

# Терапия мастопатии и снижение риска рака молочной железы: есть ли связь?

*Рак молочной железы лидирует по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин. Методы консервативной терапии, которые могли бы снизить темпы роста заболеваемости раком молочной железы, обсуждались в рамках сателлитного симпозиума компании «Безен». Ведущие российские эксперты рассмотрели возможности патогенетического лечения доброкачественных заболеваний молочной железы, позволяющие предупредить или отсрочить рак молочной железы.*



Профессор, д.м.н.  
Л.А. Ашрафян

## Молекулярные механизмы раннего канцерогенеза и клинические аспекты профилактики рака молочной железы

Академик РАН, директор Института онкогинекологии и маммологии НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, профессор, д.м.н. Лев Андреевич АШРАФЯН отметил, что распространенность рака молочной железы (РМЖ) и смертность от него продолжают неуклонно расти. Ежегодно в нашей стране регистрируется более 70 тыс. новых случаев заболевания, а частота РМЖ с 2007 по 2017 г. увеличилась примерно на 43%<sup>1</sup>. С момента появления первой опухолевой клетки до диагностирования рака иногда проходят годы и даже десятилетия. На начальном этапе метаболи-

ческие и эпигенетические нарушения протекают незаметно. И только на следующей, видимой, ступени злокачественного процесса, когда опухоль приобретает устойчивый системный характер и достигает массы  $10^9$ – $10^{13}$  клеток, онколог приступает к лечению. На сегодняшний день терапевтическая тактика заключается прежде всего в хирургическом удалении всех видимых очагов опухоли и метастазов. Однако нетронутой остается скрытая часть метастатического процесса в виде дормантных метастазов и микрометастазов. Кроме того, в крови и лимфе продолжают циркулировать опухолевые клетки, в частности стволовые раковые клетки, которые могут стать источником метастатических поражений при РМЖ. Все это обуславливает высокий риск рецидива онкологических заболеваний и смертности таких пациентов.

Исследования значимости патогенетических факторов РМЖ показали, что с 35 лет в организме женщины начинают накапли-

ваться метаболические и эпигенетические нарушения. Согласно данным постмортальных исследований, у женщин 40–50 лет, причины смерти которых не были связаны с раком, РМЖ *in situ* был обнаружен в 39% случаев<sup>2</sup>. Хотя только у 1% женщин в этом возрасте РМЖ диагностируется клинически. Можно сказать, что с возрастом запускается программа молекулярно-генетических и клеточных изменений, лежащих в основе опухолевой трансформации и прогрессии. «Изменить природу нельзя, но можно отложить развитие онкологического процесса на неопределенное время. В этом и заключается суть профилактики рака», – пояснил академик Л.А. Ашрафян.

Формирование злокачественных изменений в молочной железе происходит на фоне патологических состояний, в частности высокой маммографической плотности. Она ассоциируется с увеличением риска пролиферативной мастопатии и предраковых изменений в ткани молочной железы,

<sup>1</sup> Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

<sup>2</sup> Black W.C., Welch H.G. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. № 17. P. 1237–1243.

## Сателлитный симпозиум компании «Безен»

а именно с эпителиально-мезенхимальным переходом (нарушением структуры/морфологии эпителиальной клетки), который играет важную роль в опухолевой прогрессии и метастазировании. Следует отметить, что эпителиально-мезенхимальный переход, как и другие эпигенетические нарушения, – обратимый процесс и на него можно повлиять медикаментозно.

Фундаментальное значение в возникновении РМЖ имеет изменение синтеза и метаболизма эстрогенов и прогестерона, поскольку молочная железа сохраняет высокую чувствительность к половым гормонам на протяжении всей жизни женщины.

Отмечается четкая закономерность между активностью метаболитов эстрогена и развитием опухолей в эстрогензависимых тканях. Особую роль в процессе канцерогенеза играют метаболиты эстрогена – 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1) и 16-альфа-гидроксиэстрон (16-альфа-ОНЕ1). И если 2-ОНЕ1 обладает антипролиферативным эффектом, то 16-альфа-ОНЕ1, наоборот, стимулирует гипертрофию

междольковой соединительной ткани, усиливает васкуляризацию, синтез ДНК и митотическую активность. Соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16-альфа-ОНЕ1 считается биомаркером развития патологической клеточной пролиферации в эстрогенчувствительных тканях. Результаты исследований доказали необходимость поддержания баланса между 2-ОНЕ1 и 16-альфа-ОНЕ1 так, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16-альфа-ОНЕ1 минимум в два раза. В противном случае повышается риск развития злокачественных опухолей женской репродуктивной системы (рака эндометрия, яичников, шейки матки, молочной железы). Надо отметить, что уровень экспрессии 16-альфа-ОНЕ1 увеличен у женщин с высоким индексом массы тела. С учетом взаимосвязи ожирения и канцерогенеза очевидна необходимость контроля массы тела для профилактики развития злокачественных новообразований.

