

Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез

Е.Н. АНДРЕЕВА,
ФГУ «Эндокринологический
научный центр», Москва,

М.Б. ХАМОШИНА,
Кафедра акушерства
и гинекологии с курсом
перинатологии РУДН,
Москва

Рак молочных желез (РМЖ) занимает 1-е место среди всех злокачественных новообразований у женщин. По данным Росстата (2008), на учет с впервые поставленным диагнозом злокачественного новообразования молочных желез ежегодно ставят более 50 тыс. женщин, при этом выявляемость РМЖ при профилактических осмотрах не превышает 23,0%. С 1996 по 2008 гг. абсолютное число пациенток, взятых на учет с впервые поставленным диагнозом РМЖ, выросло на 29,3%. В последние 5 лет оперативным вмешательствам на молочных железах ежегодно подвергаются более 100 тыс. женщин в стационарах и свыше 35 тыс. пациенток амбулаторно-поликлинических учреждений отечественного здравоохранения.

Проблема РМЖ из чисто медицинской давно переросла в социальную. Никакой другой вид рака не наносит такой психической травмы, как РМЖ с сопровождающей его потерей органа (1). К счастью, это заболевание, будучи вовремя распознанным, поддается лечению, с большой долей вероятности гарантируя выздоровление; более того, появилась возможность органосохраняющего

лечения (2). Ключевыми в проблеме остаются вопросы раннего выявления РМЖ, его дифференциальной диагностики с доброкачественными болезнями молочных желез, а также эффективной профилактики заболеваний.

Вместе с тем внимание практикующих гинекологов и эндокринологов обусловлено тем, что молочные железы являются неотъемлемой частью репродуктивной системы. Единство филогенеза, приоритет в онтогенезе, общность нейроэндокринного контроля за развитием и функцией определяют статус молочной железы как активного органа-мишени для половых и других стероидов. Это влечет за собой закономерные реакции со стороны молочных желез, развивающиеся на фоне заболеваний и нарушений как репродуктивной, так и эндокринной системы.

Молочные железы формируются уже на шестой неделе гестации, первыми среди всех желез эктодермального происхождения. Их развитие начинается в 8-10 лет и реализуется преимущественно за счет опорной и перигландулярной стромы. Рост паренхимы активизируется во второй фазе пубертата, после менархе, когда усиливается

пролиферация альвеолярного и протокового эпителия (3). Начало роста молочных желез знаменует начало периода полового созревания, а оценка их развития как вторичного полового признака является обязательной для гинеколога, эндокринолога, а также всех специалистов, оказывающих лечебно-профилактическую помощь девушкам-подросткам (2, 4).

Нейроэндокринная регуляция маммогенеза имеет прямую связь с периодами естественной функциональной активности коры надпочечников: начало роста молочных желез совпадает с адренархе, интенсивное развитие паренхимы – с усилением адреналовой активности в 13-16 лет. Роль надпочечниковых гормонов состоит в индукции рецепторов к пролактину и последующей активации роста эпителиальных клеток и протоков в синергизме с пролактином, который в свою очередь увеличивает концентрацию эстрогенных тканевых рецепторов в железе.

Генетически детерминированный рост молочных желез в пубертатном периоде определен преимущественно стимуляцией эстрогенами и прогестероном; при этом эстрогены обеспечивают рост сосудов соединительной ткани, пролиферацию протокового и альвеолярного эпителия, а прогестерон вызывает развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол и долек, сдерживая митотическую активность. В обеспечении маммогенеза участвуют также трийодтиронин, тироксин, кортизол, инсулин, био-

В большинстве случаев доброкачественные дисплазии молочных желез являются гормонально зависимой патологией, и лечение заболевания, профилактику РМЖ следует начинать с терапии основного эндокринного заболевания. В случае гиперпролактинемии или нормопролактинемической галактореи, в том числе и при планировании беременности, в современных условиях необходимо использовать агонисты дофамина.

логические амины, эпидермальный фактор роста, простагландины и центральные пептиды (3).

Гормоны щитовидной железы играют немаловажную роль в функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. Инсулин действует на молочную железу опосредованно через инсулиноподобные факторы роста. Кортизол способствует образованию в тканях молочной железы рецепторов к пролактину и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином.

Пролактин, способствуя развитию лактоцитов и секреции молока, является основным гормоном, обеспечивающим лактацию. Интересен тот факт, что при своем нормальном уровне пролактин реализует онкопротективное влияние в отношении тканей молочной железы, в то время как при повышении его уровня наблюдается обратный эффект (3).

