

## МАСТОДИНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА

В.Н. Прилепская, Т.Н. Бебнева

*Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова  
Минздравсоцразвития РФ, Москва*

Боли в молочной железе (мастодиния) – одна из наиболее частых жалоб, с которой женщины обращаются к врачу-гинекологу. Мастодиния может быть обусловлена различными причинами: воспалительным процессом, гормональным дисбалансом, приемом препаратов различных групп, включая гормональные контрацептивы, опухолью, межреберной невралгией и т.д. В статье представлены современные данные по профилактике возникновения и возможностях терапии мастодинии.

*Ключевые слова:* предменструальный синдром, мастодиния, мастопатия, Прожестожель®

### **MASTODYNIA: POSSIBILITIES OF THERAPY USING MICRONIZED PROGESTERONE Prilepskaya VN, Bebneva TN**

Pain in the mammary gland (mastodynia) is one of the most common complaints, with which women address themselves to a gynecologist. Mastodynia might be conditioned by various causes: inflammation process, hormonal imbalance, intake of varied groups of medication, including hormonal contraceptives, tumors, intercostal neuralgia, etc. The article presents current data on prevention of the appearance and possible therapies of mastodynia.

*Key words:* premenstrual syndrome, mastodynia, mastopathy, Progestogel®

Молочная железа является органом репродуктивной системы женщины, развитие и функционирование которого находится в тесной взаимосвязи с состоянием репродуктивного здоровья в различные возрастные периоды. Множество исследований, посвященных изучению проблемы молочных желез, показали, что молочная железа является органом-мишенью для многих гормонов, в первую очередь половых [1].

Боли в молочной железе – одна из наиболее частых жалоб, с которой женщины обращаются к врачу, в подавляющем большинстве случаев – к гинекологу. Мастодиния, или «масталгия», – это понятие, подразумевающее наличие боли в молочной железе, которая может быть обусловлена различными причинами: воспалительным процессом, гормональным дисбалансом, приемом препаратов различных групп, включая гормональные контрацептивы, опухолью, межреберной невралгией и т.д.

Мастодинию подразделяют на циклическую и нециклическую.

Нециклическая мастодиния, не связанная с менструальным циклом, может быть симптомом ряда заболеваний:

- склерозирующий аденоз – усиление пролиферации эпителия в терминальных протоках и дольках, что приводит к сдавлению нервных окончаний и воспринимается как боль;
- аденома и фибroadенома молочной железы;
- реактивный склероз соединительной ткани молочной железы;
- липосклероз;
- рак молочной железы;
- Тейтц-синдром – воспаление костно-хрящевых сочленений позвоночника, остеохондроз, плечелопаточный периартрит, межреберная невралгия.

Циклическая мастодиния связана с функционированием яичников и воздей-

ствием половых гормонов на молочные железы. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, мастодиния может классифицироваться как самостоятельный диагноз при отсутствии объективных изменений в молочной железе (шифр N 64.4). Циклическая мастодиния может проявляться:

- на фоне применения гормональных контрацептивов (ГК);
- как симптом предменструального синдрома (ПМС);
- как самостоятельный симптом при отсутствии других проявлений ПМС (предменструальное нагрубание и боль);
- как симптом доброкачественной дисплазии молочной железы (мастопатии).

### **Циклическая мастодиния на фоне применения гормональных контрацептивов (ГК)**

Гормональные контрацептивы (ГК) являются самым распространенным средством контрацепции. На сегодняшний день ГК назначают не только для контрацепции, но с профилактической и лечебной целью. Исследования, проведенные в последние годы, указывают на дополнительные эффекты гормональных контрацептивов: их применение снижает риск развития рака яичников и эндометрия, миомы матки, эндометриоза, воспалительных заболеваний органов малого таза, хронических тазовых болей, нарушения менструального цикла, железодефицитной анемии и ревматоидного артрита [2].

Несмотря на эффективность, доступность и удобство применения ГК, часть женщин, нуждающихся в их применении как методе контрацепции или терапии, прекращают их прием из-за побочных эффектов.

