

# Масталгія і СПКЯ: тактика ведення

**26-28 сентября в г. Киеве прошла научно-практическая конференция с международным участием «Безопасное материнство: на пути реформ и инноваций». Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения Украины, Национальная академия медицинских наук Украины, Национальный проект «Новая жизнь: новое качество охраны материнства и детства», а также Ассоциация акушеров-гинекологов Украины. В рамках этого мероприятия генеральный спонсор конференции компания Vesins Healthcare провела симпозиум, посвященный последним европейским, украинским и российским тенденциям в ведении женщин с угрозой прерывания беременности на ранних и поздних сроках, а также подходам в тактике и терапии масталгии и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). В форуме приняли участие ведущие специалисты Украины и России.**

Продолжение. Начало в № 3.



Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины Татьяна Феофановна Татарчук представила взгляд гинеколога-эндокринолога на проблему масталгии.

— По данным литературы, у женщин после 40 лет в 60% случаев и в возрасте до 30 лет в 25% случаев отмечается та или иная патология грудной железы.

В связи с отсутствием мастодии и масталгии в перечне заболеваний статистические данные требуют коррекции большинства классификаций. Это приводит к определенным сложностям в оценке распространенности данного состояния. Однако, несмотря на возможные различия в оценке, с точки зрения клинициста масталгия является весьма распространенной.

Согласно классификации масталгия относится к дисгормональным доброкачественным заболеваниям грудных желез (ДЗГЖ), выделяют циклическую — обусловленную гормональными нарушениями и нециклическую масталгию — обусловленную воспалительным процессом.

Нециклическая масталгия редко связана с раком грудной железы (РГЖ). Результаты большого обсервационного исследования (Rosenfeld, 2009), в котором приняли участие 6,5 тыс. женщин с масталгией, показали, что у 85% пациенток наблюдались нормальные результаты маммографии, у 9% — незначительные изменения и лишь у 1,2% были выявлены подозрения на малигнизацию. При этом важно помнить, что нециклическая боль даже в одной грудной железе требует проведения УЗИ или маммографии и консультации маммолога.

Циклическая масталгия, как правило, является билатеральной и гормонозависимой. Она связана с менструальным циклом, сочетается с ДЗГЖ, может быть проявлением злокачественной опухоли грудной железы. Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может увеличивать болевые ощущения. Согласно последним данным, если заместительная гормональная терапия или прием КОК сопровождается масталгией, то у этих женщин выше риск РГЖ, особенно в постменопаузе. Таким образом, масталгия, которая служит предиктором опухолевого процесса в молочной железе, требует соответствующего лечения.

Наличие объемных образований в сочетании с масталгией требует проведения маммографии, УЗИ грудных желез и тонкоигольной аспирационной биопсии. По результатам обследования выделяют непролиферативные, пролиферативные без атипии и атипичские гиперплазии. Относительный риск развития РГЖ увеличивается в 1,5-2 раза и в 5 раз при пролиферативных без атипии и атипичских гиперплазиях соответственно.

Грудная железа — гормоночувствительный и гормоноактивный орган, имеющий свою ароматазную систему (рис. 1). Эта система, с одной стороны, инактивирует эстрогены, поступающие в сыровотку крови, с другой — принимает участие в ароматизации ДГЭА-С, ДГЭА, что особенно важно при наличии надпочечниковой андрогении у женщин в постменопаузе, так как служит фактором риска РГЖ. Именно поэтому стрессорная гиперандрогения является одним из ведущих факторов риска РГЖ у женщин в постменопаузе. Гормональная регуляция груд-

ной железы представляет собой сложный физиологический процесс, в развитии которого принимают участие Т3, Т4, эстрогены, прогестерон, пролактин, инсулиноподобный фактор роста, кортизол, гормон роста.

Один из ключевых гормонов, влияющих на состояние грудной железы, — прогестерон.