Роль пролактина в патогенезе доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ) чрезвычайно важна: с одной стороны, рост уровня гормона может быть только маркером центральных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции, с другой – его избыток оказывает прямое стимулирующее влияние на развитие пролиферативных процессов в молочных железах, реализуемое путем увеличения содержания рецепторов к эстрадиолу в ткани молочных желез, повышения чувствительности клеток к действию эстрадиола, а также ускорения роста эпителиальных клеток, приводя к развитию ДДМЖ (6).

В то же время, согласно данным некоторых исследователей, при гиперпролактинемии фиброзно-жировая инволюция молочных желез развивается чаще, чем ДДМЖ (7, 8).

ДДМЖ (синонимы: фиброзно-кистозная болезнь, фиброзно-кистозная мастопатия) представляет собой группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений

ткани молочной железы с нарушенным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в молочной железе измененный фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но не обязательно, сосуществуют (ВОЗ, 1984).

Общая частота выявления ДДМЖ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 29 до 43%. Принято считать, что риск развития малигнизации при непролиферативных формах заболевания составляет 0,9%, при умеренно выраженной пролиферации – 2%, а при резко выраженной пролиферации – 31% (9).

Попытка единой систематизации диспластических процессов в молочных железах отражена в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (1998, Женева).

Код по МКБ-10:

- болезни молочной железы (N60-N64), исключены болезни молочной железы, связанные с деторождением (O91-O92);
- N60 – доброкачественная дисплазия молочной железы, включена фиброзно-кистозная мастопатия;
- N60.0 – солитарная киста молочной железы (киста молочной железы);
- N60.1 – диффузная кистозная мастопатия (кистозная молочная железа); исключена: с пролиферацией эпителия (N60.3);
- N60.2 – фиброаденоз молочной железы, исключена фиброаденома молочной железы (D24);
- N60.3 – фибросклероз молочной железы (кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия);
- N60.4 – эктазия протоков молочной железы;
- N60.8 – другие доброкачественные дисплазии молочной железы;
- N60.9 – доброкачественная дисплазия молочной железы неуточненная.

В настоящее время в России принята классификация мастопатии по клиническим проявлениям: диффузная, диффузно-узловая, фиброзно-кистозная, узловая (9).

По соотношению соединительнотканного и железистого комплексов и жирового фона на маммограммах выделяют 5 форм диффузной мастопатии:

- мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
- диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
- смешанная форма диффузной мастопатии;
- склерозирующий аденоз.

Главный вопрос, стоящий перед врачами, – является ли ДДМЖ предраковым состоянием. Как отдельная нозологическая единица ДДМЖ была выделена еще в 1838 г. J. Velrean, и до конца XX в. считалось, что все ее проявления стимулируют развития рака молочной железы (5, 10). Существовало мнение, что пролиферация соединительной ткани при диффузной мастопатии сопровождается пролиферацией эпителия, которая приводит к малигнизации (10). Существует классификация, основанная на делении мастопатии по степени выраженности пролиферации (Prechtel K. et al., 1979).

К I степени относится фиброзно-кистозная мастопатия без пролиферации, ко II степени – фиброзно-кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия без атипичности и к III степени – мастопатия с атипичной пролиферацией эпителия. Причем II и III степени относятся к предопухолевым состояниям. По данным Prechtel K. et al. (1979), на долю мастопатии I степени приходится 70%, II степени – 21% и III степени – 5%.

В настоящее время предраковыми состояниями считаются те формы ДДМЖ, при которых гистологически присутствует пролиферация (11). Проявление в измененной молочной железе (папиллома, протоковая аденома, склерозирующий аденоз) апокриновой метаплазии повышает онкологическую настроенность врача. Более того, ее наличие даже в кисте молочной железы повышает риск озлокачествления. К счастью, кисты с проли-

ферацией эпителия встречаются достаточно редко (0,3-1,4%). Диффузная мастопатия относится к непролиферативным формам. При ее наличии риск развития рака молочной железы составляет 0,9% (9, 12).

Современные подходы к профилактике РМЖ включают раннюю диагностику путем маммографического скрининга, а также модификацию образа жизни (низкокалорийная диета и увеличение содержания пищевых волокон в рационе, повышение физической активности). Доказано, что своевременное выявление эндокринных заболеваний и адекватная их коррекция снижают частоту возникновения ДДМЖ на 50%.

К гормонам, наиболее часто «обвиняемым» в проблеме ДДМЖ, относятся эстрогены, прогестерон и пролактин.

Действительно, важной причиной возникновения диспластических заболеваний молочных желез считается нарушение баланса половых стероидов – эстрогенов и прогестерона в организме женщины, в результате которого развивается относительная гиперэстрогения, что приводит к пролиферации эпителия альвеол, протоков, усилению активности фибробластов и вызывает пролиферацию соединительной ткани молочной железы.

