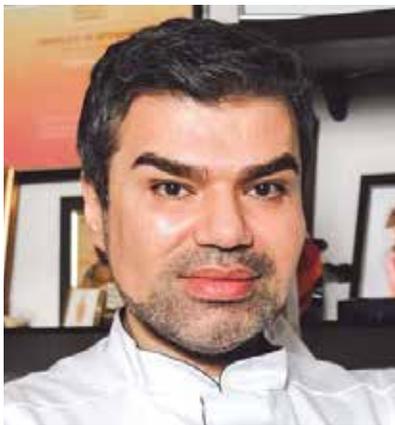




# Прогестероновая защита молочной железы

Прогестерон оказывает ряд физиологических эффектов в организме, является важным регулятором работы репродуктивных и нерепродуктивных тканей. Возможностям применения Прогестожеля для топической коррекции прогестерон-дефицитных состояний, лечения фиброзно-кистозной мастопатии, масталгии и способам профилактики онкологических заболеваний молочной железы был посвящен симпозиум компании Besins Healthcare RUS «Прогестероновая защита молочной железы», состоявшийся 11 декабря 2020 г. в рамках VII междисциплинарного форума «Медицина молочной железы».



Профессор, д.м.н.  
М.Р. Оразов

Как отметил Мекан Рахимбердыевич ОРАЗОВ, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, прогестерон считается серым кардиналом стероидогенеза<sup>1</sup>. Его геномные и негеномные эффекты прежде всего реализуются через рецепторы. В основном прогестерон связывается с прогестероновыми рецепторами, расположенными в органах-мишенях.

Установлено, что прогестерон оказывает антипролиферативное и протонкогенное воздействие на эндометрий и молочную железу<sup>1</sup>. Его метаболические эффекты заключаются в регуляции температуры тела, стимуляции дыхания, снижении уровня аминокислот в плазме, повышении концентрации глюкагона и снижении гипогликемизирующего действия инсулина, увеличении вы-

## Клинические портреты пациенток с дефицитом прогестерона

ведения кальция и фосфора, блокировании активности альдостерона в дистальном канальце нефрона<sup>2</sup>. Он также обладает нейропротективными свойствами. Через метаболит аллопрегненолона прогестерон вызывает морфологические изменения в центральной и периферической нервной системе, за счет чего обеспечиваются не только антидепрессивный, противосудорожный и седативный эффекты, но и выживание нейронов в условиях нейродегенеративных заболеваний<sup>1</sup>. Прогестерон обеспечивает антиоксидантную защиту, снижая выход свободных радикалов во внемитохондриальную среду, повышая эффективность электронного транспорта в митохондриях и уровень митохондриального глутатиона. Кроме того, он стимулирует остеогенез посредством активации остеобластов, опосредованной P4-рецепторами<sup>1</sup>.

Снижению уровня прогестерона способствуют стрессы, дисфункция щитовидной железы, голодание/потеря веса, чрезмерные физические нагрузки, ожирение, синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемия. Недостаточность секреции прогестерона и неадекватная реакция эндометрия на его действие связаны с дисфункцией лютеиновой фазы<sup>3</sup>. Гипопрогестероновая форма недостаточности лютеиновой фазы – нарушение функциональной

активности желтого тела, характеризующееся снижением выработки прогестерона и укорочением лютеиновой фазы менструального цикла, что сопровождается снижением секреторной активности маточных желез с нарушением рецептивности эндометрия. При гипоестрогеновой форме недостаточности лютеиновой фазы отмечается неполноценная продукция прогестерона и обусловленная им трансформация эндометрия, а также, по механизму обратной связи, высокий уровень лютеинизирующего гормона.

Дефицит прогестерона напрямую связан и с реализацией гиперпролиферативных процессов в молочной железе. Развитие доброкачественной дисплазии молочной железы обусловлено гиперэстрогенией на фоне абсолютной или относительной недостаточности прогестерона. Первый эстрогензависимый путь пролиферации маммарной жировой ткани на фоне дефицита прогестерона обеспечивается прямой эстрогеновой стимуляцией в виде дифференцировки и развития эпителия протоков молочной железы. Эстрогены усиливают синтез ДНК и митотическую активность клеток. Второй – связан с опосредованной стимуляцией за счет повышения экспрессии полипептидных факторов роста, действующих на эпителий молочной железы в качестве ауто- и паракрин-

<sup>1</sup> Cable J.K., Grider M.H. Physiology, Progesterone. StatePearls Publishing, 2020.

