

## Гормональная терапия диффузной мастопатии

**И.В. Высоцкая<sup>1</sup>, В.П. Лetyагин<sup>2</sup>, Н.В. Левкина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

**Контакты:** Ирина Викторовна Высоцкая [vysotskaya.irina@mail.ru](mailto: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. Vysotskaya<sup>1</sup>, V.P. Letyagin<sup>2</sup>, N.V. Levkina<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>N.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, dysghormonal 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 эстрона. 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 мастодипсия, 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.