Таким образом, увеличение активности агрессивных метаболитов эстрогена ведет к патологическим

изменениям в молочной железе (фиброзированию, гиперпролиферации и формированию кист). Для того чтобы нормализовать гормональный баланс в молочной железе и устранить гиперэстрогению, в клинической практике используют препараты прогестерона. Прогестерон активирует ферменты, обеспечивающие переход эстрадиола в менее активные формы, блокирует рецепторы эстрогенов, способствуя уменьшению боли в молочной железе, стимулирует выработку ферментов метаболизма эстрадиола, подавляя процессы пролиферации и фиброзирования. В частности, прогестерон в составе геля для наружного применения Прожестожель® уменьшает локальный уровень активных эстрогенов в ткани молочной железы, превращая активный эстрадиол в неактивный эстронсульфат<sup>3</sup>.

Проведено двойное слепое рандомизированное исследование интраоперационных биоптатов молочных желез женщин в пременопаузе, оперированных по поводу доброкачественных заболеваний молочных желез. Пациентки были разделены на три группы. В каждой группе в течение 11–13 дней до операции женщины наносили на молочные железы гель плацебо, гель прогестерона или гель эстрадиола. Нанесение трансдермального геля прогестерона повысило внутритканевую концентрацию прогестерона, что привело к снижению в 2,5 раза митотической активности по сравнению с плацебо и в 5,5 раза по сравнению с группой эстрадиола. Авторы пришли к выводу, что трансдермальный гель прогестерона уменьшает количество митозов в дольковом эпителии молочной железы<sup>4</sup>.

Увеличение активности агрессивных метаболитов эстрогена ведет к патологическим изменениям в молочной железе. Для того чтобы нормализовать гормональный баланс в молочной железе и устранить гиперэстрогению, в клинической практике используют препараты прогестерона. Прогестерон активирует ферменты, обеспечивающие переход эстрадиола в менее активные формы, блокирует рецепторы эстрогенов, способствуя уменьшению боли в молочной железе, стимулирует выработку ферментов метаболизма эстрадиола, подавляя процессы пролиферации и фиброзирования

<sup>3</sup> Корженкова Г.П. Диагностическое значение категорий BI-RADs в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016. Т. 12. № 4. С. 10–16.

<sup>4</sup> Barrat J, de Lignières B, 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. (Paris). 1990. Vol. 19. № 3. P. 269–274.

По данным наблюдений в реальной клинической практике, эффективность монотерапии Прожестожелем подтверждается уменьшением маммографической плотности у пациенток разного возраста<sup>5</sup>. Эффективность патогенетической монотерапии мастопатии была показана в многоцентровом отечественном исследовании с участием

116 специалистов и 1044 женщин с диагнозом диффузной мастопатии из всех регионов России<sup>6</sup>. Все пациентки получали лечение трансдермальным гелем микронизированного прогестерона (препаратом Прожестожель®) в течение трех – шести месяцев. На фоне лечения у пациенток снижались маммографическая плотность и выраженность болевого

синдрома, а также улучшилось качество жизни.

В заключение академик Л.А. Ашрафян еще раз подчеркнул, что ввиду длительности процессов канцерогенеза своевременное назначение эффективных и безопасных препаратов с мультитаргетной противоопухолевой активностью позволит отсрочить или не допустить переход процесса в клиническую фазу.



Профессор, д.м.н.  
А.Э. Протасова

### Алгоритм выбора консервативного лечения мастопатии в свете задачи снижения заболеваемости раком молочной железы

ественных заболеваний молочной железы.