Так, по данным одного из проспективных европейских исследований, значительное число женщин отказались от приема ГК уже через 6 мес. применения [3, 4]. При этом среди причин отказа они называли изменение настроения, тошноту, прибавку веса, напряжение в молочных желе-

зах, задержку жидкости. Возникновение побочных эффектов при приеме ГК зачастую связано с задержкой натрия и воды в организме женщины, проявляясь увеличением массы тела и развитием отеков. Так, возникновение болезненного циклического нагрубания молочных желез, которое морфологически обусловлено межтканевым отеком, набуханием клеток, обструкцией протоков вследствие преобладания процессов секреции над процессами абсорбции, сдавливанием нервных окончаний наблюдается с различной частотой (от 10 до 40%) в зависимости от состава препарата, чаще в первые месяцы (так называемый «период адаптации») [5, 6, 7].

Обратимые морфологические изменения в молочной железе и связанные с ними «адаптационные боли» в первые несколько месяцев после начала приема ГК возникают из-за гормонального дисбаланса. Как известно, в «период адаптации» происходит изменение гормонального равновесия, которое вызывает гормональную перестройку молочных желез. Гормональная перестройка обусловлена влиянием компонентов, входящих в состав ГК. Современные ГК состоят из двух компонентов: эстрогенного и гестагенного. Эстрогенный компонент современных ГК – этинилэстрадиол. В качестве гестагенного компонента чаще всего используют различные синтетические прогестины. В связи с этим считается, что клинические различия в переносимости, влиянии на метаболизм, частоте побочных явлений определяются гестагенным компонентом. В целом все синтетические гестагены более активны и менее селективны по сравнению с прогестероном. При этом рецепторный профиль синтетических гестагенов различен. Например, гестоден и 3-кето-дезогестрел имеют более выраженное сродство к рецепторам прогестерона, андрогенов и глюкокортикоидов, но менее заметное – к рецепторам минералокортикоидов по сравнению с эндогенным прогестероном.

Таким образом, механизм возникновения симптомов мастодинии на фоне прие-

ма ГК многогранен, и возникающая в «период адаптации» мастодиния не является патологией, но субъективно боль в молочной железе может быть достаточно выраженной, вызывать значительное беспокойство, физический и психологический дискомфорт, снижая качество жизни женщины, и приводить к отказу от приема гормональных препаратов с целью лечения или контрацепции.

Одним из перспективных препаратов, позволяющих снизить или предотвратить возникновение мастодинии на фоне приема ГК, является препарат Прожестожель®.

Высокий клинический эффект применения Прожестожеля® отмечен в ряде научных публикаций, в частности в клиническом исследовании на базе научно-поликлинического отделения ФГУ НЦАГ и П им. В.И. Кулакова наблюдали за пациентками, находящимися на лечении Прожестожелем®, в течение 4 мес. Лечение проводили по поводу мастодинии, возникшей в результате приема гормональных контрацептивов и ПМС. По окончании лечения пациентки отметили исчезновение мастодинии. Уровень половых гормонов в крови оставался в пределах нормы, данные ультразвуковой и рентгенологической картины молочных желез не изменились [8].

### **Циклическая мастодиния как симптом предменструального синдрома (ПМС)**

ПМС – это сложный симптомокомплекс, который характеризуется разнообразными психопатологическими, вегетососудистыми и обменно-нейроэндокринными нарушениями, которые проявляются в лютеиновой фазе менструального цикла. Патогенез ПМС сложен и недостаточно изучен.

Частота ПМС колеблется от 25 до 75% в различных возрастных группах, однако, по данным некоторых авторов, те или иные предменструальные симптомы отмечают до 95% менструирующих женщин [9]. Среди женщин с ПМС мастодиния имеет место более чем в 60% случаев [5, 10].

Мастодиния как самостоятельный пред-

менструальный симптом встречается приблизительно у 10% здоровых женщин и при незначительной степени выраженности не требует медикаментозной терапии. Мастодинию объясняют задержкой жидкости (отеком), сдавлением нервных окончаний, усиленной клеточной пролиферацией, действием вырабатываемых в повышенных количествах биологически активных веществ (БАВ), в частности гистамина, серотонина, простагландинов и болевых аминов.

Непосредственно перед менструацией может отмечаться увеличение молочной железы на 30-40% от исходной величины. Эти явления проявляются тяжелыми субъективными ощущениями в виде боли, ощущения распираания, увеличения объема желез, появления уплотнений, боли, иррадиирующей в плечо.

