

Современные аспекты проблемы лечения дисгормональной гиперплазии молочной железы

Е.А. Сухарева¹, С.В. Козлов², А.В. Гайлис¹

¹МУЗ городская поликлиника №1, городской округ Сызрань Самарской области;

²ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет

Контакты: Евгения Аркадьевна Сухарева suharev66@yandex.ru

Перспективным направлением вторичной профилактики рака молочной железы является химиопрофилактика — использование фармакологических или натуральных агентов с целью предотвращения возникновения рака.

Положительные результаты в виде улучшения клинической картины и уменьшения дисплазии эпителия ткани молочной железы получены при лечении комбинированными оральными контрацептивами у 33,3–90% женщин, гестагенами — у 87–90%, эстрогенами — у 87–92%, андрогенами — у 64–89%, антиэстрогенами — у 82–92% женщин, страдающих доброкачественными дисгормональными заболеваниями.

Ключевые слова: рак молочной железы, дисгормональная дисплазия молочной железы, химиопрофилактика

Problems in the treatment of dyshormonal breast hyperplasia: current aspects

E.A. Sukhareva¹, S.V. Kozlov², A.V. Gailis¹

¹Town Polyclinic One, Suzran Municipal District, Samara Region; ²Samara State Medical University

Chemoprophylaxis involving the use of pharmacological or natural agents to prevent cancer is a promising line for the secondary prevention of breast cancer.

Positive results as clinical improvement and attenuated breast epithelial dysplasia were obtained while treating with combined oral contraceptives in 33.3–90%, with gestagens in 87–90%, with estrogens in 87–92%, with androgens in 64–89%, and with antiestrogens in 82–92% of women with benign dyshormonal diseases.

Key words: cancer, dyshormonal breast dysplasia, chemoprophylax

Опухоли репродуктивной системы у женщин встречаются чаще, чем другие онкологические заболевания. За последние годы сохраняется постоянный темп роста патологии молочной железы, составляющий от 1–2 до 3–4% в год. Необходимо также отметить «омоложение» этого вида опухоли [1].

Результаты клинико-эпидемиологических исследований показали, что развитие рака молочной железы (РМЖ) происходит в 3–5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний. Частота озлокачествления повышается при пролиферативных и узловых формах заболевания [2].

В связи с отсутствием эффективных способов осуществления первичной профилактики РМЖ большие надежды возлагают на вторичную его профилактику. Новым направлением в этой области является химиопрофилактика, представляющая собой использование фармакологических или натуральных агентов с целью предотвращения возникновения рака [3].

При назначении гормональной химиопрофилактики РМЖ преследуют следующие цели:

- 1) уменьшение или исключение возможности возникновения опухоли;
- 2) снижение смертности от рака;
- 3) предупреждение или излечение предопухолевых заболеваний;
- 4) нормализация гормональных сдвигов в организме или органах-мишенях, связанных с опухолевым процессом;
- 5) удлинение всего процесса канцерогенеза, особенно периодов промоции и прогрессии [4].

Широкое распространение в лечении заболеваний репродуктивной системы в нашей стране и за рубежом получили комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Механизм действия этих препаратов состоит в подавлении работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [5].

Прием монофазных оральных контрацептивов (ОК) хотя бы в течение года уменьшает риск возникновения мастопатии на 50–75%, а регуляция менструального цикла под влиянием контрацептивов способствует снижению частоты развития дисфункциональных маточных кровотечений и других нарушений менструального цикла [6].

По данным авторов, применение низкодозированных ОК для лечения дисгормональных заболеваний молочной железы является эффективным в 33,3–90% случаев [7].

Низкодозированный ОК ярина, содержащий новый тип прогестагена дроспиренон, обладает еще и выраженной антиальдостероновой активностью, а антиандрогенная активность дроспиренона — в 5–10 раз сильнее, чем у прогестерона. Отмечена эффективность препарата при применении его в течение 6–9 мес для лечения мастопатии у 30,2–81% пациенток [8].

Современные гормональные релизинг-системы: имплантационные (норплант, имплантон), внутриматочные (мирена), внутривлагалищные кольца (новаринг), накожные (пластырь ева) — обладают такими преимуществами, как отсутствие суточного колебания гормонов, быстрое восстановление фертильности, низкая частота развития побочных эффектов [9].

В связи с этим предложен продленный режим приема КОК, при котором женщина принимает препарат непрерывно в течение 63 дней.