<sup>2</sup> Piasecka D., Sktadanowski A.C., Kordek R. et al. Aspects of progesterone receptor (PR) activity regulation – impact on breast cancer progression // Postepy Biochem. 2015. Vol. 61. № 2. P. 198–206.

<sup>3</sup> Mesen T.B., Young S.L. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2015. Vol. 42. № 1. P. 135–151.



## Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

ных стимуляторов пролиферации, а также эпидермального фактора роста и др.

Третий – обусловлен эффектом отрицательной обратной связи, при котором эстрогены нивелируют влияние некоторых факторов, обладающих высокой антипролиферативной активностью, например трансформирующего фактора роста  $\beta$ , что сопровождается стимуляцией митотической активности<sup>4</sup>.

Дефицит прогестерона на фоне гиперэстрогении ассоциирован с развитием не только пролиферативных процессов в молочной железе, но и целого спектра гинекологических заболеваний, в том числе синдрома поликистозных яичников и бесплодия, что требует проведения диагностики ановуляторной дисфункции. Цикл считается ановуляторным при снижении уровня прогестерона менее 3 нг/мл. О наличии хронической ановуляторной дисфункции свидетельствует отсутствие овуляции в двух из трех циклов.

Для того чтобы более детально рассмотреть алгоритмы ведения пациенток с дефицитом прогестерона, профессор М.Р. Оразов привел три клинических случая.

*Клинический случай 1.* Пациентка Х., 32 года, с нормальным индексом массы тела.

Жалобы: в течение последних двух месяцев беспорядочные кровяные выделения, задержка менструации на две недели, постоянные боли в молочной железе в течение последних шести месяцев.

Из анамнеза: менархе с 12 лет, без особенностей. Менструации регулярные, безболезненные, с интервалом 28 дней по четыре-пять дней, необильные. Половая жизнь с 17 лет, регулярная. Состоит в браке. Первичное бесплодие на фоне эндокринных нарушений. Две неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения. Страдает гиперпролактинемией, недостаточностью лютеиновой фазы, воспалительными заболеваниями органов малого таза, инфицирована

вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16-го типа. Имеет также диагноз «хронический холецистит».

Трансвагинальная сонография: эхографически величина эндометрия – 18 мм, структура неоднородная.

Ультразвуковое исследование молочной железы: признаки фиброзно-кистозной болезни.

Гистероскопия: поверхность эндометрия неровная с папилломатозными разрастаниями, резко выраженным сосудистым рисунком.

Морфологически верифицированный диагноз – атипичная гиперплазия эндометрия.

Диагноз, установленный согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра, – женское бесплодие (№ 97), женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (№ 97.0), атипичная гиперплазия эндометрия (аденоматозная гиперплазия эндометрия) (№ 85.1), доброкачественная дисплазия молочной железы (№ 60), мастодиния (№ 64.4). Носительство ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска (генотип 16).

Лечение: агонист гонадотропин-рилизинг гормона в течение трех – шести месяцев и локальная терапия гелем микронизированного прогестерона.

По словам профессора М.Р. Оразова, использование локальной терапии микронизированным прогестероном патогенетически оправданно, поскольку гиперпластические процессы в молочной железе развиваются под влиянием гиперэстрогении на фоне дефицита прогестерона. При трансдермальном применении препарата Прожестожель® наблюдается ингибирование пролиферативных процессов в ткани молочной железы за счет снижения экспрессии рецепторов эстрогена и уменьшения локального уровня активных эстрогенов посредством стимуляции продукции ферментов (17- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы и эстрон-сульфотрансферазы), окисляющих эстрадиол в менее активный эстрон.

Гель Прожестожель® применяется в дозе 2,5 мг (0,025 г прогестерона) для аппликации на кожу молочной железы один-два раза в сутки ежедневно или во второй фазе (с 16-го по 25-й день) менструального цикла. Курс лечения – до трех циклов, после чего может быть принято решение о повторении курса терапии.