Если говорить о том, является ли циклическая мастодиния симптомом ПМС, то научные данные по данному вопросу разноречивы. Предполагается, что в основе патологического процесса лежат разного рода гормональные нарушения, проявляющиеся в относительном увеличении уровня эстрогенов при низком уровне прогестерона, нарушении метаболизма эссенциальных жирных кислот, а также психоэмоциональные нарушения. Тем не менее, роль недостаточности прогестерона в развитии мастодинии представляется наиболее достоверной. Циклические изменения в репродуктивной системе на протяжении менструального цикла отражаются на состоянии молочных желез. В конце фолликулярной фазы менструального цикла эстрогены совместно с фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) вызывают гиперплазию железистых долек, которая затем усиливается под действием прогестерона. Это проявляется предменструальным напряжением молочных желез. Прогестерон противодействует разрастанию капилляров, обусловленному эстрогенами, и уменьшает интенсивность циклического отека соединительнотканной стромы молочной железы. Помимо этого, секреторные преобразо-

вания железистого компонента на фоне нарушенной секреции прогестерона сопровождаются задержкой жидкости и перерастанием ткани молочных желез, что приводит к формированию болевого синдрома.

Вероятно, таков же механизм формирования болевого синдрома и при приеме гормональной контрацепции, а также в пубертатном периоде, менопаузе и во время беременности.

Одним из методов коррекции гормональных нарушений при ПМС, нарушений менструального цикла и др. является применение гормональной терапии: эстрогенов и прогестинов. При этом использование как синтетических, так и натуральных аналогов женских половых гормонов может приводить к задержке жидкости в организме женщины и также проявляться, в частности, мастодинией.

### **Циклическая мастодиния как симптом доброкачественной дисплазии молочной железы (мастопатии)**

Зачастую циклическая мастодиния является одним из первых и основных проявлений диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез и исчезает, когда заболевание принимает более выраженные формы (вплоть до перехода в узловую). Этиология и патогенез данного заболевания сложны и многообразны. В каждом случае требуется тщательное обследование пациентки и индивидуальная оценка патогенетической картины заболевания, факторов риска, гормональных нарушений и возможностей терапии.

Обследование пациенток с мастодинией подразумевает:

- клиническое обследование (осмотр и пальпация);
- маммографию для женщин старше 40 лет, ультразвуковое исследование (УЗИ) до 40 лет и как дополнение к маммографии.

Обследование рекомендуется проводить в первой фазе менструального цикла после прекращения менструации, так как в норме для предменструального периода характерно некоторое нагрубание молочных же-

лез, затрудняющее обследование и интерпретацию данных.

### **Профилактика возникновения и возможности терапии мастодинии**

Лекарственный арсенал, которым пользуются врачи при лечении мастодинии, обширен. Кроме традиционных фармакологических препаратов, в него сегодня входят витамины, фитосборы, гомеопатические средства и гормональные препараты. Некоторые авторы рекомендуют начинать лечение с разработки и строгого соблюдения диеты. Считается, что кофеин, теобромин, теофиллин способствуют развитию фиброзной ткани и образованию жидкости в кистах, поэтому рекомендуется ограничение таких продуктов, как кофе, чай, шоколад, какао или полный отказ от их употребления, что может существенно уменьшить боли и чувство напряжения в молочных железах. Так как утилизация эстрогенов происходит в печени, любые нарушения диеты, затрудняющие или ограничивающие нормальную функцию печени (холестаз, богатая жиром пища, алкоголь, другие гепатотоксические вещества), со временем могут оказать влияние на клиренс эстрогенов в организме. В комплекс лечения мастодинии необходимо включать витаминотерапию. Витамины усиливают терапевтическую активность действующих лекарственных средств, устраняют или ослабляют побочные эффекты, стабилизируют деятельность периферической и центральной нервной системы, укрепляют иммунную систему организма. Для лечения мастодинии наиболее часто применяют витамины группы А, В, Е.