Для трехциклового приема КОК можно использовать как монофазные, так и трехфазные препараты. Применение контрацептивов в продленном режиме является эффективным при предменструальном синдроме, головной боли, дисменорее. Уровень болезненности молочных желез при этом снижается до 50% [10].

Частота возникновения побочных эффектов при продленном режиме приема КОК не отличается от таковой при использовании обычной схемы терапии.

На сегодняшний день не существует единого мнения о целесообразности применения ОК у женщин с заболеваниями молочной железы и влиянии их на риск развития рака.

Негативное отношение к использованию ОК при лечении заболеваний молочной железы сложилось за годы применения эстроген-гестагенных препаратов предыдущего поколения (бисекурин, ноновлон, инфекундин), которые содержали высокие дозировки гормонов и имели множество побочных эффектов [11].

Получены данные об ухудшении симптомов мастопатии на фоне применения трехфазных эстроген-преобладающих препаратов [12].

Ряд авторов обращают внимание на то, что прием ОК приводит к увеличению числа циклов без овуляции, что способствует появлению относительной гиперэстрогении и повышению пролактина, определяющих развитие мастопатии [2].

Применение ОК может вызывать побочные эффекты, сходные с симптомами предменструального синдрома, который должен проходить в течение первых 3 мес приема препарата [13].

Некоторые авторы рекомендуют использовать ОК для лечения дисгормональных заболеваний молочной

железы только при наличии явлений пролиферации или сопутствующей гинекологической патологии.

Не рекомендуется прием ОК у женщин-носительниц мутаций генов BRCA 1/2 [14].

В настоящее время также отсутствует единая точка зрения и на влияние длительного применения ОК на развитие РМЖ, однако существует мнение, что применение их в течение 4–5 лет и более может увеличить опасность развития рака [2, 4].

Тем не менее Н.-Д. Taubert и W. Buchberger и соавт. [15] не выявили взаимосвязи между длительным приемом ОК и развитием РМЖ, однако отмечали, что у женщин, принимавших ОК, имели место более высокодифференцированные формы.

Комитет Института медицины США принял решение провести проверку данных о влиянии ОК на риск развития РМЖ. На сегодняшний день в рекомендациях ВОЗ не внесено изменений в принятую ныне практику назначения ОК [16].

Гестагены. Одни авторы считают, что пролиферативная мастопатия сопровождается снижением уровня прогестерона и при лечении дисгормональных заболеваний молочной железы прогестинами риск развития РМЖ снижается в 2,5 раза. Назначать их можно в возрасте от 18 до 54 лет [4]. Другие авторы предпочитают использовать гестагены у пациенток только на фоне имеющейся у них недостаточности лютеиновой фазы. Можно применять медроксипрогестерона ацетат, дидрогестерон, микронизированный прогестерон в течение 10 дней во II фазе цикла 3–6 мес [17].

Самый распространенный гестагенный препарат — дюфастон — не обладает эстрогенной, андрогенной и кортикостероидной активностью. Дозы и сроки его приема колеблются в широких пределах: от 5–10 до 20 мг/сут в период с 11-го или 16-го по 25-й день менструального цикла.

Реже проводят лечение такими прогестеронсодержащими препаратами, как норколут — по 5 мг/сут с 16-го по 25-й день цикла, примолут нор — по 5–10 мг/сут с 16-го по 25-й день цикла, утрожестан — по 200–300 мг в 2 приема в течение 10 дней во II фазе цикла, прогестерон — 1 мл 1% масляного раствора 1 раз в день внутримышечно с 16-го по 25-й день цикла.

Курс лечения гестагенами составляет от 3 до 5–6 мес [14].

Наилучшие результаты лечения прогестинами отмечены в группах больных в возрасте 28–34 (положительный эффект — 95%) и 35–47 (91%) лет, худшие — в возрастных группах 18–27 (70%) и старше 55 (69%) лет [4, 14].

В настоящее время широкое применение получил прогестерон для местного применения (трансдермально) — прожестожель в виде 1% геля.

Одну дозу геля (2,5 мг) наносят на поверхность молочной железы 1–2 раза в сутки. Длительность его ис-

пользования колеблется от 3 до 6 мес [7, 17] в сроки с 16-го по 25-й день менструального цикла.

Эффективность лечения пациенток с заболеваниями молочной железы составляет от 85 до 94,6%, приемлемость — 93,7% [4].

Существует мнение, что факт недостаточности прогестерона во II фазе менструального цикла у женщин с дисгормональными заболеваниями молочной железы не доказан и применение у них микронизированного прогестерона дает минимальный положительный эффект [18].

