

Возможности гормональной терапии диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез

И.В. Высоцкая

Кафедра онкологии ГБУ ВПО 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vyotskaya.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

Possibilities of hormonal therapy for diffuse dyshormonal dysplasia of the breast

I.V. Vysotskaya

Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

The paper considers the problems of hormonal therapy for diffuse fibrocystic mastopathy concurrent with different hormonal homeostatic impairments and gynecological diseases.

Key words: breast, dyshormonal dysplasia, hormonal correction, gestagens, antiestrogens, combined oral contraceptive pills, gonadotropin agonists

Среди доброкачественной патологии молочной железы (МЖ) мастопатии принадлежит 1-е место. Известное более 100 лет заболевание до настоящего времени остается предметом активного изучения из-за многообразия причин, приводящих к его возникновению.

Ткань МЖ находится под постоянным влиянием гормонов, являясь мишенью для воздействия стероидов коры надпочечников и яичников, пептидов гипофиза и щитовидной железы. Поэтому любое нарушение регуляторных механизмов стероидогенеза приводит к изменениям в органах-мишенях, к которым относится МЖ. При изменениях гормонального баланса нарушается скоординированный механизм активизации и редукции пролиферативных реакций клеток МЖ и возникает симптомокомплекс, соответствующий состоянию дисгормональной дисплазии. Очень часто подобные изменения наблюдаются среди женщин репродуктивного возраста, страдающих различными гинекологическими заболеваниями — 35–90 % [1–4].

При дисфункциональных маточных кровотечениях поражение МЖ встречается в 56,7 % случаев. При вторичной аменорее — у 43,6 % пациенток. У больных с синдромом поликистозных яичников изменения в МЖ регистрируются в 25 % случаев [3, 5, 6].

Ткани МЖ претерпевают различные изменения. Так, при сочетании эндометриоза с миомой матки выявляются наиболее выраженные формы мастопатии: аденоз, железисто-фиброзная мастопатия, нередко

с тенденцией к узлообразованию. При изолированной миоме матки частота развития аденоза возрастает, высока частота фиброзно-кистозных мастопатий. У пациенток с гиперплазией эндометрия степень выраженности пролиферативных процессов обычно ниже, чем в 1-й и 2-й группах. 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 [1, 7].

К основным причинам, вызывающим диспластические изменения в ткани МЖ, относят нарушение соотношения эстрогены/прогестерон и, особенно, прогестерон-дефицитное состояние. Большую роль в этом процессе играет также нарушение уровня пролактина — абсолютная или относительная (супрафизиологическая) гиперпролактинемия.

Логично предположить, что коррекция подобных изменений эффективно удастся с помощью антиэстрогенов, агонистов гонадотропинов, пероральных контрацептивов и гестагенов.

Антиэстрогены

В конце 70-х годов прошлого века появились первые публикации, касающиеся использования антиэстрогенных препаратов для лечения фиброзно-кистозной мастопатии. Эти лекарственные формы уже давно стали стандартом эндокринотерапии гормоно-положительного рака молочной железы (РМЖ) разных

стадий. Оправдали они себя также в качестве профилактического средства, значительно снижающего риск развития контралатерального поражения при раке одной МЖ. В основе терапевтического действия антиэстрогенов лежит их механизм конкурентного с эстрогеном захвата рецептора с последующим блоком.

Классические антиэстрогены, связываясь с рецептором, прерывают сигнальный путь к стимуляции пролиферации, не позволяя циркулирующим эндогенным эстрогенам осуществлять свое основное действие в органе-мишени. Это становится особенно актуальным в случае гиперэстрогении, часто наблюдающейся при мастопатии.

В ряде работ, анализирующих эффективность антиэстрогенов в терапии фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), сопровождающейся масталгией и мастодинией, результаты по меньшей мере показательные [8–11] — около 75 % терапевтического эффекта удается добиться при ежедневном использовании 10 мг тамоксифена в течение 2–3 мес у пациенток периода пременопаузы с диффузной формой ФКБ, проявляющейся выраженной масталгией. Применение препарата в дозе 20 мг во 2-й фазе цикла у репродуктивных пациенток [12, 13] или в течение 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 данным Габуния М.С. и соавт. [8], применение тамоксифена у 9 пациенток с выраженной гиперплазией железистого компонента МЖ оказалось эффективным в большинстве случаев. Исчезновение масталгии отмечено у 8 (88,9 %) пациенток. Более того, по данным рентгенологической и ультразвуковой маммографии, отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема и плотности гиперплазированных железистых элементов. Следует отметить, что непродолжительное (3–6 мес) применение тамоксифена с целью лечения доброкачественных заболеваний МЖ не вызвало рецидива гиперплазии эндометрия ни у одной пациентки после проведенной полипэктомии и абляции эндометрия (4 наблюдения).