На сегодняшний день доказано, что доброкачественная дисплазия молочной железы – такой же фактор риска РМЖ, как и женский пол, возраст, семейная история РМЖ, раннее менархе или поздняя менопауза, поздний возраст первых родов, повышенная маммографическая плотность и генетические мутации гена BRCA 1/2. Однако следует отметить, что группа доброкачественных заболеваний молочной железы отличается гетерогенностью по клиническим признакам, характеристикам преобладания кистозного или фиброзного компонента, степени пролиферации. И если при непролиферативной форме относительный риск развития диспластических заболеваний молочной железы составляет 1,70, то при пролиферативной с атипией – уже 3,93<sup>7</sup>.

Предклиническая фаза роста опухоли протекает на фоне доброкачественных изменений молочной железы – фиброзно-кистозной мастопатии, при ко-

торой меняется количественное соотношение железистой, жировой и соединительной тканей, развиваются пролиферативные и регрессивные изменения тканей молочной железы. Данная патология часто встречается у женщин разных возрастов, и определить ее точную распространенность в популяции сложно. Именно на этом этапе изменения обратимы, а потому лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы сегодня считается одним из методов, позволяющих предупредить развитие РМЖ<sup>8</sup>.

Среди значимых факторов риска РМЖ можно выделить факторы, на которые можно повлиять медикаментозно: репродуктивные/эндокринные факторы (дисбаланс эстрогенов и прогестерона в ткани молочной железы) и факторы, связанные с патологией ткани молочной железы (избыточная патологическая клеточная пролиферация и повышенная маммографическая плотность). Дисбаланс эстрогенов и прогестерона в ткани молочной железы – одно из главных звеньев

**П**рофессор кафедры онкологии СПбГУ, кафедры акушерства и гинекологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, д.м.н. Анна Эдуардовна ПРОТАСОВА рассмотрела вопросы консервативного лечения мастопатии с целью профилактики развития РМЖ.

Проблема пролиферативных заболеваний молочной железы актуальна для большинства стран мира, поскольку ежегодный прирост заболеваемости РМЖ в группе 19–39 лет составляет 34%. В этой связи особое внимание необходимо обращать на профилактику РМЖ, своевременную диагностику и терапию доброка-

<sup>5</sup> Беспалов В.Г., Негусторов Ю.Ф. Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2017. Т. 13. № 2. С. 33–41.

<sup>6</sup> 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. С. 137–144.

<sup>7</sup> Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis // Breast Cancer Res. Treat. 2015. Vol. 149. № 3. P. 569–575.

<sup>8</sup> Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Андреева Е.Н. Мастопатии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

## Сателлитный симпозиум компании «Безен»

патогенеза мастопатии и фактор риска РМЖ. Известно, что эстрадиол усиливает синтез ДНК, митотическую активность, стимулирует гипертрофию междольковой соединительной ткани, что приводит к избыточной пролиферации эпителия и соединительной ткани, нарушению дренажа млечных протоков и образованию кист. Кроме того, он усиливает васкуляризацию и отек тканей молочной железы. Клинически повышение уровня эстрадиола может проявляться масталгией различной интенсивности. Прогестерон блокирует рецепторы эстрогенов, активирует ферменты, обеспечивающие переход эстрадиола в менее активные формы, индуцирует апоптоз. Он также подавляет пролиферацию, уменьшает кистообразование и фиброзирование, снижает проницаемость капилляров, устраняет отек и болевой синдром при мастодии, менструальном дисфорическом расстройстве и др. Именно дефицит прогестерона создает условия для неконтролируемой пролиферации в ткани молочной железы и развития фиброзно-кистозной мастопатии, что на фоне врожденных или приобретенных генетических повреждений может привести

к РМЖ. Таким образом, решающая роль в развитии заболевания молочной железы принадлежит прогестерондефицитным состояниям<sup>9</sup>. Восстановление физиологического соотношения прогестерона и эстрадиола может быть значимым аспектом с точки зрения снижения риска развития опухоли молочной железы.

Приказ Минздрава России № 572н от 1 ноября 2012 г. регламентирует порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология». В соответствии с ним женщины с выявленными кистозными и узловыми изменениями молочных желез направляются в онкологический диспансер для верификации диагноза. После исключения злокачественных новообразований они переходят под диспансерное наблюдение акушера-гинеколога. Он должен диагностировать доброкачественные диффузные изменения молочной железы и рекомендовать лечение с учетом сопутствующей гинекологической патологии, направленное на снижение риска развития атипической избыточной пролиферации, а также улучшение показателей маммографической плотности.

