

Молочная железа как лакмусовая бумажка гинекологической патологии

На XXV Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» прозвучали доклады ведущих специалистов в области женского здоровья, материнства и детства, посвященные новейшим исследованиям, современным методам лечения, охране здоровья женщин и детей. Профессор кафедры онкологии Санкт-Петербургского государственного университета, кафедры акушерства и гинекологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Анна Эдуардовна ПРОТАСОВА подробно рассмотрела взаимосвязь между гинекологическими заболеваниями и заболеваниями молочной железы, представила современный алгоритм лечения доброкачественной дисплазии молочной железы.

В структуре заболеваний молочной железы на долю доброкачественных новообразований приходится 95%, на долю злокачественных – 3–5%. В современных отечественных исследованиях проблема доброкачественных заболеваний молочной железы изучается в фокусе пролиферативной патологии репродуктивной системы¹. Установлено, что среди заболеваний женской репродуктивной системы частота встречаемости доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ) составляет 70%. В свою очередь показатель гинекологической заболеваемости среди женщин с ДДМЖ превышает 100–115%. Это означает, что на каждую женщину с ДДМЖ приходится более одного гинекологического заболевания. ДДМЖ – группа заболеваний, характеризующихся широким

спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов. Как показывают исследования последних лет, в основе патогенеза ДДМЖ лежит хроническая гиперэстрогения. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, что, в частности, приводит к обтурации протоков и формированию кист. Прогестерон, напротив, противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности².

Решающая роль в развитии заболеваний молочной железы принадлежит прогестерон-дефицитным состояниям. Абсолютная и относительная гиперэстрогения, обусловленная дефицитом прогестерона,

приводит к пролиферации эпителия альвеол и протоков, усилению активности фибробластов и пролиферации соединительной ткани молочной железы³.

В отечественном исследовании БРЕСТ оценивали динамику регрессии симптомов фиброзно-кистозной мастопатии при использовании трансдермального геля микронизированного прогестерона (Прожестожель®) в непрерывном режиме в течение 3–6 месяцев. Показано, что при лечении Прожестожелем отпадает необходимость в дополнительном применении препаратов симптоматического действия. У пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией, масталгией/мастодинией на фоне лечения препаратом Прожестожель® отмечались снижение выраженности болевого синдрома, улучшение качества жизни и течения заболевания⁴.

¹ Адамян Л.В., Протасова А.Э., Степанян А.А., Алясова А.В. Доброкачественные заболевания молочной железы в фокусе пролиферативной патологии репродуктивной системы. Проблемы репродукции. 2024; 30 (3): 33–42.

² Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024.

³ Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2015; 11 (4): 58–70.

⁴ Протасова А.Э., Андреева Е.Н., Рожкова Н.И., Вандеева Е.Н. Динамика клинических симптомов фиброзно-кистозной мастопатии на фоне трансдермального геля микронизированного прогестерона: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования БРЕСТ. Акушерство и гинекология. 2018; 11: 138–144.

XXV Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум
«Мать и дитя»

По другим данным, применение препарата Прожестожель® способствует быстрому уменьшению боли в молочной железе. Так, в исследовании 85% пациенток с мастопатией с преобладанием железистого компонента и масталгией уже на вторые сутки отмечали уменьшение боли⁵.

Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что применение 1%-ного трансдермального микронизированного прогестерона не увеличивает риск развития рака молочной железы (РМЖ). В исследовании с участием 1150 женщин (период наблюдения – 12 лет) относительный риск развития РМЖ у женщин, получавших микронизированный прогестерон, был ниже популяционного⁶.

В клинической практике частой жалобой является циклическая масталгия. Следует отметить, что у женщин, страдающих циклической масталгией менее трех лет, риск развития РМЖ увеличен в 2,9 раза, а свыше этого срока – в 5,3 раза. Именно поэтому таким пациенткам обязательно назначают лечение⁷.