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

Сходную результативность демонстрирует еще один представитель группы антиэстрогенов — торемифен. По данным С.В. Пушкарева и соавт. [12], мастодиния полностью исчезла у 12 из 21 получавших лечение больных. Значительное уменьшение болевого

синдрома отметили 7 пациенток. При этом эффективность регистрировалась на 1-м месяце применения препарата.

Гестагены

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

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

По данным разных авторов эффективность гестагенов в терапии дисгормональной дисплазии МЖ достигает 70 % [10, 14–18]. Классическими лекарственными формами являются Примолут-Нор, применяемый по 5 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, и Утрожестан — натуральный микронизированный прогестерон перорального или интравагинального использования без андрогеноподобных и анаболических эффектов. Интравагинально Утрожестан может применяться при наличии у пациентки гепатопатии. Препарат назначается по 100 мг 2–3 раза в сутки с 17-го дня менструального цикла в течение 10–14 дней (курс лечения — 3–6 циклов). Утрожестан особенно показан категории пациенток, у которых была выявлена патология фиброзно-кистозной мастопатии с аденомиозом, гиперплазией эндометрия и миомой матки.

В периоде менопаузы для лечения мастопатии гестагены обычно назначаются в ритме постепенного уменьшения дозы препарата: медроксипрогестерона ацетат 2–4 нед в начальной дозе 10 мг, затем 2–4 нед по 5 мг и по 5 мг 2–3 раза в нед.

С конца 80-х годов прошлого века широко используются пролонгированные гестагены: Депо-провера — по 150 мг 1 раз в месяц 6–9 мес или Норплант. По данным Р.А. Манушаровой и соавт. [18], препараты не оказывают влияния на нормальную ткань, но положительно воздействуют на активно пролиферирующие ткани МЖ и эндометрия.

Однако при применении препаратов гестагенного ряда следует учитывать возможность развития системных эффектов, которые в некоторых случаях лимитируют их длительное использование. С другой стороны, гестагены противопоказаны при выраженных нарушениях функции печени, тромбозах в анамнезе, наличии сердечно-сосудистой патологии. В данных случаях предпочтительно использование лекарственных форм местного действия, к которым относится Прожестожель. Действие прогестерона, входящего в состав Прожестожеля, с одной стороны, основано на блокировании рецепторов эстрогенов, в результате которого улучшается всасывание жидкости из тканей и уменьшается сдавление

ние млечных протоков. С другой стороны, на блокировании рецепторов пролактина в ткани МЖ, что приводит к снижению лактопоэза. Прогестерон стимулирует продукцию ферментов (17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы), окисляющих эстрадиол в менее активный эстрон и далее — в неактивный эстрона сульфат). Также прогестерон обладает небольшим натрийдиуретическим эффектом, предотвращая задержку жидкости и развитие болевого синдрома. Кроме того, антипролиферативное действие прогестерона проявляется в подавлении митотической активности эпителиальных клеток МЖ (J. Barrat [19]), а также в индуцировании апоптоза (Formby B. et al [20]). Накожные аппликации Прожестожеля обеспечивают повышение концентрации прогестерона в ткани МЖ, которая становится в 10 раз выше, чем в кровотоке. Трансдермальный способ введения позволяет добиться желаемого эффекта без нежелательных системных влияний.

Клиническая эффективность препарата, разрешенного к практическому применению в Российской Федерации с 1999 года, была неоднократно продемонстрирована в клинических исследованиях. Препарат продемонстрировал высокую эффективность в редукции масталгии и мастодинии — основных симптомов диффузной дисгормональной дисплазии МЖ. В работах Р.А. Манушаровой и Э.И. Черкезовой [18], где исследовалось 5500 женщин, получавших лечение Прожестожелем, клинический эффект был зарегистрирован у 82–97 % пациенток с масталгией и в 27 % случаях, когда мастопатия сопровождалась галактореей.