К сожалению, в клинической практике нередко случаи необоснованного назначения пациенткам с фиброзно-кистозной мастопатией препаратов, не обладающих патогенетической значимостью и неэффективных даже для симптоматической терапии. При выборе препарата важно уточнить показания для его применения, зафиксированные в официальной инструкции, с которой можно ознакомиться на сайте Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru), а также ожидаемые эффекты лечения, в том числе влияние на факторы риска развития РМЖ.

Подводя итог выступлению, профессор А.Э. Протасова еще раз напомнила, что канцерогенез имеет длительную доклиническую стадию. На ней еще можно замедлить злокачественный процесс с помощью патогенетического лечения препаратами с доказанной клинической эффективностью. Устранение гормонального дисбаланса между эстрогенами и прогестероном способствует подавлению гиперпролиферации эпителия, приводит к регрессии кист в ткани молочной железы, уменьшает маммографическую плотность и снижает риск развития РМЖ.

### Дискутабельные вопросы лечения мастопатии с позиции онколога

По словам профессора кафедры онкологии и паллиативной медицины РМАНПО, д.м.н. Ирины Владимировны КОЛЯДИНОЙ, проблемы доброкачественной патологии молочной железы актуальны во всем мире. Например, в США, как и в нашей стране, 70–90% женщин в возрасте 40–50 лет имеют признаки фиброзно-кистозной болезни. По мнению специалистов, риск возникновения

рака существенно возрастает при пролиферативной форме фиброзно-кистозной болезни, особенно при атипической гиперплазии. Поэтому понимание доброкачественных заболеваний молочной железы крайне важно для дифференциации изменений, связанных с высоким риском развития РМЖ<sup>10</sup>.

Ранее считалось, что мастопатия не требует внимания клиницистов, а для ее лечения достаточно



Профессор, д.м.н.  
И.В. Колядина

<sup>9</sup> Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Т. 11. № 4. С. 58–70.

<sup>10</sup> Santen R.I. Benign breast disease in women // [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278994](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278994).

назначения симптоматических средств. Новые данные о процессах канцерогенеза позволили сделать вывод, что между мастопатией и РМЖ существует тесная патогенетическая взаимосвязь, обусловленная комплексом общих молекулярных процессов и сигнальных механизмов. Сегодня при мастопатии рекомендуются препараты патогенетического действия, воздействующие на эпигенетические факторы риска РМЖ<sup>11</sup>.

В последние годы проведен ряд исследований, посвященных изучению влияния доброкачественных заболеваний молочных желез на дальнейшее развитие РМЖ. В одном из них участвовали 13 485 пациенток с гистологически доказанной доброкачественной патологией молочной железы. При медиане наблюдения 15 лет РМЖ развился у 1273 (9,4%) женщин. При этом медиана времени до развития инвазивного РМЖ зависела от характера пролиферации и степени атипичности эпителия молочной железы. Так, у пациенток без пролиферации медиана составила 11,2 года, с пролиферацией без атипичности – 10,9 года, а с атипичной гиперплазией – 8,8 года. Исследователи пришли к выводу, что доброкачественная патология – значимый фактор риска развития РМЖ. При атипичной гиперплазии ежегодный риск составляет 1%, при пролиферации без атипичности – 0,5%. К наиболее важным прогностическим факторам риска РМЖ у женщин с мастопатией относятся возраст на момент биопсии доброкачественного образования и маммографическая плотность молочной железы. Если доброкачественные образования выявлялись у женщин до 45 лет, то впоследствии диагностируемый

РМЖ протекал агрессивнее, чем у женщин более старшего возраста. Поражение регионарных лимфоузлов чаще отмечалось у пациенток с высоким содержанием железистой ткани в момент обнаружения доброкачественной патологии по сравнению с пациентками, у которых на момент биопсии была жировая инволюция ткани молочной железы (36 против 20%,  $p < 0,001$ )<sup>12</sup>.

Профессор И.В. Колядина подробно охарактеризовала главные проявления фиброзно-кистозной болезни, с которыми женщины обращаются к онкологу: боль (иногда в сочетании с нагрубанием и отеком молочной железы), выделения из сосков (самостоятельные или при надавливании), узловые образования.