Прогестерон, применяемый при ДЗГЖ, снижает активность эстрогенных рецепторов на ядерной мембране, увеличивает продукцию эстрадиолконвертирующих энзимов, приводит к модуляции апоптоза клеток грудной железы за счет стимуляции

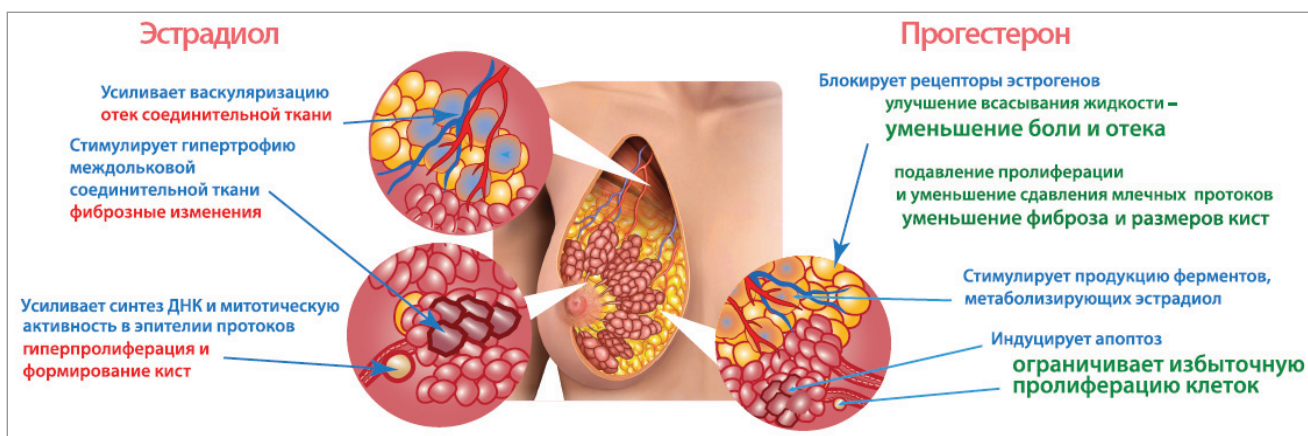


Рис. 1. Влияние эстрадиола и прогестерона на ткань молочной железы

С53-супрессора опухоли, модулированию митохондриальных про-тоонкогенов, угнетению пролиферации ткани грудных желез. Перечисленные свойства прогестерона определяют целесообразность его применения у женщин репродуктивного возраста.

Среди гестагенов препаратов, применяемых для лечения масталгии, эффективным и безопасным является гель прогестерона — Прожестожель. Это препарат местного применения, который хорошо переносится пациентками, не вызывает фобий, оказывает стойкое анальгезирующее действие, не обладает системным влиянием на организм. Кроме того, Прожестожель создает эффективную концентрацию прогестерона непосредственно в тканях грудной железы, уменьшает митотическую активность ее клеток.

Эффективность применения Прожестожеля при циклической мастодии, клинически проявляющейся в прогестероновую фазу менструального цикла, обусловлена:

- уменьшением отека за счет прямого и опосредованного антиэстрогенного действия на грудную железу (препятствует повышению проницаемости капилляров и уменьшает интенсивность циклического отека соединительнотканной стромы);
- снижением активности ноцицептивной системы, повышая порог болевой чувствительности на уровне ЦНС, улучшая качество жизни;
- снижением чувствительности тканей к простагландинам, уменьшая болевые ощущения.

Из этого следует, что у женщин репродуктивного возраста гестагены оказывают позитивный эффект на функцию молочной железы.

В нашей клинике проведено исследование, в котором сравнивалась эффективность лечения фитопрепаратом (I группа) и фитопрепаратом с Прожестожелем (II группа) у женщин, страдающих масталгией.

По результатам проведенного исследования, регрессивная динамика среднего рангового индекса боли согласно Мак-Гилловскому опроснику через 3 мес после лечения была в 2,8 раза выше в группе, получавшей дополнительно Прожестожель (рис. 2). Согласно данным ВАШ: отмечалось 6-кратное снижение выраженности болевого синдрома через 3 мес терапии по сравнению с состоянием до лечения. Кроме того, влияние Прожестожеля на ноцицептивную систему способствовало уменьшению клинических проявлений предменструального синдрома у женщин позднего репродуктивного возраста.

Таким образом, врачебная тактика при циклической масталгии заключается в отказе от курения, коррекции питания, применении прогестерона (Прожестожель) в виде местной терапии, агонистов GnRH, антиэстрогенов, дофаминергических препаратов, консультации маммолога.