J.D. Teimstra и K. Patel [19] констатировали ухудшение течения предменструального синдрома при назначении гестагенов. В связи с этим оправданным, по их мнению, является использование синтетического стероидного **антипрогестеронового препарата мифепристон**.

Гестринон обладает антипрогестагенными, антиэстрогенными и андрогенными свойствами. Для лечения используют гестринон в дозе 2,4 мг 2 раза в неделю в течение 3 мес, что приводит к уменьшению боли в молочной железе, но сопровождается высокой частотой развития побочных эффектов [17].

Неместран (1 капсула содержит 2,5 мг гестринона) эффективен при лечении женщин старшей возрастной группы, имеющих резко выраженные пролиферативные процессы в молочной железе, особенно в сочетании с эндометриозом. Препарат применяют в разовой дозе 2,5 мг внутрь в 1-й и 4-й дни менструации в течение 6 мес [14].

Исследования по поводу использования антипрогестагенных препаратов при дисгормональных заболеваниях молочной железы немногочисленны и противоречивы. A.F. Chan и соавт. [20] считают, что прием мифепристона сопровождается более ранним наступлением менструации и усилением симптомов мастопатии.

Эстрогены. Обоснованием применения половых стероидов при дисгормональных заболеваниях молочной железы служит предположение о патогенетической роли снижения их уровня перед менструацией. Эстрогены и их производные угнетают продукцию тестостерона и изменяют ответ на пролактин у женщин в менопаузе [5].

При сочетании дисгормональных заболеваний молочной железы с гиперпластическими процессами эндометрия распространена схема 28-дневного приема эстрогенов в комбинации с гестагенами во 2-й половине цикла [5, 16].

Назначение циклической гормонотерапии — сочетание эстрогенов и прогестина — дало наилучшие результаты в виде уменьшения или подавления дисплазии у больных возрастными группами 28–34 (92%) и 18–27 (87%) лет [4].

В свою очередь V. Dhar и B. Murphy [21] отметили лишь небольшое улучшение клинической картины

при предменструальном синдроме у больных, принимавших конъюгированные эстрогены (премарин).

Доказано, что монотерапия эстрогенами стимулирует пролиферативные процессы в молочной железе в 18% случаев, а комбинированная гестаген-эстрогенная терапия — в 42% [22].

Антигонадотропные препараты (антагонисты релизинг-гормонов). Существует точка зрения, что у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочной железы в предменструальные дни имеет место относительный избыток эстрогенов и прогестерона, который может быть устранен благодаря применению препаратов, блокирующих овуляцию, — даназола, агонистов гонадотропин-релизинг-гормона (ГРГ), КОК [5].

Даназол ингибирует овуляцию и уменьшает уровень 17-β-эстрадиола в плазме крови.

Такие препараты, как даназол, дановал, данол, рекомендуется назначать по 200–400 мг в день. Самая распространенная схема лечения — даназол в дозе 200–300 мг/сут в течение 1–2 мес в непрерывном режиме и далее по 100 мг/сут с 14-го по 18–28-й дни цикла [14].

Практически все авторы указывают на часто встречающиеся адренергические и менопаузальные симптомы у женщин, принимавших даназол, а улучшение состояния после лечения отмечают лишь 50% пациенток с масталгиями [1, 17]. В связи с этим предложено назначать прием данной группы препаратов пациенткам при сочетании у них дисгормональных заболеваний молочной железы с эндометриозом или фибромиомой матки [7].

С 1980-х годов при дисгормональных заболеваниях молочной железы начато применение **агонистов ГРГ** (нафарелин, бусерелин), которые блокируют гонадотропную функцию гипофиза, а также подавляют секрецию лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и циклическую активность яичников [5].

Имеются данные о положительном влиянии на течение предменструального синдрома и состояние молочной железы бусерелина, применяемого интраназально. Однако наличие выраженных побочных симптомов, характерных для гипоестрогении (приливы, потливость, головная боль, изменение либидо, депрессия, снижение минеральной плотности костной ткани), свидетельствует о необходимости использования данного препарата при сочетании гинекологической патологии и дисгормональных заболеваний молочной железы, а также у больных, резистентных к другим видам терапии [5].

Применение бусерелина в дозе 100 мг/сут приводит к значительному снижению раздражительности и боли перед менструацией. Улучшение течения дисгормональных заболеваний молочной железы наблюдали

у 75% пациенток с фибромиомой матки и 80% — с эндометриозом [11].