*Клинический случай 2.* Пациентка С., 38 лет, с индексом массы тела 32,8 кг/м<sup>2</sup>.

Жалобы: циклические кровяные выделения на фоне задержки менструации в течение трех месяцев, постоянные боли в молочной железе в течение последних двух месяцев.

Из анамнеза: менархе с 15 лет. Менструальный цикл нерегулярный, безболезненный, с интервалом более 35 дней по три-четыре дня. Половая жизнь с 19 лет, нерегулярная. Беременностей не было.

Объективно клинические маркеры инсулинорезистентности в виде черного акантоза (гиперпигментация в области шеи и паховых складок), синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемия, ожирение, гипотиреоз (компенсирован приемом L-тироксина), жировой гепатоз печени, хронический холецистит.

Трансвагинальная сонография: признаки поликистозных яичников, объем яичников – 14,7 и 12,9 мм, эхографически величина эндометрия – 24 мм.

Гистероскопия: признаки диффузной гиперплазии эндометрия.

Морфологический диагноз – неатипичная гиперплазия эндометрия.

Диагноз, установленный согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра, – железистая гиперплазия эндометрия (неатипичная гиперплазия эндометрия) (№ 85.0), синдром поликистозных яичников: гирсутизм, гиперандрогения, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников (№ E28.2), ожирение (№ E.66), доброкачественная дисплазия молочной железы (№ 60), мастодиния (№ 64.4).

<sup>4</sup> Рожкова Н.И., Сотников А.А., Сотникова Л.С. и др. Доброкачественная дисплазия молочной железы: современные представления. М.: StatusPraesens, 2019.

VII междисциплинарный форум  
«Медицина молочной железы»

Согласно результатам последних исследований, у пациенток, в том числе страдающих синдромом поликистозных яичников, необходимо оценивать композиционный состав тела. Повышение индекса массы тела и снижение мышечной массы ассоциируются с увеличением риска развития доброкачественной дисплазии молочной железы. Так, по данным G.D. Naimo и соавт. (2020 г.), ожирение характеризуется гипертрофией адипоцитов, которые выделяют высокие уровни эстрогенов из-за повышенной активности ароматазы и низких концентраций адипонектина. Вследствие низких уровней адипонектина активируются различные внутриклеточные сигнальные пути, способствующие росту опухоли молочной железы<sup>5</sup>.

На основании действующих клинических рекомендаций проводится ультразвуковая диагностика поликистозной трансформации яичников, диагностика овуляторной дисфункции с целью верификации дефицита прогестерона, а также диагностика метаболического синдрома и гиперандрогении.

Целями терапии при гиперпластических процессах эндометрия являются контроль симптомов, регресс гиперплазии, профилактика рецидивов и прогрессирования в рак эндометрия. Патогенетически обоснованным считается непрерывный прием прогестагенов. Пациенткам с неатипической гиперплазией эндометрия, планирующим беременность, показан циклический прием прогестагенов во второй фазе менструального цикла. Терапию микронизированным прогестероном (препаратом Утрожестан®), направленную на коррекцию недостаточности лютеиновой фазы, часто встречающуюся при простой неатипической гиперплазии эндометрия, назначают во второй фазе цикла в дозе 200–400 мг перорально в течение 10 дней. Курс лечения составляет не менее трех – шести месяцев. Согласно национальному руководству 2017 г., шестимесячный курс лечения

микронизированным прогестероном в дозе 200–400 мг/сут приводит к регрессу гиперплазии эндометрия без атипии в 65–75% наблюдений.

К преимуществам применения микронизированного прогестерона следует отнести хорошую переносимость и отсутствие андрогенных эффектов, поэтому его предпочтительно назначать пациенткам с дислипидемией и нарушением углеводного обмена.

У каждой пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия необходимо активное выявление масталгии и доброкачественной дисплазии молочной железы и при их наличии – проведение терапии с использованием 1%-ного геля трансдермального прогестерона (препарата Прожестожель®).