В российских клинических рекомендациях по лечению ДДМЖ (2024) для купирования симптомов циклической масталгии предусмотрено использование препаратов на основе микронизированного прогестерона².

Циклические или постоянные боли в молочной железе (мастодиния) могут быть следствием применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Мастодиния описана в качестве побочного эффекта КОК у 32% женщин⁸.

Мастодиния существенно снижает качество жизни женщин, получающих КОК. Значение для сохранения приверженности лечению КОК имеет своевременное купирование боли в молочной железе путем назначения гестагенов для наружного применения. Прожестожель® – препарат для местного лечения мастодинии с минимальным количеством редко возникающих побочных эффектов. Согласно результатам российского исследования, Прожестожель® купирует симптомы мастодинии в течение первых трех месяцев лечения у 54,4%, а к концу шестого месяца – у 91% женщин, применяющих КОК⁹.

Накопленные данные позволяют определить состояния, сопровождающиеся дефицитом прогестерона в молочной железе и требующие ее защиты. К ним относят гиперплазию эндометрия, эндометриоз, синдром предменструального напряжения, циклическую масталгию, нереализованную репродуктивную функцию (бесплодие, аборт, выкидыш в первом триместре), хронические воспалительные заболевания органов малого таза, нарушения менструального цикла. Кроме того, в профилактике заболеваний молочной железы нуждаются женщины с сопутствующими заболеваниями и состояниями, такими как сахарный диабет, ожирение, избыточная масса тела,

гиперпролактинемия, болезни щитовидной железы.

Как уже отмечалось, в популяции женщин наблюдается высокая частота сочетанных патологий – ДДМЖ и гинекологических заболеваний. По данным исследований, ДДМЖ диагностируется у 60–92% женщин с гиперпластическими процессами женских половых органов. У 97,8% женщин репродуктивного возраста с нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями выявляется патологическая перестройка молочной железы. У 64,5% женщин с нерегулярным менструальным циклом по типу олигоменореи наблюдаются доброкачественные заболевания молочной железы. Мастопатия обнаруживается у 90% женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. При синдроме поликистозных яичников (СПЯ) ДДМЖ регистрируется в пять раз чаще¹⁰. Интерес представляют результаты рандомизированного контролируемого сравнительного исследования эффективности вагинального микронизированного прогестерона и левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии. В исследовании участвовали женщины в возрасте 18–55 лет с нарушениями менструального цикла и гиперплазией эндометрия без атипии, подтвержденной ультразвуковым исследованием и биопсией.

⁵ Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение прожестожеля при диффузных формах мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012; 1: 57–60.

⁶ Plu-Bureau G., Lê M.G., Thalabard J.C. et al. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. Cancer Detect. Prev. 1999; 23 (4): 290–296.

⁷ Plu-Bureau G., Lê M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15 (6): 1229–1231.

⁸ Bitzer J. Oral contraceptives in adolescent women. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 27 (1): 77–89.

⁹ Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Корженкова Г.П. Наружное применение гестагенов для лечения масталгии, возникшей на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией. Проблемы репродукции. 2016; 22 (4): 86–94.

¹⁰ Abstracts of the 18th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. August 24–28, 2008. Chicago, Illinois, USA. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2008; 32 (3): 243–466.

Доказанными преимуществами микронизированного прогестерона, наносимого местно на ткань молочной железы, являются крайне низкий риск развития побочных эффектов (головная боль, нарушения менструального цикла), удобство применения, а также возможность сочетания с базовой терапией гинекологических заболеваний

Установлено, что регрессия гиперпластического процесса эндометрия достигнута в 95,8% случаев на фоне применения ЛНГ-ВМС и в 90,8% – при использовании микронизированного прогестерона. Исследователи пришли к выводу, что у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии вагинальный микронизированный прогестерон сопоставим по клинической эффективности с ЛНГ-ВМС¹¹.

Доказанными преимуществами микронизированного прогестерона, наносимого местно на ткань молочной железы, являются крайне низкий риск развития побочных эффектов (головная боль, нарушения менструального цикла), удобство применения, а также возможность сочетания с базовой терапией гинекологических заболеваний.