При ациклической мастодии рекомендуется отказ от курения, коррекция питания, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, консультация маммолога.

Отдельный вопрос, который требует более детального обсуждения: масталгия на фоне применения гормональной контрацепции (ГК). До 40% женщин в первые 2-3 мес страдают масталгией на фоне применения КОК, что может привести к дальнейшему отказу от терапии и неблагоприятным последствиям в виде нежелательной беременности и необходимости менять лечебную тактику.

Задача врача — назначить в адаптационный период терапию, облегчающую это состояние, и предоставить возможность продолжить применение оральных контрацептивов.

Накожные аппликации Прожестожеля позволяют повысить концентрации прогестерона непосредственно в тканях молочной железы. Воздействуя на эпителий и сосудистую сеть, Прожестожель препятствует повышению проницаемости капилляров и уменьшает интенсивность циклического отека соединительнотканной стромы молочных желез, не влияя при этом на уровень прогестерона в плазме крови. Лечебный эффект достигается непосредственно в органе-мишени. Быстрое купирование болевого синдрома повышает качество жизни женщины и способствует продолжению приема ГК.

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

По-прежнему обсуждаются риск РГЖ и его связь с приемом КОК.

Согласно последним данным применение КОК не ассоциируется с повышением риска РГЖ.

Наличие мастодии не должно быть причиной отказа от КОК, на сегодняшний день эту проблему можно решить.



Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Эндокринологического научного центра РАМН (ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва) Ирина Адольфовна Илвайская рассказала о подходах к диагностике и лечению СПКЯ.

— СПКЯ является диагнозом исключения заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенией (ГА) и ановуляцией.

На сегодня существует пять патогенетических теорий данного заболевания с описанием более 30 его фенотипов. Имеется три варианта диагностических критериев. Такое разнообразие в подходах к СПКЯ дает основания предположить возможность возникновения в дальнейшем нескольких заболеваний из данной нозологии. Кроме того, существует мнение относительно изменения самого термина СПКЯ, который бы отображал метаболические расстройства.

Несмотря на наличие нескольких формулировок критериев СПКЯ, основными остаются ГА и отсутствие/нарушение овуляции (рис. 3). Что касается распространенности СПКЯ, то следует отметить, что после введения Роттердамских критериев количество болеющих СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста увеличилось вдвое — с 10 до 20%. По мнению экспертов, у 70% женщин СПКЯ остается недиагностированным. Среди случаев ановуляторного бесплодия больные СПКЯ составляют большую часть пациенток.

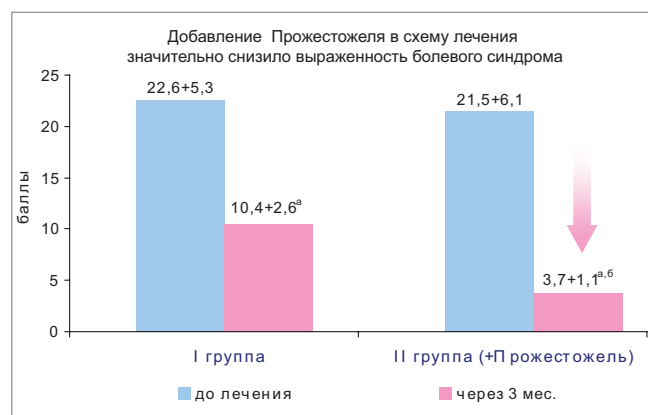


Рис. 2. Динамика среднего рангового индекса боли согласно Мак-Гилловскому опроснику при применении Прожестожеля

# С ПОЗИЦІИ ЭНДОКРИННОЙ ГІНЕКОЛОГІИ

СПКЯ является диагнозом исключения, поэтому для его верификации обязательно отсутствие других заболеваний, сопровождающихся ГА и ановуляцией.

Прежде всего, исключению подлежат такие нозологии, как врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), неклассическая ВДКН, андрогенпродуцирующие опухоли, эндогенный гиперкортицизм, нарушение функции щитовидной железы, синдром гиперпролактинемии, а также состояния, вызванные приемом андрогенов/анаболиков (рис. 5).