Аналогичные результаты продемонстрированы и в других работах [8, 12, 13, 21], 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 мес проводимой терапии.

Результаты наблюдения за состоянием МЖ в процессе применения прогестерона в форме геля для наружного применения [8] у 10 из 12 пациенток с умеренно выраженной ФКБ показали уменьшение клинической симптоматики. При контрольной маммографии через 12 мес у 7 женщин отмечена положительная динамика в виде уменьшения плотности гиперплазированных железистых элементов. Препарат назначали по 2,5 мг путем нанесения на кожу каждой МЖ 1 раз в день в непрерывном режиме на протяжении 3–6 мес. Применение Прожестожеля в сочетании с одним из фитопрепаратов оказалось наиболее эффективным методом, способствующим исчезновению масталгии через 1–2 мес у наблюдаемых женщин.

Интересно отметить, что наиболее выраженный эффект отмечался в возрастных интервалах 12–17

и 18–30 лет [22]. Этот факт примечателен, так как для молодых пациенток при неэффективности базовой терапии выбор лечения должен быть максимально щадящим.

Аналогичные результаты приводит в своем исследовании М.А. Звычайный и соавт. [23]. Масталгия (мастодиния), отмечавшаяся у 102 из 318 пациенток, получавших заместительную гормонотерапию различными препаратами, исчезла к концу 1-го месяца использования Прожестожеля у 40 % больных. Через 3 мес от начала проводимой терапии симптомы нагрубания и боли в МЖ не отмечали уже 87 % пациенток. Таким образом, препарат является эффективной составляющей лечения (особенно в первые 3 мес), у значительного числа больных.

Местное применение микронизированного прогестерона позволило снизить частоту масталгии у больных ФКБ через 3 мес — в 2,5 раза (со 100 % до 36 %), а через 6 мес — в 3 раза (с 36 % до 12 %) [24]. Основная масса пациенток продолжала испытывать болевые ощущения во 2-ю фазу менструального цикла, при этом боль носила циклический характер. Продолжительность масталгии сократилась в среднем через 3 мес терапии с $7,5 \pm 0,4$ дней до $4,5 \pm 0,4$ дней, а через 6 мес — до $3,6 \pm 0,2$ дней.

Важнейшей особенностью Прожестожеля является быстрота наступления эффекта. По данным Е.В. Меских и Н.И. Рожковой [25], при диффузной фиброзной мастопатии с преобладанием железистого компонента положительный эффект наблюдался уже на 2-е сутки после использования аппликаций Прожестожеля у 85 % больных.

Антипролактиновые препараты

В формировании и регуляции процессов, происходящих в тканях молочной железы, большую роль играет пролактин. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* он определен как стимулятор роста клеток эпителия совместно с прогестероном и надпочечниковыми стероидами. Пролактин повышает уровень прогестероновых и эстрадиоловых рецепторов цитозоля, одновременно снижая их ядерный уровень. Пролактин играет огромную роль в периоде лактации, активизируя синтез специфических млечных белков. Этот период отличает физиологическое повышение гормона.

Патологически повышенный уровень пролактина — гиперпролактинемия — может быть функционального или органического характера. Функциональная гиперпролактинемия часто возникает на фоне стрессов, усталости, повышенной секреции тиреотропного гормона и т. д. Это состояние далеко не всегда удается документально подтвердить, т. к. оно часто носит так называемый супрафизиологический характер (с кратковременным, ночным повышением уровня гормона). Подобные изменения с клинических позиций выража-

ются в симптомокомплексе «масталгия + мастодиния + галакторея + нарушения менструального цикла». Выраженная галакторея обнаруживается у 65 % женщин со стойким повышенным уровнем пролактина [1].

Антипролактиновые агенты растительного происхождения (Мастодион, Циклодинон), входящие в состав базовой терапии диффузной ФКБ на фоне гиперпролактинемии, давно и с успехом применяются в комплексной терапии данного состояния. Однако в случаях стойкой, лабораторно подтвержденной гиперпролактинемии их эффективность может оказаться не столь высокой. В этих случаях обычно рекомендуются антипролактиновые препараты — Парлодел, Достинекс. Парлодел используют по 2,5 мг/сут 4–6 мес., Достинекс — по 1 таб./нед. во 2-й фазе менструального цикла [11, 17, 26, 27].