*Клинический случай 3.* Пациентка С., 48 лет, с нормальным индексом массы тела.

Жалобы: приливы жара, повышенное потоотделение, артралгии, нарушение сна, постоянные боли в молочной железе в течение последних шести месяцев.

Из анамнеза: менархе с 13 лет, без особенностей. Менструальный цикл регулярный, безболезненный с интервалом 30 дней по четыре-пять дней. Половая жизнь с 20 лет, регулярная. Состоит в браке. Три беременности, двое родов, один аборт. Воспалительные заболевания органов малого таза, гипотиреоз (компенсирован приемом L-тироксина), хронический холецистит, хронический панкреатит.

Выкуривает одну пачку сигарет в день.

Трансвагинальная сонография: структурных изменений в органах гениталий не обнаружено.

Маммография: BI-RADS II.

Лабораторные исследования: уровень фолликулостимулирующего гормона – 32 МЕ/л, лютеинизирующего гормона – 21 МЕ/л, эстрадиола – 47 нг/мл, прогестерона – 2,49 нг/мл.

Диагноз, установленный согласно Международной классификации

болезней десятого пересмотра, – переходный период по классификации STRAW 10+, менопауза и климактерическое состояние (№ 95.1), доброкачественная дисплазия молочной железы (№ 60), мастодиния (№ 64.4), гипотиреоз неуточненный (№ E03.9). Пациентке назначена менопаузальная гормональная терапия и локальная терапия доброкачественной дисплазии молочной железы.

Согласно клиническим рекомендациям 2016 г., курение является одним из показаний для назначения парентерального введения эстрогенов с целью купирования климактерических состояний. Женщинам с интактной маткой в перименопаузе показан циклический прием комбинированной менопаузальной гормональной терапии трансдермальным гелем Эстрожель® 2,5 г/сут и микронизированным прогестероном Утрожестан® 200 мг/сут. Непрерывная комбинированная менопаузальная гормональная терапия предусматривает использование Эстрожеля в сочетании с Утрожестаном в дозе 100 мг/сут.

Локальная терапия доброкачественной дисплазии молочной железы и масталгии проводится 1%-ным гелем микронизированного прогестерона (препаратом Прожестожель®). Это согласуется с клиническими рекомендациями по лечению доброкачественной дисплазии молочной железы 2020 г. В них указано, что использование микронизированного прогестерона показано пациенткам с фиброзно-кистозной болезнью при сочетанных гиперпластических процессах. Основанием тому стала доказательная база, включающая результаты независимых морфологических и иммуногистохимических исследований.

Прожестожель® продемонстрировал высокую эффективность в лечении мастодинии. Установлено, что применение Прожестожеля у больных мастопатией приводит к снижению частоты и продолжительности масталгии. Доказано, что Прожестожель®

<sup>5</sup> Naimo G.D., Gelsomino L., Catalano S. et al. Interfering role of ERα on adiponectin action in breast cancer // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020. Vol. 11. ID 66.



## Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

гель® является средством для патогенетической терапии диффузных форм мастопатии и мастопатии с преобладанием железистого фиброзного компонента.

Профилактические мероприятия включают модификацию образа жизни, нормализацию массы тела,

отказ от курения, употребления алкоголя и наркотиков, полноценное разнообразное питание и ограничение потребления продуктов с высоким содержанием кофеина, нормализацию менструального цикла, поддержку ментального здоровья<sup>6</sup>.

Согласно национальному руководству 2020 г., для снижения риска развития доброкачественной дисплазии молочной железы рекомендуется оптимизация длительности менопаузальной гормональной терапии. Ее преимущества должны быть сбалансированы с возможными рисками.