Боль в молочной железе чаще возникает во второй фазе менструального цикла, может иррадиировать в подмышечную область, плечо и лопатку. В основе формирования болевого синдрома при фиброзно-кистозной болезни и дисгормональной масталгии лежит недостаток прогестерона (абсолютный или относительный).

Выделения из сосков, по данным исследований, хотя бы раз в жизни отмечали 50–80% женщин. Патологическими считаются выделения, которые возникают через три года после состоявшейся беременности, независимо от ее исхода, или в любом возрасте у небеременных женщин. Выделения могут быть вызваны гиперпролактинемией, стрессом, ятрогенными причинами (приемом ряда лекарственных препаратов), внутрипротоковыми новообразованиями (внутрипротоковой папилломой, внутрипротоковым раком, раком Педжета), патологией протоков молочной железы (стриктурами,

кальцинатами, посттравматическими деформациями протоков)<sup>13</sup>. Возможными причинами выделений коричневого и зеленого цветов могут быть фиброзно-кистозная болезнь, кисты молочных желез, эктазия протоков. Гнойные и мутные выделения свидетельствуют о воспалительных, а творожистые – о грибковых заболеваниях. Кровянистые выделения встречаются у пациенток с внутрипротоковыми патологиями, внутрипротоковой папилломой, внутрипротоковым раком, раком Педжета и т.д. Нужно отметить, что риск выявления злокачественного новообразования у женщин с выделениями из сосков увеличивается с возрастом: от 3% в группе моложе 40 лет до 32% у женщин старше 60 лет<sup>10</sup>. Таким образом, при жалобах женщин старшего возраста на выделения из сосков необходимо провести тщательное дообследование молочных желез.

Еще одна частая патология, с которой приходят на прием к онкологу, – кисты молочных желез, причем в 48% случаев они выявляются в обеих железах. Мастопатия с кистозным компонентом – наиболее частый симптом дисгормональных изменений в молочной железе, который затрагивает около 50% женщин в возрасте 35–50 лет. Кроме того, кисты чаще обнаруживаются у женщин в перименопаузе, а в постменопаузе появление кист значимо ассоциируется с заместительной гормональной терапией.

Кисты бывают двух видов: простые и сложные. Простая киста встречается в 80–85% случаев, содержит только жидкость и с 99%-ной вероятностью имеет доброкачественную природу. Кисты этого вида могут самостоятельно регрессировать, не тре-

<sup>11</sup> Методические рекомендации по профилактике рака молочной железы. М., 2018.

<sup>12</sup> Visscher D.W., Frost M.H., Hartmann L.C. et al. Clinicopathologic features of breast cancers that develop in women with previous benign breast disease // *Cancer*. 2016. Vol. 122. № 3. P. 378–385.

<sup>13</sup> Callahan T.L., Caughey A.B. Blueprints obstetrics and gynecology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013.

## Сателлитный симпозиум компании «Безен»

буют core-биопсии и хирургического удаления. Сложная киста (встречается с частотой 15–20%) содержит не только жидкость, но и тканевые (солидные) элементы. В 35–40% случаев она носит злокачественный характер. К типичным ультразвуковым признакам сложной кисты относятся утолщение и кальцинация стенок, внутрикистозный солидный компонент, кровоток в кисте. Заподозрить сложную кисту можно при кровянистой жидкости/примеси крови, тканевых элементах/взвеси в аспирате и отсутствии жидкости при аспирации. Сложные кисты требуют гистологической верификации и в случае атипичии – хирургического лечения<sup>14</sup>. Фиброаденома молочной железы – распространенная причина обращения женщин к онкологам, которые почему-то относятся к фиброаденомам достаточно настороженно. Однако они малигнизируются крайне редко (в 0,01% случаев). Оперативное вмешательство выполняется при быстром росте и крупных размерах опухоли, дискомфорте от нее или желании больной. Настороженность врача оправдана при сложных фиброаденомах (встречаются в 15% случаев). Они имеют дополнительный компонент: кисты, фокусы атипичической гиперплазии, кальцинаты, папиллярные изменения. К сложным фиброаденомам относят также фиброаденомы, выявленные у женщин с BRCA-мутацией и отягощенным по РМЖ семейным анамнезом. В подобных случаях необходимо верифицировать диагноз (с помощью биопсии) и выполнить хирургическое удаление. В пристальном наблюдении нуждаются пациентки с внутривис-