Антигонадотропины

Применение антигонадотропинов в целях коррекции симптомов диффузной фиброзно-кистозной мастопатии известно с 90-х годов XX века. Механизмы действия лекарственных форм этого ряда, в общем, связаны с достижением состояния обратимой менопаузы.

Даназол и его аналоги являются ингибиторами продукции гонадотропных гормонов, оказывая свое влияние через прямое действие на ядерные стероидные рецепторы с нарушением транскрипции тканеспецифических генов. Это приводит к снижению частоты гонадотропин-рилизинг-факторов гипоталамуса. Препараты напрямую меняют стероидогенез в яичниках вследствие конкурентного связывания ферментов. Обычно терапию начинают с нагрузочной дозы 200–300 мг/сут 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. [28] при лечении сочетанной патологии (мастопатия + эндометриоз) агонисты релизинг-гормонов демонстрируют высокую эффективность как в отношении изменений со стороны гениталий, так и в отношении симптомов мастопатии. При сохранном репродуктивном статусе эта группа может стать II линией лечения при неэффективности других видов терапии и непродолжительное время. Клиническая стабилизация мастопатии, по данным авторов, наблюдалась у 47 % пациенток, применявших гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) с целью лечения эндометриоза.

Схожие результаты демонстрирует исследование М.С. Габуня и соавт. [8]. У 230 больных с сочетанной гинекологической и маммологической патологией [8] характер изменений в МЖ был следующим: у 126 (76,4 %) выявлена диффузная форма ФКБ МЖ. Кисты и диффузно-узловые формы ФКБ наиболее часто встречались у пациенток с железисто-фиброзными

полипами эндометрия ($n = 52$, 31,4 %), а также у пациенток с рецидивирующими формами гиперплазии эндометрия без атипии ($n = 27$, 16,5 %). Кроме того, высокая частота диффузной перестройки структуры МЖ в большинстве наблюдений (68 %) обуславливалась преобладанием гиперплазий железистого компонента. При железисто-фиброзных полипах наблюдалась одинаковая заинтересованность как железистого, так и фиброзного компонента стромы. Все пациентки получали различные варианты гормонотерапии, в том числе и антигонадотропины. Результаты наблюдений показали, что антагонисты гонадотропинов (Неместран) и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (Золадекс, Гозерелин) оказывают благоприятное воздействие при различных дисгормональных заболеваниях МЖ. У 14 пациенток с умеренно и не резко выраженной диффузной ФКБ наступило полное выздоровление, а у 13 наблюдаемых с выраженной ФКБ отмечена положительная динамика или длительная ремиссия процесса. Такие же результаты получены при лечении бусерелином кистозной болезни и/или простых небольших кист МЖ. Следует также отметить, что на фоне гормональной терапии и в процессе последующего наблюдения не было выявлено рецидивов узловой формы ФКБ ни у одной из пациенток ($n = 5$), которым до назначения гормональных препаратов была произведена секторальная резекция МЖ. Исчезновение болевого синдрома, а также улучшение структуры МЖ у большинства пациенток были отмечены через 3 мес.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)

История применения оральных контрацептивов не нова. Их с успехом применяют, начиная с середины XX века (50-е гг.). Механизм действия КОК связан с подавлением гонадотропной функции гипофиза через угнетение секреторной активности гипоталамуса, в результате чего тормозится овуляция, а синтез эстрогенов снижается почти в 2 раза [29].

Первым требованием, предъявляемым к этим препаратам, является низкая доза эстрогена (не более 0,035 мг этинилэстрадиола), вторым — высокая селективность гестагенов, третьим — наличие дополнительных профилактических эффектов.

Основные лечебные эффекты — антиэстрогенный, антиандрогенный, прогестагенный — с успехом используются в качестве патогенетической терапии диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. В США применение гормональных контрацептивов ежегодно предупреждает госпитализацию 20 000 женщин с этим заболеванием.