Широко применяется для лечения мастодинии фитотерапия – специально подобранные сборы лекарственных трав, которые нормализуют обмен веществ. Негормональные методы лечения заболеваний молочных желез, такие как фитотерапия, Кламин® – комплекс биологически активных веществ, отвар цетрарии исландской, Мастодион® – гомеопатический препарат растительного происхождения, витамины



группы А, Е, С, В, йодсодержащие препараты, биорезонансная терапия, акупунктура и др., могут дать положительный лечебный эффект, но нередко он бывает кратковременным. Именно это определяет поиск новых методов лечения, в том числе и гормонотерапии.

Одним из перспективных гормональных препаратов является Прожестожель<sup>®</sup>, применяемый во многих странах мира. Он выгодно отличается от большинства гормонсодержащих препаратов тем, что лекарственное начало (прогестерон) доставляется в ткани органа-мишени путем аппликации. Благодаря этому в тканях молочных желез терапевтический уровень прогестерона достигается минимальным количеством препарата, не оказывающим влияния на профиль половых гормонов. Отсутствие общего воздействия на организм является ценной особенностью Прожестожеля<sup>®</sup>, исключающей развитие побочных эффектов, характерных для системной гормонотерапии.

Прожестожель<sup>®</sup> – гель, содержащий натуральный прогестерон в дозе 1 г прогестерона на 100 г геля. Одна доза аппликатора содержит 25 мг прогестерона. Преимуществом данного препарата является то, что он может назначаться как самостоятельно с целью лечения мастопатии, так и в сочетании с другими методами терапии, направленными на коррекцию различных гинекологических заболеваний. Это препарат для местного применения, который наносится на поверхность молочных желез, за исключением ареолы и соска. Препарат является натуральным, эффективным и безопасным средством для лечения мастодинии. Накожные аппликации позволяют повысить концентрации натурального прогестерона в тканях молочной железы, что приводит к коррекции дисбаланса между эстрогенами и прогестероном на уровне молочной железы. Препарат регулирует фермент 17-ОН-дегидрогеназу, который инактивирует и метаболизует эстрадиол. Воздействуя на эпителий и сосудистую сеть, Прожестожель<sup>®</sup> препятствует повышению проницаемости капилляров и уменьшает интенсив-

ность циклического тека соединительнотканной стромы молочных желез. Прожестожель<sup>®</sup> не влияет на уровень прогестерона в плазме крови. Лечебный эффект достигается непосредственно в органе-мишени, при этом концентрация гормона в ткани молочной железы в 10 раз выше, чем в системном кровотоке, что позволяет уменьшить дозу применяемого препарата по сравнению с пероральным путем введения. Прожестожель<sup>®</sup> не взаимодействует с другими гормональными препаратами и может назначаться в комбинации с другими видами медикаментозной терапии. Препарат назначают по 2,5 г геля на каждую молочную железу 1 или 2 раза в день в непрерывном режиме или с 16-го по 25-й день менструального цикла в циклическом режиме в течение 3-6 мес. Исчезновение симптомов при применении препарата наблюдается уже через 1 мес., а положительная динамика при УЗИ – через 3-5 мес. Противопоказания к применению препарата отсутствуют, за исключением индивидуальной непереносимости. Возможно применение препарата у женщин с экстрагенитальной патологией.

Таким образом, совершенно очевидно, что использование препарата, локально уменьшающего гормональный дисбаланс в тканях молочных желез, значительно улучшает адаптацию женщины к изменению гормонального фона в целом и позволит пациенткам следовать назначениям врача.

Быстрота наступления «обезболивающего» эффекта Прожестожеля<sup>®</sup> была продемонстрирована в исследовании Р.Д. Гамкеля [11]. Прожестожель<sup>®</sup> существенно снизил интенсивность болевого синдрома уже на 2-3-й день терапии (рис.1).

Эффективность и безопасность лечения мастодинии Прожестожелем<sup>®</sup> подтверждена данными метаанализа 10 исследований [12]. Терапия Прожестожелем<sup>®</sup> была эффективна при отсутствии побочных эффектов более чем у 6 тысяч женщин. В среднем эффективность Прожестожеля<sup>®</sup> была выше 85%, что свидетельствует о высокой эффективности этого препарата (табл.1)

