индуцируемую вазодилатацию.

Таким образом, применение микронизированного прогестерона у больных с мастопатией приводит к снижению выраженности клинической картины заболевания (снижению продолжитель-

ности, интенсивности и характера масталгии), изменению биометрических (уменьшение толщины паренхимы, диаметра млечных протоков, частоты кист) и функциональных (гемодинамических) характеристик молочных желез.

Литература

1. Ботвич Т. А., Кожевникова Т. А., Недобылская Ю. П. Влияние прогестерона на активность магниевой АТФазы микрососудов яичников и матки // *Естествознание и гуманизм*. — 2007. — Т. 4, № 4. — С. 29.
2. Коган И. Ю. Гиперпластические процессы в молочных железах у женщин (патогенез, прогнозирование течения): автореф. дис.... д-ра мед.наук. — СПб., 2008. — 35 с.
3. Семиглазов В. Ф., Веснин А. Г., Моисеенко В. М. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение). — СПб.: Гиппократ, 1992. — 240 с.
4. Сидоренко Л. Н. Мастопатия: психосоматические аспекты. — 2-е изд. — Л.: Медицина, 1991. — 264 с.
5. Чумаченко П. А., Панкратова Е. С. Дисгормональная патология молочных желез у женщин зрелого и пожилого возраста // *Материалы межрегиональной научно-практической конференции*. — Рязань, 1996. — С. 153–155.
6. Чумаченко П. А., Хмельницкий О. К., Шлыков И. П. Молочная железа и эндокринный гомеостаз. — Воронеж, 1987. — 128 с.
7. Clarke C. L. Progestin regulation of cellular proliferation / Clarke C. L., Sutherland R. L. // *Endocr. Rev.* — 1990. — Vol. 11, N2. — P. 266–301.
8. Druckmann R. Progestins and their effects on the breast // *Maturitas*. — 2003. — Vol. 46, suppl. 1. — P. S59–S69.
9. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells / Foidart J. M. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1998. — Vol. 69. — P. 963–969.
10. Estrogen, progesterone, and vascular reactivity: potential cellular mechanisms / White M. [et al.] // *Endocrine Rev.* — 1995. — Vol. 16. — P. 739–751.
11. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk/ Pike M. C. [et al.] // *Epidemiol. Rev.* — 1993. — Vol. 15, N 1. — P. 17–35.
12. Lange C. A., Richer J. K., Horwitz K. B. Hypothesis: Progesterone Primes Breast Cancer Cells for Cross-Talk with Proliferative or antiproliferative Signals // *Mol. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 13, N6. — P. 829–836.
13. Miller V. M., Vanhoutte P. M. Progesterone and modulation of endothelium-dependent responses in canine coronary arteries // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 261. — P. 1022–1027.
14. Orshal J. M., Khalil R. A. Gender, sex hormones, and vascular tone // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. R233–R246.
15. Pasqualini J. R. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes // *Maturitas*. — 2003. — Vol. 46, suppl. 1. — P. S45–S54.
16. Schindler A. E., Schindler E. M. Mechanism of action of danazol, personal clinical experiences and guidelines for the treatment of benign breast diseases // *Gynakologe*. — 1989. — Vol. 22, N4 — P. 271–273.
17. Thrombospondin-1, an inhibitor of angiogenesis, is regulated by progestins, in the human endometrium / Iruela-Arispe M. L. [et al.] // *J Clin Invest.* — 1996. — Vol. 97. — P. 403–412.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

EFFECTIVE USE OF MEDICATION PROGESTERONE FOR TREATMENT OF FIBROCYSTIC BREAST DISEASE

Musina E. V., Kogan I. Y., Popov E. N.

■ **Summary:** This article discusses the effectiveness of micronized progesterone in fibrocystic breast disease in women of reproductive age.

■ **Key words:** mammary gland; fibrocystic breast disease; progesterone.

■ Адреса авторов для переписки

Мусина Екатерина Валентиновна — аспирант.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Коган Игорь Юрьевич — д. м. н., доцент, ученый секретарь.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: ikogan@mail.ru.

Попов Эдуард Николаевич — к. м. н. доцент кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.
197022 ул. Льва Толстого, 6/8. Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: ikogan@mail.ru.

Musina Ekaterina Valentinovna — PhD student.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Kogan Igor Yurievich — M. D., docent, Academic Secretary.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.
E-mail: ikogan@mail.ru.

Popov Edvard Nikolaevich — PhD, assistant department of obstetrician and gynecology, St. Petersburg State Medical University. St. Petersburg State Medical University named after Pavlov I. P.
197022, Sankt-Peterburg, st. Leo Tolstoy, 6/8.
E-mail: ikogan@mail.ru.