Консенсус Национального института здоровья США (NIH USA)	Олигоовуляция; клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении
Консенсус Европейского общества Репродукции человека и эмбриологии/Американского общества репродуктивной медицины	2 признака из 3х: олигоовуляция и/или ановуляция; клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении, эхо-признаки поликистозных яичников
Позиция общества по избытку андрогенов	Гиперандрогения (гирсутизм и/или гиперандрогения); Овариальная дисфункция (олиго-ановуляция и/или поликистозные яичники)
Обязательным условием является исключение других заболеваний как причин гиперандрогении	

Рис. 3. Критерии диагностики СПКЯ

Классическая ВДКН чаще всего диагностируется в детстве и не представляет трудностей при дифференциальной диагностике. Сложнее ситуация с неклассической формой ВДКН, которая по клиническому течению очень сходна с СПКЯ, берет начало в пубертате и сопровождается прибавкой массы тела и экзографическими изменениями яичников. В этом случае нам помогает диагностика уровня 21-гидроксилазы. Тест с «коротким» адренокортикотропным гормоном также является информативным, но пока не зарегистрирован в России для клинического применения.

Андрогенпродуцирующие опухоли указывают на более значимую ГА и острые клинические проявления заболевания. Отдифференцировать эндогенный гиперкортицизм помогает малая дексаметазоновая проба и уровень свободного кортизола в моче. По современным критериям, малая дексаметазоновая проба оценивается по абсолютному значению уровня кортизола. Если ранее уровень кортизола в крови оценивался до его приема, то согласно современным подходам нет необходимости в исследовании этого гормона до приема дексаметазона. Согласно прежним позициям снижение уровня кортизола на 50% свидетельствует об «отрицательной» малой дексаметазоновой пробе (отсутствие гиперкортицизма). Сегодня считается, что прием 1 мг дексаметазона должен привести к подавлению уровня кортизола меньше 50 нмоль/л, что делает исследование уровня кортизола до приема дексаметазона нецелесообразным.

Гиперпролактинемия, нарушения функции щитовидной железы либо другие состояния, приводящие к ановуляции, также могут сопровождаться ГА, что требует проведения специальных лабораторных тестов.

Предполагаемая схема патогенеза СПКЯ достаточно сложна – ведущую роль играет первичная ГА (рис. 4). До половины всех андрогенов синтезируются в жировой ткани. Основные метаболиты тестостерона – эстрадиол и дигидротестостерон. Поэтому любое состояние ГА одновременно является состоянием относительной гиперэстрогении. Блокировка овуляции происходит за счет ГА.

Синтез тестостерона и андростендиона происходит в яичниках под влиянием ЛГ и в надпочечниках под влиянием АКТГ. Синтезированный андростендион в результате периферической конверсии превращается в тестостерон, который под действием 5-альфа-редуктазы трансформируется в наиболее активную форму – дигидротестостерон.

Важным звеном в патогенезе СПКЯ является жировая ткань и рецепторы андрогенов, плотность которых выше в центральном жире (жир передней брюшной стенки, туловища и висцеральный жир). Способствуя увеличению концентрации рецепторов в центральном жире, андрогены стимулируют ожирение по центральному типу. Адипоциты центрального жира имеют слабую способность к ароматизации андрогенов и трансформации их в эстрогены. Центральное ожирение приводит к инсулинорезистентности. Инсулин, в свою очередь, является стимулятором синтеза андрогенов. Также он снижает синтез глобулина, связывающего половые гормоны, который подавляет избыток андрогенов. Таким образом, ГА формирует и поддерживает центральное ожирение. Со временем инсулин, который является ингибитором липопротеинлипазы, по мере формирования инсулинорезистентности теряет способность подавлять липолиз. В результате андрогены, которые находятся в избытке, через активацию липопротеинлипазы способствуют липолизу и высвобождению

в кровь свободных жирных кислот и ЛПНП, повышая риск развития атеросклероза.

Ожирение является частым симптомом СПКЯ и диагностируется в 28% случаев среди женщин с поликистозом. У 51-60% женщин репродуктивного возраста с СПКЯ отмечается ожирение, которое способствует развитию вторичного поликистоза яичников, формируя порочный круг заболевания. Кроме того, согласно последним данным литературы ожирение само по себе является состоянием, сопровождающимся недостаточным синтезом прогестерона, даже на фоне регулярного менструального цикла.