### Физиологические эффекты прогестерона в молочной железе

Согласно данным, представленным Еленой Николаевной АНДРЕЕВОЙ, заместителем директора Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, директором Института репродуктивной медицины, заведующей отделением эндокринологической гинекологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, профессором кафедры репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медицинского стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., в России от 30 до 35% женщин репродуктивного возраста страдают диффузной формой фиброзно-кистозной болезни, обусловленной дефицитом прогестерона<sup>7</sup>. В настоящее время выделяют два пика развития патологии: подростковый возраст и поздний репродуктивный возраст (40–45 лет). Молочная железа как гормонозависимый орган подвержена циклическому воздействию всех гормонов. Так, пролактин способствует развитию лактоцитов, секреции молока и является основным гормоном, обеспечивающим лактацию. Гормоны щитовидной железы участвуют в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. Кортизол влияет на образование рецепторов пролактина и стимулирует совместно с пролактином рост эпителиальных клеток. За наиболее выраженные изменения в молочной железе в пер-

вую и вторую фазы цикла отвечают эстрогены и прогестерон. Первые вызывают пролиферацию протоков и соединительной ткани, второй – железистую трансформацию альвеол. Физиологические эффекты эстрогенов и прогестерона в тканях молочной железы разнообразны. Эстрадиол повышает гидратацию соединительной ткани, усиливает митотическую и пролиферативную активность эпителия, стимулирует увеличение размеров протоков путем гипертрофии выстилающих клеток. Концентрация эстрадиола в ткани молочной железы может быть в 20 раз выше, чем в сыроворотке крови.

Прогестерон препятствует увеличению проницаемости капилляров, уменьшает отек соединительнотканной стромы, ограничивает местное действие эстрогенов на ткань молочной железы, уменьшает локальный уровень эстрогенов, активируя ферментные системы, превращающие эстрадиол в менее активные формы, и снижает экспрессию рецепторов эстрогенов.

Нарушение соотношения эстрадиола и прогестерона признано общим патофизиологическим механизмом гинекологических заболеваний. Любое гинекологическое заболевание (эндометриоз, нарушение менструального цикла, недостаточность лютеиновой фазы, гиперплазия эндометрия, воспалительные заболевания органов малого таза, синдром поликистозных яичников, миома матки) характеризуется абсолютным или относитель-



Профессор, д.м.н.  
Е.Н. Андреева

ным дефицитом прогестерона, сопровождающимся отеком, гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, пролиферацией эпителия протоков, обтурацией протоков и образованием кист.

Нарушение баланса эстрогенов и прогестерона является первым этапом развития патологии молочной железы. На втором этапе происходят функциональные нарушения, на третьем – уже морфологические изменения. Время перехода функционального состояния в органическую патологию индивидуально. Крайне важно предупредить прогрессирование патологического процесса еще на этапе функциональных нарушений.

К факторам риска возникновения диспластических заболеваний молочной железы помимо неблагоприятного репродуктивного и гинекологического анамнеза и наследственности относят эндокринные заболевания. Так, нарушение функции щитовидной железы, метаболический син-

<sup>6</sup> Cornell L.F., Sandhu N.P., Pruthi S., Mussallem D.M. Current management and treatment options for breast pain // Mayo Clin. Proc. 2020. Vol. 95. № 3. P. 574–580.

<sup>7</sup> Овсянникова Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 4. № 2. С. 28–32.

VII междисциплинарный форум  
«Медицина молочной железы»

дром, ожирение, сахарный диабет, синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников сопровождаются прогестерон-дефицитными состояниями. Установлено, что прогестерон ограничивает влияние эстрогенов на ткань молочной железы за счет стимуляции продукции 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы 2 и эстронсульфотрансферазы, которые быстро окисляют эстрадиол в менее активный эстрон и, связывая последний, превращают в неактивный сульфат эстрогена. Дефицит прогестерона приводит к локальной гиперэстрогении и избыточной пролиферации клеток молочной железы. Локальная гиперэстрогения является причиной развития циклической мастодинии, фиброаденомы (четко отграниченная доброкачественная опухоль), фиброзно-кистозной болезни.

При диффузных дисгормональных доброкачественных заболеваниях молочной железы рак молочной железы встречается в три – пять раз чаще. Пациенты с диффузной формой мастопатии наблюдаются у акушера-гинеколога. При узловой форме мастопатии требуется консультация онколога.

Лечение начинается с компенсации основного эндокринного заболевания. Возможно сочетанное применение витаминов и энзимов, иммуномодулирующих средств, нейролептиков, фитотерапии, гормональных препаратов.

В клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы» 2018 г. для патогенетического лечения фиброзно-кистозной мастопатии и коррекции местного гормонального дисбаланса в молочной железе включена наружная и системная терапия микронизированным прогестероном: гель микронизированного прогестерона и капсулы микронизированного прогестерона.

Солидной доказательной базой обладает микронизированный про-

гестерон Прожестожель®. Для него официально зарегистрировано два показания – мастодиния и диффузная фиброзно-кистозная мастопатия. Основным компонентом препарата является идентичный натуральному микронизированный прогестерон.

Прогестерон участвует в регуляции роста и дифференцировке галактофоров и ацинусов, оказывает антиэстрогенный эффект посредством нескольких механизмов, блокирует быстрые митозы, вызванные воздействием эстрогенов, и подавляет клеточную пролиферацию. В основе противоопухолевого действия прогестерона лежит способность препятствовать увеличению капиллярной проницаемости.

Типичной ошибкой использования трансдермального геля с прогестероном считается прекращение терапии сразу после купирования болевого синдрома. Антипролиферативное воздействие геля с прогестероном на молочную железу развивается только при назначении с первой фазы менструального цикла в непрерывном режиме.

Так, применение геля Прожестожель® в непрерывном режиме в течение трех-четырех месяцев у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией привело к исчезновению основных клинических симптомов и уменьшению кистозных образований в подавляющем большинстве случаев<sup>8</sup>.

Аналогичные результаты получены в многоцентровом исследовании с участием 798 пациенток из 35 городов, в котором оценивалось изменение интенсивности масталгии, связанной с фиброзно-кистозной болезнью, и качества жизни на фоне терапии Прожестожелем через три и шесть месяцев. Динамика состояния определялась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), по результатам ультразвукового исследования и опроса качества жизни по SF-36<sup>9</sup>.

Через три месяца лечения интенсивность масталгии уменьшилась более чем вдвое – с 5,7 до 2,4 балла по ВАШ. Через шесть месяцев она достигла 1 балла по ВАШ.

На фоне лечения значительно улучшились физический и эмоциональный компоненты качества жизни.

Положительная динамика всех параметров качества жизни зафиксирована уже через три месяца терапии гелем Прожестожель®. Данная тенденция сохранялась и через шесть месяцев наблюдения.

Трехмесячный курс монотерапии трансдермальным гелем микронизированного прогестерона способствовал уменьшению проявлений фиброзно-кистозной болезни практически в два раза.

«Положительный эффект достигается быстрее при раннем начале лечения. Для получения максимального эффекта может потребоваться проведение повторных курсов монотерапии», – подчеркнула профессор Е.Н. Андреева.

На сегодняшний день доказана прямая зависимость частоты масталгии при приеме комбинированных оральных контрацептивов от наличия фиброзно-кистозной болезни. Согласно собственным данным выступающей, частота масталгии на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов у больных фиброзно-кистозной мастопатией составляет более 38%. В то же время использование локальной терапии Прожестожелем у применявших комбинированные оральные контрацептивы снижало частоту масталгии. Поэтому их отмены не потребовалось.

В исследовании с участием 1150 женщин с факторами риска развития рака молочной железы, 669 из которых получали терапию трансдермальным прогестероном, 481 не применяла гормоны, было доказано, что гель микронизированного прогестерона не увеличивал риск развития рака

<sup>8</sup> Высоцкая И.В., Летягин В.П., Левкина Н.В. Гормональная терапия диффузной мастопатии // Опухоли женской репродуктивной системы. 2014. № 3. С. 53–57.

<sup>9</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.



## Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

молочной железы в течение 12-летнего периода наблюдения<sup>10</sup>.

Завершая выступление, профессор Е.Н. Андреева отметила, что режим терапии трансдермальным микро-

ризованным прогестероном зависит от цели лечения. При масталгии в период адаптации к менопаузальной гормональной терапии или контрацепции лечение Прожестожелем может про-

должаться до трех месяцев, в зависимости от клинических симптомов. При фиброзно-кистозной болезни терапия Прожестожелем может проводиться в течение трех – шести месяцев.