Адекватно подобранный препарат обеспечивает подавление стероидогенеза и овуляции, подавляет синтез андрогенов, рецепторов эстрогенов в эндометрии, выравнивает чрезмерные колебания циклических

гормонов [10]. Иногда в первые месяцы приема КОК 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 (например, Примолут-Нор 2,5 мг или медроксипрогестерон-ацетат (МПА) 5 мг в течение 21 дня).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л.М. Дигормональные гиперплазии молочных желез — особенности развития, дифференциальная диагностика. Радиол практика 2007;3:44—61.
2. Овсянникова Т.В. Дигормональная патология молочных желез — взгляд гинеколога. В кн.: Доброкачественные заболевания молочных желез. М.: Адамант Ъ, 2006;22—38.
3. Серов В.Н., Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез. Гинекологическая эндокринология. М., МЕДпресс., 2006;335—432.
4. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа. Гинекология, 2000; 2(5):13—6.
5. 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.
6. Радзинский В.Е., Ординц И.М. Комплексный подход к диагностике и лечению гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений. Маммология, 2005;1:12—16.
7. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейро-эндокринной патологией. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1993.
8. Габуния М.С., Капанадзе Н.М., Ибрагимов З.А., Жартовская О.И. Гиперпластические процессы в эндометрии и молочных железах в период перименопаузы. Рос вестн акуш гин 2007;6:20—5.
9. Сердюков И.Е. Опыт лечения мастопатии у женщин в менопаузе. Онкология 2008;10(4):431.
10. Балтия Д., Сребрый А. Консервативное лечение фиброзно-кистозной болезни молочной железы (мастопатии) <http://www.mastopatia.ru/profi.html>
11. Летагин В.П. Современные аспекты лечения заболеваний молочной железы. Материалы научно-практической конференции, М., 2004, с. 23—7.
12. Пушкарев С.В., Скуридина И.В., Ткачук О.А. Рак молочной железы. Сибмедииздат, 2003, 88 с.
13. Горин В.С., Емельянова О.В., Резниченко Е.В. Принципы лечения мастопатии. Сибирск мед журн 2008;83(8):9—14.
14. Мустафин И.К. Дигормональные болезни молочной железы. Леч врач 2009; 11:7—10.
15. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Лечение дисменореи у женщин раннего репродуктивного возраста. Cons Med 2007;6:3—6.
16. Хасанов Р.Ш., Гилязутдинов И.А. Мастопатия. Руководство для врачей. Казань: ЗАО «Новое знание», 2006.
17. Сутурина Л.В., Попова П.Н. Влияние бромкриптина и циклодинона на клинические симптомы и уровень пролактина у женщин с гиперпролактинемией репродуктивного возраста. Вopr гин акуш перинатол. 2010;9(2):41—9.
18. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Фиброзно-кистозная мастопатия: клиника, диагностика и лечение. Леч врач 2011;1.
19. Barrat J., Lignieres B. de, Marpeau L. et al. The in vivo effect of the local administration of progesterone on the mitotic activity of human ductal breast tissue. Results of a pilot study. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1990;19(3):269—74.
20. Formby B., Wiley T.S. Progesterone inhibits growth and induces apoptosis in breast cancer cells: inverse effects on Bcl-2 and p53. Ann Clin Lab Sci 1998;28(6):360—9.
21. Гуринов Ю.А. Гинекология подростков. Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2000.
22. Корженкова Г.П. Гормональные препараты локального действия в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы. Гинекология 2001;3—4:11—3.
23. Звучайный М.А., Воронцова А.В., Ханафиев Г.Х. Перспективы использования Прожестожеля для повышения приемлемости заместительной гормональной терапии у женщин с дефицитом половых стероидов. Рос вест акуш гин, 2004;2:58—61.
24. Коган И.Ю., Мусина Е.В. Местное применение микронизированного прогестерона у больных репродуктивного возраста с мастопатией. Акуш и гин 2012;2.
25. Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение прожестожеля при диффузных формах мастопатии. ОЖРС 2012;1.
26. Малыгина Т.В. Сравнительный опыт применения препаратов Бромкриптин, Агнукастон, Достинекс для лечения гиперпролактинемии и масталгии у женщин с сохраненной менструально-овариальной функцией. Вестн СамГу 2006;(4):215—9.
27. Летагин В.П., Высоцкая И.В. Лечение диффузной ФКБ. ОЖРС 2007;(1—2):47—9.
28. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998.
29. Чигин А.А. Контрацепция при диффузных доброкачественных заболеваниях молочных желез. Маммология 1997;1:3—8.