**Гормональные изменения, характерные для СПКЯ, проявляются:**

- увеличением соотношения ЛГ/ФСГ >2,0;
- не всегда повышенным уровнем общего тестостерона;
- относительным снижением глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ); повышением концентрации свободного тестостерона;
- умеренным повышением уровня 17-ОП;
- увеличением уровня пролактина;
- снижением синтеза прогестерона.

При этом следует отметить, что при оценке уровня тестостерона следует обращать внимание на показатели ГСПГ. Нормальный его уровень на фоне сниженного ГСПГ следует рас-

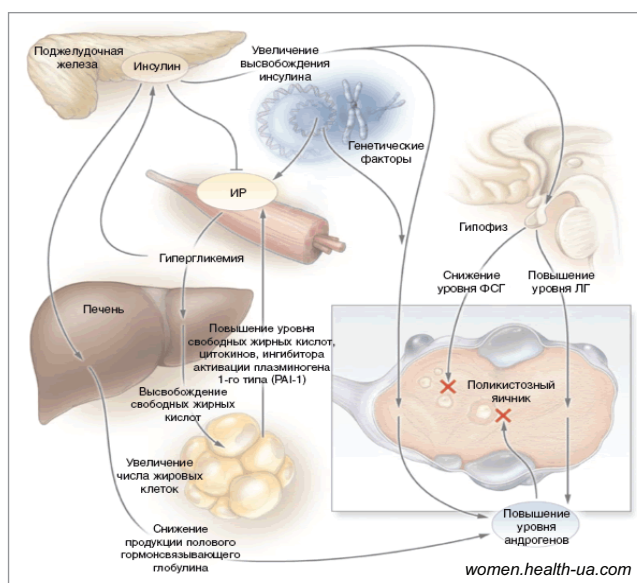


Рис. 4. Предполагаемый патогенез СПКЯ

ценивать как ГА. Повышение уровня 17-ОП не требует назначения глюкокортикоидов, так как отображает увеличение скорости стероидогенеза в организме. В случае если уровень 17-ОП превышает 6 нмоль/л, необходимо проводить дифференциальную диагностику с неклассической формой ВДКН, а если он меньше – это укладывается в рамки СПКЯ.

Один нюанс в отношении гиперпролактинемии: повышение уровня пролактина приводит к прекращению менструации, но может быть и обратная ситуация – **недостаток прогестерона во вторую фазу может приводить к повышению уровня пролактина за счет снижения количества дофаминовых рецепторов на гипофизарном уровне.**

Наличие гиперпролактинемии требует исключения других причин, ее вызывающих, но если все остальные причины исключены, то **гиперпролактинемия в этом случае рассматривается как одно из проявлений СПКЯ, возникающая как реакция на недостаточный уровень прогестерона.**

Таким образом, СПКЯ следует рассматривать как прогестерондефицитное состояние.

Критерии диагностики поликистоза претерпели определенные эволюционные изменения. В 80-х годах прошлого века СПКЯ верифицировался по таким данным, как соотношение ЛГ/ФСГ и уровень андрогенов, в 90-х годах – по признакам ГА (клиническим/лабораторным), олиго/ановуляции.

С 2003 г. диагноз СПКЯ устанавливается при наличии двух из трех критериев (Роттердамские критерии): клинические или биохимические признаки ГА, хроническая олиго/ановуляция; поликистозные изменения яичников (определенные с помощью УЗИ).

Цели лечения СПКЯ часто предопределяются жалобами пациентки, которые в тот или иной период жизни являются для нее наиболее актуальными. Это могут быть проблемы, связанные с восстановлением менструального цикла, с избыточным весом, гирсутизмом, фертильностью.

Понимание этиопатогенеза СПКЯ позволяет применять те или иные методы лечения для достижения разных целей. Однако, осуществляя разные подходы и используя препараты различных групп (например, метформин), необходимо помнить, что, влияя на звенья патогенеза заболевания, лечение СПКЯ в целом не осуществляется.

В практической деятельности часто прибегают к использованию КОК с антиандрогенным эффектом.