### Антипролиферативные эффекты прогестерона в молочной железе и снижение риска рака молочной железы

**П**о мнению Ирины Владимировны КОЛЯДИНОЙ, д.м.н., профессора кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, доброкачественные заболевания молочной железы являются актуальной мировой проблемой. Они встречаются у 70–80% женщин репродуктивного возраста. На амбулаторный прием к онкологам приходит до 50% таких пациенток. Установлено, что риск возникновения рака молочной железы существенно возрастает при пролиферативной форме фиброзно-кистозной болезни, особенно при атипии. Фиброзно-кистозная болезнь с пролиферацией и атипией ассоциируется с повышением риска развития рака молочной железы в четыре – десять раз, без атипии – в полтора – два раза.

Мастопатия как симптомокомплекс была описана J. Velpeau в 1838 г. В то время ее считали болезнью истерических женщин. Сегодня пришло понимание, что мастопатия не что иное, как фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы. Новые данные о канцерогенезе позволили установить тесную патогенетическую связь между мастопатией и раком молочной железы, что обусловлено комплексом общих молекулярных процессов и сигнальных механизмов. Поэтому для лечения мастопатии

рекомендованы препараты, воздействующие на эпигенетические факторы риска развития рака молочной железы<sup>11</sup>.

Своевременная терапия доброкачественной патологии является основой первичной профилактики рака молочной железы.

Лечение мастопатии может быть направлено на репродуктивные факторы риска развития рака молочной железы за счет нормализации уровня эстрогенов и прогестерона в ткани молочной железы, а также на факторы, связанные с патологией ткани молочной железы (избыточная патологическая клеточная пролиферация, повышенная маммографическая плотность).

В целом фиброзно-кистозная болезнь относится к хроническим заболеваниям и требует консервативного лечения. При наличии атипической гиперплазии показано хирургическое лечение с последующим проведением терапевтического курса тамоксифеном.

Безусловно, молочная железа является органом-мишенью для множества биологически активных веществ и гормонов. В патогенезе развития фиброзно-кистозной болезни в основном участвуют три гормона: эстроген, прогестерон и пролактин. Одним из главных звеньев ее патогенеза считается дисбаланс эстрогенов и прогестерона.

Как известно, женский репродуктивный цикл можно условно разделить на две фазы – фолликулиновую и лютеиновую. В фолликулиновую фазу (6–14-й дни цикла) под действием эстрогенов происходит избыточная



Профессор, д.м.н.  
И.В. Колядина

пролиферация эпителия, в лютеиновую фазу (15–28-й дни) под действием прогестерона – трансформация отделившегося эпителия в зрелый эпителий молочной железы.

Как было отмечено ранее, 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. Дефицит прогестерона создает условия для неконтролируемой пролиферации в ткани молочной железы и развития фиброзно-кистозной болезни, что под воздействием генетических повреждений может привести к появлению злокачественных новообразований. На риск развития рака молочной железы у женщин в период менопаузы также может повлиять комбинированная гормональная терапия. Так, у применявших более пяти лет заместительную менопаузальную гормональную терапию, в состав которой входили эстроген и синтетический немикронизированный прогестерон,

<sup>10</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>11</sup> Методические рекомендации по профилактике рака молочной железы. М., 2018.

VII междисциплинарный форум  
«Медицина молочной железы»

риск развития рака молочной железы увеличивался на 24%.

В отличие от синтетического немикронизированного прогестерона микронизированный имеет целый ряд преимуществ. Прежде всего формула микронизированного прогестерона полностью соответствует формуле эндогенного гормона, что гарантирует идентичность влияния на организм. Кроме того, микронизация и заключение в жировую оболочку (липосферу) обеспечивают более полное, быстрое растворение и всасывание препарата.

В рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов 2017 г. подчеркивается, что микронизированный прогестерон – безопасный и эффективный метод заместительной комбинированной менопаузальной терапии, который не повышает риск развития рака молочной железы. Основанием для такого утверждения послужили результаты крупных рандомизированных клинических исследований KEEPs, ELITE, DANISH, OSTEOPOROSIS. Было установлено, что при длительной заместительной гормональной терапии микронизированным прогестероном (на протяжении четырех – десяти лет) риск развития рака молочной железы не увеличивался.