Для лечения дисгормональных заболеваний молочной железы широко используют **бромкриптин** и его аналоги, подавляющие секрецию пролактина посредством стимуляции рецепторов дофамина и не оказывающие влияния на нормальные уровни других гипоталамических гормонов.

Прием бромкриптина или парлодела в дозе 1,25 или 2,5 мг в день продолжают в течение 3–6 мес. Самыми часто встречающимися побочными эффектами являются тошнота, головокружение, ортостатическая гипотония, запоры. Для улучшения переносимости препаратов прием начинают с ¼ таблетки в день во время еды с постепенным увеличением дозы. При нормальном уровне пролактина и мастодинии прием препаратов назначают во II фазе цикла в период с 10-го по 25-й день в течение 4 мес [5].

Хороший эффект от лечения бромкриптином отмечен в возрастных группах 35–47 и 28–34 лет, особенно при сочетании антипролактиновых препаратов и оральных контрацептивов [4].

Андрогены подавляют выработку гипоталамических гонадотропинов, что приводит к уменьшению синтеза эстрогенов. Также они обладают прямым антиэстрогенным эффектом. Побочные действия: задержка жидкости, вирилизация (гирсутизм, акне, охриплость голоса), желтуха.

Использование андрогенов целесообразно при лечении женщин старше 45 лет, в период климакса, когда речь идет не о нормализации функции яичников, а о подавлении их эстрогенной активности. В этих случаях можно назначать метилтестостерон — по 1–2 таблетки сублингвально с 16-го по 25-й день цикла, а у женщин в менопаузе — по 10 дней с 20-дневным перерывом [14].

При терапии андрогенами наилучшие результаты в виде уменьшения дисплазии зарегистрированы в возрастной группе 48–54 лет (89%), но неплохие результаты (64%) получены также и у пациенток в возрасте 35–47 лет [4].

Применение антиэстрогенного препарата **тамоксифена** объясняется его способностью конкурентно

связываться с эстрогенными рецепторами в органах-мишенях и препятствовать образованию эстроген-рецепторного комплекса с эндогенным лигандом 17-β-эстрадиолом. Тамоксифен обладает слабыми эстрогенными свойствами. В противоположность рецепторному комплексу эстрогена рецепторный комплекс тамоксифена не стимулирует синтез ДНК в ядре, а угнетает деление клетки, что приводит к регрессии опухолевых клеток и их гибели.

Благодаря приему тамоксифена в дозе 10–20 мг/сут в течение 3–6 мес значительно сокращаются проявления масталгии (97% случаев) [14]. Рентгенологически отмечается уменьшение плотности железистого и фиброзного компонентов за счет снижения числа гиперплазированных элементов. Тем не менее некоторые авторы допускают использование тамоксифена только у больных с явлениями атипической дольковой гиперплазии [17].

При терапии тамоксифеном увеличивается риск развития рака эндометрия, однако это более характерно при длительном приеме препарата — от 2 до 5 лет. По различным данным, рак эндометрия выявлен у 2–3,5% больных [23].

Лечение тамоксифеном дисгормональных заболеваний молочной железы является наиболее эффективным в предклимактерическом (82%) и климактерическом (83%) периодах [4].

Выводы:

- для лечения дисгормональных заболеваний молочной железы целесообразно применение гормональных препаратов;
- для правильной коррекции гормональных нарушений необходимо исследование гормонального статуса женщины;
- следует учитывать возраст пациентки и наличие сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии;
- наиболее эффективным является использование одновременно нескольких групп гормональных препаратов, что обусловлено наличием множественных нарушений гормонального статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рожкова Н.И., Боженко В.К., Кудина Е.А. и др. Дифференциальная диагностика локального фибросклероза молочной железы. В кн.: Интервенционная радиология, ядерная медицина и новейшие неинвазивные технологии в диагностике и лечении заболеваний молочной железы. Мат-лы 4-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2006; с. 124–8.

2. Малихина Т.В. Проблемы контрацепции и рак молочной железы. В кн.: Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии. Мат-лы 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2003; с. 265–7.
3. Беспалов В.Г. Синтетические и природные антиканцерогенные вещества

- в профилактике рака. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004.
4. Летагин В.П. Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. М., 2004.
5. Тарасова М.А., Лекарева Т.М. Гормональные методы терапии предменструального синдрома. Гинекология 2005;7(4):214–9.
6. Коколина В.Ф. Контрацепция у подростков. Рос мед журн 2005;(2):58–62.

7. Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин позднего репродуктивного возраста: возможности трансдермальной гестагенной терапии. Гинекология 2005;7(4):196–9.
8. Freeman E.W. Evaluation of a unique oral contraceptive (Yasmin) in the management of premenstrual dysphoric disorder. Eur J Contracept Reprod Health Care 2002;7(Suppl):27–34; discuss 42–3.
9. Прилепская В.Н., Назаров Н.М. Новые технологии в контрацепции: гормональные релизинг-системы. Гинекология 2005;7(1):41.
10. Sillem M., Schneidereit R., Heithecker R. et al. Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care 2003;8:162–9.
11. Зубкин В.И. Патогенез, диагностика, комплексное лечение и профилактика рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
12. Kompekt Uhl., Bernhard. Gynakologie und gehirtilshilte kompakt: Alles fur station und facharitrufung; 33 Tabellen/Bernhard Uhl. Stuttgart, NY: Thieme, 1997; p. 228–34.
13. Williams C.L., Stancel G.M. Estrogens and progestins. In: Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff et al eds. NY: McGraw-Hill, 1996; p. 1411–76.
14. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатия и рак молочной железы. Краткое руководство. М., 2005.
15. Taubert H.-D. Kontrazeption mit hormonem I ein leitfadeu fur die praxis; 43 Nab. H.-D. Taubert, H. Kuhl. 2 Uberarb und erw Aufl. Stuttgart, NY: Thime, 1995; p.378–80.
16. Del Falero G., Tufarulo L., Cianaio M.L. et al. Mammography changes associated with hormone replacement therapy in post-menopausal patients. Radiol Med (Torino)1994;30(5):210–3.
17. Малыгин Я.В. Фиброзно-кистозная болезнь. Учебно-методические рекомендации. СПб.: Изд-во Н-Л, 2005.
18. Wyatt K., Dimmock P., Jones P. et al. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. Br Med J 2001;323:1–8.
19. Tiemstra J.D., Patel K. Hormonal therapy in management of premenstrual syndrome. J Am Board Fam Pract 1998;11(5):378–81.
20. Chan A.F., Mortola J.F., Wood S.H., Yen S.S. Persistence of remenstrual syndrome during low-dose administration of the progesterone antagonist RU 486. Obstet Gynecol 1994;84(6):1021–4356.
21. Dhar V., Murphy B.E. Double-blind randomized crossover trial of luteal phase estrogens (Premarin) in the premenstrual syndrome. Psychoneuroendocrinology 1990;15:489–93.
22. Conner P., Soderqvist G., Skoog L. et al. Proliferation of mammary epithelial cells in fine needle aspirate from healthy postmenopausal women during sequential HRT. Climacteric 1999;2(Suppl 1):306.
23. Антонова И.Б., Ашрафян Л.А., Моцкобили Л.А., Чазова Н.Л. Состояние эндометрия и диагностическая тактика у больных раком молочной железы на фоне длительной антиэстрогенной терапии. В кн.: Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии. Мат-лы 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2003; с. 252–3.

Усовершенствование бездренажной радикальной мастэктомии как путь улучшения непосредственных результатов оперативного лечения

Ю.С. Сидоренко, В.Н. Касьяненко, Ю.С. Шатова, О.М. Семилеткин, Е.С. Босенко
ФГУ РНИОИ Росмедтехнологий, Ростов-на-Дону

Контакты: Владимир Николаевич Касьяненко ohmjrostdon@rambler.ru

Предложена методика выполнения бездренажной радикальной мастэктомии, позволяющая достоверно уменьшить не только частоту случаев возникновения послеоперационной лимфореи (с 10 до 4,2%), но и среднюю ее продолжительность (с 9 до 4 дней). Отсутствие осложнений со стороны послеоперационной раны ускоряет заживление и, соответственно, сокращает сроки пребывания больной на койке. Это обуславливает экономическую выгоду предложенной методики и позволяет без промедления продолжить проведение комбинированного или комплексного лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, радикальная мастэктомия, лимфорея, профилактика

Refinement of drainage-free radical mastectomy as a way to improve direct results of surgical treatment

Yu.S. Sidorenko, N.V. Kasyanenko, Yu.S. Shatova, O.M. Semiletkin, E.S. Bosenko
Rostov Cancer Research Institute, Russian Agency for Medical Technologies, Rostov-on-Don