В многочисленных исследованиях показано, что эндометриоз связан с умеренным повышением риска возникновения пролиферативной и непролиферативной ДДМЖ. Связь между эндометриозом и пролиферативной ДДМЖ наиболее значима у женщин с бесплодием¹². Более того, в ряде исследований установлено, что эндометриоз способствует повышению риска развития РМЖ.

Как известно, нарушения менструального цикла представляют собой систематическое увеличение или уменьшение продолжительности цикла на ± 10 дней. Хроническая ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы приводит к росту числа женщин с прогестерон-дефицитными состояниями. В нашей стране частота нарушений менструального цикла с 1980 по 2015 г. увеличилась в 7,3 раза. Средний возраст женщин с подобными нарушениями – 29,8 года¹³.

У женщин с ановуляторными нарушениями менструального цикла отмечается высокий риск развития избыточных и/или атипичных пролиферативных изменений в ткани молочной железы, а впоследствии – повышение риска развития РМЖ.

В российском многоцентровом наблюдательном исследовании оценивали эффективность терапии микронизированным прогестероном для нормализации менструального цикла в рутинной клинической практике. В исследование было включено 776 женщин в возрасте 18–40 лет с нерегулярным менструальным циклом (продолжительностью менее 24 или более 38 дней) в течение не менее чем трех месяцев до включения в исследование. Лечение и наблюдение за пациентками осуществлялись в 76 лечебных учреждениях России. Пациенткам назначали микронизированный прогестерон (Утрожестан®) перорально 200–400 мг/сут в течение десяти дней с 17-го по 26-й день менструального цикла. На фоне применения препарата Утрожестан® у 98% пациенток восстановился

и сохранился нормальный менструальный цикл¹⁴.

Следует отметить, что СПЯ является наиболее распространенным гормональным нарушением у женщин репродуктивного возраста. Мастопатия при СПЯ развивается по двум направлениям: в результате нарушений овуляции, дефицита прогестерона, гиперэстрогении и вследствие развития инсулинорезистентности, стимуляции инсулиноподобных факторов роста. Эти процессы приводят к стимуляции клеточной пролиферации и формированию фиброзно-кистозной мастопатии. Полученные данные указывают на необходимость обязательного обследования молочной железы и своевременного назначения терапии ДДМЖ пациенткам с СПЯ. Женщины с ДДМЖ составляют особую группу диспансерного наблюдения, а их обследование и лечение должны быть направлены на снижение пролиферативных процессов, профилактику прогрессирования и рецидивирования заболеваний молочной железы и половых органов. Любая пациентка с патологией молочной железы, обратившаяся к акушеру-гинекологу с той или иной жалобой, должна быть полноценно обследована с целью исключения гинекологических заболеваний. Основные принципы профилактики ДДМЖ в практике акушера-гинеколога – как можно более раннее выявление данной патологии, этиопатогенетическое лечение молочной железы, профилактика абортов, правильное ведение беременности, родов и послеродового периода и, безусловно, рациональная индивидуализированная контрацепция¹.

¹¹ Gezer Ş., Köle E., Aksoy L. Vaginal micronized progesterone versus the levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of non-atypical endometrial hyperplasia: A randomized controlled trial. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2023; 161 (2): 661–666.

¹² Farland L.V., Tamimi R.M., Eliassen A.H. et al. A prospective study of endometriosis and risk of benign breast disease. Breast Cancer Res. Treat. 2016; 159 (3): 545–552.

¹³ Куксина К.А. Анализ заболеваемости женщин в России на основе статистических данных. СПб., 2016.

¹⁴ Манухин И.Б., Юрасова Е.А., Кулешов В.М. и др. Применение микронизированного прогестерона для нормализации менструального цикла в рутинной клинической практике: результаты Российского многоцентрового наблюдательного исследования. Проблемы репродукции. 2019; 25 (5): 60–68.