В исследовании, проведенном G. Plu-Vigneau и соавт., также было показано, что за 12 лет наблюдения у пациенток, которые применяли трансдермальный прогестерон (Прожестожель®), частота развития рака молочной железы не повысилась<sup>10</sup>.

Применение 1%-ного трансдермального геля прогестерона при фиброзно-кистозной мастопатии обеспечивает высокую концентрацию прогестерона непосредственно в ткани молочной железы. Абсорбция прогестерона при трансдермальном применении составляет всего 10%. При этом Прожестожель®

не влияет на уровень прогестерона в плазме<sup>12</sup>.

При применении Прожестожеля клиническое улучшение отмечается у 85% пациенток с фиброзно-кистозной болезнью уже через два дня терапии. Максимально стойкий эффект достигается при ежедневном использовании в течение трех – шести месяцев.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценивалось влияние эстрадиола и микронизированного прогестерона на митотическую активность ткани молочной железы у пациенток в период пременопаузы. У всех участниц исследования была диагностирована доброкачественная патология молочной железы. Митотическая активность оказалась максимальной при трансдермальном введении эстрадиола (22 на 1000 клеток) и минимальной при трансдермальном введении прогестерона (4 на 1000 клеток). Трансдермальное введение прогестерона снижало частоту митозов в ткани молочной железы в 2,5 раза по сравнению с плацебо и в 5,5 раза по сравнению с трансдермальным введением эстрадиола.

Согласно результатам объединенного общероссийского исследования, у пациенток с фиброзно-кистозной болезнью через шесть месяцев терапии Прожестожелем частота выявления диффузных изменений уменьшилась на 44,3%, узловых образований – на 60,4%, кистозных диаметром 10 мм и более – на 61,8%, кистозных диаметром 10 мм и менее – на 44,3%. Кроме того, на фоне такого лечения существенно повысились показатели физического и эмоционального компонентов качества жизни<sup>13</sup>.

Эффективность трансдермальной терапии прогестероном при диффузной фиброзно-кистозной болезни подтверждена результатами многоцентрового исследования БРЕСТ-2<sup>14</sup>. Так,

через шесть месяцев монотерапии Прожестожелем среднее количество образований различной экзогенности снизилось в 2,2 раза.

В заключение профессор И.В. Колыдина отметила, что устранение дефицита прогестерона в молочной железе является основой не только патогенетической терапии фиброзно-кистозной болезни, но и возможной профилактики развития предраковых состояний и злокачественных новообразований молочной железы.

### Заключение

Дефицит прогестерона имеет прямое отношение к реализации гиперпролиферативных процессов в молочной железе, поэтому у женщин при наличии относительного или абсолютного недостатка прогестерона молочные железы находятся в зоне риска и нуждаются в особой защите. Патогенетически оправданным считается назначение 1%-ного трансдермального геля Прожестожель®. Препарат содержит микронизированный биоидентичный прогестерон и позволяет восстановить баланс эстрогенов и прогестерона в молочной железе.

Гель Прожестожель® применяется в дозе 2,5 мг (0,025 г прогестерона) для аппликации на кожу молочной железы один-два раза в сутки ежедневно или во второй фазе (с 16-го по 25-й день) менструального цикла в течение трех месяцев/циклов.

Прожестожель® продемонстрировал высокую эффективность в терапии мастодинии, различных форм мастопатии. На фоне лечения купировалась боль и уменьшалась маммографическая плотность в молочной железе.

К преимуществам микронизированного прогестерона следует отнести хорошую переносимость и отсутствие андрогенных эффектов. ☼

<sup>12</sup> Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение Прожестожеля при диффузных формах мастопатии // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. № 1. С. 57–60.

<sup>13</sup> <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.12.131-6>.

<sup>14</sup> Протасова А.Э. Динамика клинических симптомов фиброзно-кистозной мастопатии на фоне монотерапии препаратом трансдермального микронизированного прогестерона: результаты многоцентрового открытого проспективного когортного исследования БРЕСТ-2 // Акушерство и гинекология. 2020. № 8. С. 159–168.



# 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

PROG-05-2019/0332

Реклама