токовыми папилломами, которые проявляются кровянистыми выделениями, жжением в области соска или дискомфортом. На долю этой патологии приходится 4,5% всех доброкачественных новообразований молочной железы. Диагностика внутривискозных папиллом проводится с помощью маммографии, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии, дуктографии и биопсии. Папилломы – факультативный предрак, поэтому все внутривискозные папилломы подлежат верификации и хирургическому удалению. Особое внимание следует уделить женщинам старше 54 лет при размере папилломы более 1 см – в этой ситуации риск рака в четыре раза выше, чем в других случаях<sup>15</sup>. Безусловно, фиброзно-кистозная болезнь – хроническое заболевание, которое требует консервативной терапии. Как показал опрос российских онкологов, они чаще всего назначают Прожестожель®, Мастодинон и Индинол, которые включены в реестр лекарственных средств России как препараты для лечения фиброзно-кистозной болезни и мастопатии. Но если Мастодинон и Индинол предназначены для применения в комплексе с другими средствами, то Прожестожель® используется как патогенетическое средство в режиме монотерапии. Прожестожель® – гель, содержащий натуральный прогестерон в дозе 1 г прогестерона на 100 г геля. Накожные аппликации позволяют повысить концентрацию натурального прогестерона в тканях молочной железы, что приводит к коррекции дисбаланса между эстроге-

нами и прогестероном на уровне молочной железы. Восстановление физиологического соотношения «прогестерон – эстрадиол» в свою очередь способствует снижению неконтролируемой пролиферации – фактора риска РМЖ. Однако у некоторых врачей при назначении препаратов прогестерона возникают опасения в отношении безопасности его применения.

«Последние данные свидетельствуют о том, что микронизированный прогестерон отличается хорошим профилем безопасности. Его формула полностью соответствует формуле эндогенного гормона, что гарантирует идентичность фармакологических эффектов и влияния на организм. Микронизация (измельчение) и заключение в жировую оболочку (липосферу) обеспечивают более полное и быстрое растворение и всасывание вещества», – отметила профессор И.В. Колядина.

В рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (2017) подчеркивается, что микронизированный прогестерон – безопасный и эффективный метод заместительной комбинированной менопаузальной гормонотерапии, которая не повышает риск развития РМЖ. Рекомендации основаны на результатах крупных рандомизированных исследований (KEEPs, ELITE, DANISH OSTEOPOROSIS), которые продемонстрировали, что при длительной заместительной гормональной терапии микронизированным прогестероном (на протяжении четырех – десяти лет) не увеличивается риск развития РМЖ и других видов злокачественных опухолей<sup>16</sup>.

<sup>14</sup> Berg W.A., Sechtin A.G., Marques H., Zhang Z. Cystic breast masses and the ACRIN 6666 experience // Radiol. Clin. North Am. 2010. Vol. 48. № 5. P. 931–987.

<sup>15</sup> Intraductal papillomas of the breast / American Cancer Society // [www.cancer.org/cancer/breast-cancer/non-cancerous-breast-conditions/intraductal-papillomas.html](http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/non-cancerous-breast-conditions/intraductal-papillomas.html).

<sup>16</sup> Cobin R.H., Goodman N.F. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause-2017 update // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23. № 7. P. 869–880.

В лечении фиброзно-кистозной болезни используют трансдермальную форму прогестерона. Всасывание прогестерона через кожные покровы при таком применении составляет около 10%, что клинически значимо и позволяет обеспечить высокую концентрацию препарата в тканях молочной железы. По данным исследования, трансдермальный гель прогестерона тоже не повышает риск РМЖ. За 12 лет наблюдения за 1150 пациентками, среди которых 669 получали трансдермальный прогестерон (Прожестожель®), частота развития рака не увеличилась<sup>17</sup>. Клиническая эффективность трансдермального введения прогестерона доказана в многочисленных исследованиях. В частности, было показано исчезновение симптомов фиброзно-кистозной болезни у 82–97% женщин при трансдермальном введении прогестерона через три месяца непрерывного лечения<sup>18</sup>. В России проведено крупное многоцентровое исследование по оценке эффективности трансдермального применения микронизированного прогестерона у 798 женщин с фиброзно-кистозной болезнью. Пациентки получали монотерапию препаратом Прожестожель® 1% местно на область молочных желез в течение шести месяцев. Анализ эффективности проводился клинически (оценка выраженности боли в баллах) и инструментально (динамика узловых, диффузных и кистозных изменений в молочных железах по данным ультразвукового исследования и маммографии). После шести месяцев применения препарата Прожестожель® интенсивность