В целом оральные контрацептивы влияют на печень, резко повышая концентрацию ГСПГ, связывая андрогены, в частности тестостерон, оказывают антиандрогенный эффект.

Однако на сегодня явно недооценена роль прогестерона в лечении нарушений менструального цикла и СПКЯ.

Если речь идет о восстановлении овуляции и репродуктивной функции, то мы в первую очередь будем говорить об индукторах овуляции и прогестероне. Особый интерес в данном аспекте представляет микронизированный прогестерон (Утрожестан), отличающийся высокой биодоступностью, обусловленной микронизацией действующего вещества и заключением микрочастиц в липосферы.

**Вагинальный путь введения препарата создает благоприятный фармакокинетический профиль, отличающийся стабильностью на протяжении многих часов, а также обеспечивающий оптимальную концентрацию препарата непосредственно в эндометрии.** Пероральный прием позволяет быстро достичь максимальной концентрации и дополнительного эффекта за счет натуральных метаболитов.

Доза Утрожестана 200-300 мг/сут с 15-го по 27-й день менструального цикла является достаточной для компенсации недостаточности лютеиновой фазы. Вагинальный прием препарата обеспечивает адресную доставку активного вещества в эндометрий и обеспечивает стабильную концентрацию в течение 10-12 ч.

**Физиологическое действие эффектов эндогенного прогестерона во время беременности, необходимость которых сегодня неоднократно обсуждалась, также важны и для женщины репродуктивного возраста и вне беременности.** Все эффекты прогестерона (Утрожестан – микронизированная форма прогестерона) необходимы для того, чтобы «уравновесить» действие эстрогенов, нивелируя многие их особые эффекты (не хочется употреблять термин «негативные», так как в организме не предусмотрено природой наличие негативных эффектов у гормонов, которые синтезируются организмом).

Если в течение трех циклов применения максимальной дозы кломифена не удастся добиться овуляции, необходимо использовать стимуляцию гонадотропинами и методику ВРТ с дальнейшей поддержкой второй фазы цикла.

Сочетание кломифена цитрата с метформин у женщин с инсулинорезистентностью и избыточной массой тела повышает их репродуктивный потенциал.

Заболевание	Особенности диагностики
ВДКН	Ур. 17-оксипрогестерона выше 15 пмоль/л, ↑ ур. ДГЭА-С, ПЦР диагностика на мутации 21-гидроксилазы
«Неклассический» ВДКН	
Андроген-продуцирующие опухоли	Ур. тестостерона и/или ДГЭА-С ↑ в 2-2,5 раза
Эндогенный гиперкортицизм	Ур. св. кортизола в суточной моче ↑, ур. кортизола после малой дексамет. пробы > 50 нмоль/л
Прием андрогенов/анаболиков	Анамнез
Нарушение функции щ.ж.	ТТГ, св.Т4
Синдром гиперпролактинемии	Пролактин (биоактивный, монормерный пролактин)
СПКЯ	Диагноз исключения!

Рис. 5. Дифференциальная диагностика гиперандрогении

Подытожив вышесказанное, расставим акценты на подходах к лечению СПКЯ:

- необходимо проводить лечение как первичного, так и вторичного СПКЯ;
  - при доказанных нарушениях углеводного обмена – метформин 850 мг 2 раза в день не менее 6 мес;
  - при ожирении – программа снижения массы тела;
  - для регуляции менструального цикла – КОК или прогестерон (микронизированный прогестерон Утрожестан);
  - для восстановления фертильности – поддержка лютеиновой фазы.
- Почему Утрожестан – препарат выбора у пациенток с СПКЯ? Утрожестан – физиологический гормон (прогестерон) с вагинальным и пероральным путями введения и рядом преимуществ:
- ♦ естественный спектр метаболитов;
  - ♦ стабильный гормональный фон и отсутствие первичного прохождения через печень (при вагинальном пути введения);
  - ♦ отсутствие метаболических негативных эффектов, так как для женщин с СПКЯ характерны дополнительные факторы риска;
  - ♦ возможность применения у пациенток с заболеваниями печени, ожирением;
  - ♦ более высокий профиль безопасности в отношении рисков тромбозов.