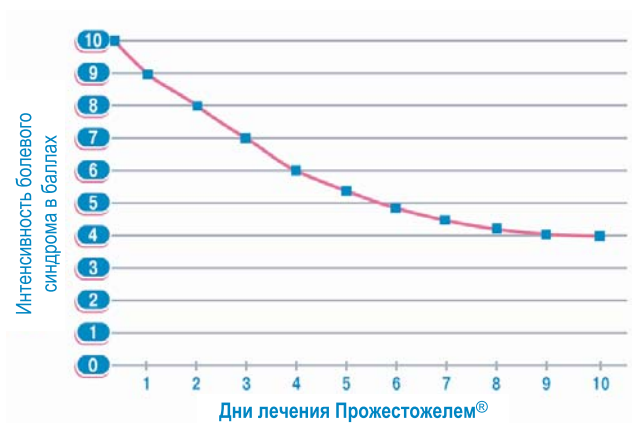


Рис. 1 Динамика болевого синдрома у больных мастодинией при лечении Прожестожелем [11]

Таким образом, Прожестожель® является эффективным средством для уменьшения и для предотвращения симптомов нагрубания и болезненности молочных желез при приеме ГК, а также при ПМС. При назначении ГК следует рекомендовать первые 2-3 мес. приема ГК одновременно использовать трансдермальный гель Прожестожель® на область молочных желез. Данная терапия показана для уменьшения побочных эффектов на ткань молочной железы и предотвращения прекращения приема ГК пациенткой.

Таблица 1

### Метаанализ исследований по влиянию прожестожеля на мастодинию [12]

Исследователь	Год	Количество наблюдений	Улучшение	Побочные эффекты
I. Bernard	1971	50	96%	0%
P. Mauvais - Jarvis	1973	52	85%	0%
M. Vitse	1975	52	65-90%	0%
M. Canon - Yanotti	1978	48	100%	0%
C. Lafaye	1978	500	94%	0%
W. Schroeder	1984	5449	82-97%	0%
V. Lattanzio*	1978	32	93%	0%
C. Conti*	1978	25	92%	0%
W. Walter*	1981	123	85%	0%
D. Von Fournier*	1987	150	79%	0%
<b>ВСЕГО</b>		<b>6481</b>		

## Литература

1. Макаренко Н.П. Фиброзно-кистозная болезнь // Рус. мед. ж. 1999; 9: 451-2.

2. Dupont W.D. Long-term breast cancer risk in women with fibroadenoma // Engl J Med 1994;

331: 10-5.

3. Чумакова С.С., Наговицина О.В., Глухих А.П. Применение депомедроксипрогестерон ацетата при лечении диффузных доброкачественных заболеваний молочных желез // Маммология 1996; 3: 41-4.

4. Швецова О.Б. Возможности применения препарата "Прожестожель" у больных с мастопатией // Гинекология. 2000. 2(5): 148-50.

5. Балтия Д., Серебный А. Консервативное лечение фиброзно-кистозной болезни (мастопатии) // Вестник Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов. 1999; 3: 9-12.

6. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией // Тер. арх. 1998; 10: 37-41.

7. Пинхосевич Е.Г., Бурдина Л.М., Горячева Л.А. Фитотерапия при заболеваниях молочных

желез и клинико-рентгенологическая оценка результатов лечения // Маммология 1996; 15-7.

8. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Местные гормональные препараты в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы, сопровождающихся масталгией // Рус. мед. журнал. – 2000. – Т. 8, № 18.

9. Наумкина Н.Г. Новые подходы к диагностике и лечению фиброзно-кистозной болезни молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.

10. Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Ильин А.Б. и др. Влияние препаратов гестагенового ряда на морфофункциональное состояние молочных желез // Журнал акуш. и женских болезней 2000; 2: 75-84.

11. Gamkel R.D. Use of progesterone therapy. Am J Obstet Genecol. 1986.

12. Schroeder W. Lokale Hormone-Therapie hilft moistens // Arztliche Praxis 1988; 89: 2616-9.

**Контактная информация:**

Прилепская Вера Николаевна  
Заместитель директора по научной работе,  
руководитель научно-поликлинического отделения "Научного центра акушерства,  
гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова", д.м.н., профессор.  
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4  
Тел.: 438-69-34, e-mail: vprilepskaya@mail.ru

Бибнева Тамара Николаевна  
Ст.н.с. научно-поликлинического отделения "Научного центра акушерства,  
гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова", к.м.н.  
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4  
Тел.: 438-85-06, e-mail: bebn@mail.ru