боли в молочных железах снизилась с 5,7 до 1,0 балла по визуальной аналоговой шкале ( $p = 0,01$ ). Частота выявления диффузных изменений уменьшилась на 44,3%, узловых проявлений – на 60,4%, кистозных образований диаметром  $\geq 10$  мм – на 61,8%, кистозных образований диаметром  $< 10$  мм – на 44,3%. У пациенток

существенно повысились показатели физического и эмоционального качества жизни<sup>19</sup>.

Завершая выступление, профессор И.В. Колядина подчеркнула значимость патогенетической терапии с доказанной эффективностью и безопасностью в лечении женщин с фиброзно-кистозной мастопатией.

### Заключение

Среди лекарственных средств, назначаемых при фиброзно-кистозной мастопатии, особый интерес представляют препараты патогенетического действия, в частности содержащие микронизированный прогестерон. В ходе симпозиума положительные эффекты этой группы лекарственных средств были рассмотрены на примере трансдермального геля Прожестожель®.

Препарат содержит микронизированный биоидентичный прогестерон (на 100 г геля 1 г прогестерона). Гель наносится на поверхность молочных желез за исключением ареолы и соска один-два раза ежедневно или с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение трех месяцев/циклов. При трансдермальном способе применения Прожестожель® достигает ткани молочных желез, не разрушаясь в печени и не оказывая неблагоприятных системных эффектов на организм.

Механизм действия препарата Прожестожель® основан на повышении концентрации прогестерона в тканях молочной железы. Прогестерон снижает экспрессию рецепторов эстрогенов в тканях молочной железы, а также умень-

шает локальный уровень активных эстрогенов посредством стимуляции продукции ферментов, окисляющих эстрадиол в менее активный эстрон и затем, связывая последний, превращающих его в неактивный эстрона сульфат. Таким образом, прогестерон ограничивает пролиферативное действие эстрогенов на ткани молочной железы. Кроме того, прогестерон обладает небольшим натрийдиуретическим эффектом за счет угнетения канальцевой реабсорбции и увеличения клеточной фильтрации, тем самым предотвращая задержку жидкости при секреторных преобразованиях железистого компонента молочных желез и, как следствие, развитие болевого синдрома. Можно сделать вывод, что терапия Прожестожелем позволяет скорректировать дисбаланс между эстрогенами и прогестероном на уровне молочной железы. Результаты исследований показали эффективность препарата Прожестожель® при различных формах мастопатии. На фоне лечения трансдермальным гелем наблюдалось стойкое положительное действие в виде исчезновения болей и уменьшения маммографической плотности в молочных железах. ☺

<sup>17</sup> *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. Vol. 23. № 4. P. 290–296.

<sup>18</sup> *Высоцкая И.В., Летьягин В.П., Левкина Н.В.* Гормональная терапия диффузной мастопатии // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2014. № 3. С. 53–57.

<sup>19</sup> *Андреева Е.Н., Рожкова Н.И.* Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброзно-кистозной мастопатии. Результаты российского исследования // *Акушерство и гинекология.* 2016. № 12. С. 131–136.



# ПРОЖЕСТОЖЕЛЬ®

трансдермальный микронизированный 1% прогестерон

## Патогенетическое лечение мастодинии и фиброзно-кистозной мастопатии

- Повышает концентрацию прогестерона в тканях молочной железы, не оказывая системного действия<sup>1</sup>
- Блокирует рецепторы эстрогенов и пролактина в ткани молочной железы<sup>1</sup>
- Ограничивает пролиферативное действие эстрогенов на ткани молочной железы<sup>1</sup>
- Уменьшает степень отёка тканей молочной железы<sup>1</sup>
- Может назначаться при мастодинии, связанной с приёмом пероральных контрацептивов, пубертатным периодом, предменструальным синдромом<sup>1</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Прожестожель.



**BESINS**  
HEALTHCARE  
Innovating for Well-being

ООО «Безен Хелскеа РУС».  
Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13.  
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. [www.безен.рф](http://www.безен.рф)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