В настоящее время предполагаются три равновероятных и не исключающих друг друга механизма пролиферативного действия эстрогенов на молочную железу:

1) прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет взаимодей-

ствия эстрадиола, связанного с эстрогенным рецептором, с ядерной ДНК;

2) непрямой механизм – за счет индукции синтеза факторов роста, действующих на эпителий молочной железы ауто- или паракринно;

3) стимуляция клеточного роста за счет отрицательной обратной связи, согласно которой эстрогены нивелируют эффекты ингибирующих факторов роста.

Прогестерон способен ограничивать влияние эстрогенов на ткань молочной железы. В зависимости от дозы и продолжительности воздействия прогестерон может потенциально видоизменять ответ как нормальных, так и раковых клеток молочной железы на разных уровнях:

1) стимуляция продукции 17β-гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые быстро окисляют эстрадиол в менее активный эстрон и затем, связывая последний, превращают его в неактивный эстрона сульфат;

2) созревание и дифференцировка эпителия альвеол, который подвергается дальнейшему клеточному делению;

3) down-регуляция эстрогенных рецепторов в эпителии молочных желез проявляется снижением пролиферации клеток, стимулированной эстрогенами;

4) модуляция апоптоза клеток молочной железы посредством p53-супрессора опухоли;

5) модулирование митогенных протоонкогенов.

Таким образом, наряду со способ-

ностью прогестерона снижать экспрессию рецепторов эстрогенов, данный гормон уменьшает локальный уровень активных эстрогенов, ограничивая тем самым стимуляцию.

Неоднозначное действие прогестерона на ткани молочной железы также связано с воздействием последнего на различные типы рецепторов прогестерона, которые бывают двух видов: А и В. Хотя оба типа рецепторов связываются с прогестероном, функциональная активность у них различна. В то время как В-тип рецептора обеспечивает эффекты прогестерона на клетку, А-тип супрессирует его активность. В различных тканях-мишенях прогестерона соотношение различных типов рецепторов может определять чувствительность этих тканей к действию данного гормона. Как было установлено, в норме соотношение этих двух типов рецепторов равно, однако при развитии диспластических процессов в молочной железе в ее тканях начинает преобладать один из типов рецептора, обеспечивая тем самым чувствительность молочной железы к воздействию прогестерона, причем соотношение двух типов рецепторов варьирует среди пациенток (6).

Развитие гиперпластических процессов в молочных железах отмечается у 52% больных с гиперпролактинемией. Согласно данным И.Е. Корнеевой (2005), рентгенологическая характеристика состояния молочных желез при гиперпролактинемии различается в зависимости от происхождения гиперпролактинемии – органического (микро- и макроаденомы гипофиза) или функционального.

При функциональной гиперпролактинемии гиперпластические процессы в молочной железе присутствуют в 65% случаев, инволютивные в 2,2% и нормальная рентгенологическая картина – в 33%. В то время как при органической гиперпролактинемии эти цифры равны 25,5%, 53,5% и 21,5% соответственно.

Часто бывает, что при наличии болей, тяжести или дискомфорта



Обсуждая вопрос о взаимосвязи мастопатии и уровня пролактина, нельзя обойти вниманием вопрос о нормопрولاктинемической галакторее. Нормопрولاктинемическая галакторея может служить маркером недостаточности лютеиновой фазы, а иногда и бесплодия. Не всегда при так называемой нормопрولاктинемической галакторее пролактин имеет нормальный уровень. У 36% больных выявлено нарушение ритма секреции пролактина. В этой группе также отмечен высокий эффект терапии агонистами дофамина (20). В настоящее время в таких случаях применяется Достинекс (каберголин) по 1/2 табл. 0,5 мг 2 раза в неделю до устранения клинической симптоматики.

Достинекс®

(КАБЕРГОЛИН)

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ
И ПОДАВЛЕНИЯ ЛАКТАЦИИ



- Достинекс® — доказанная эффективность в лечении синдрома гиперпролактинемии¹
- Достинекс® — хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов у более 90% пациентов^{2,3}
- Достинекс® — 13-летний опыт применения в России⁴

Краткая информация по препарату Достинекс®

Достинекс® (каберголин) таблетки.

Состав и форма выпуска: каберголин 0,5 мг, по 2 или по 8 таблеток в упаковке.

Фармакологические свойства: каберголин является дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием.

Показания к применению: предотвращение физиологической лактации после родов, подавление уже установившейся послеродовой лактации, лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею, пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы), идиопатическая гиперпролактинемия; синдром «пустого» турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией.

Побочные действия: наиболее часто встречаются такие побочные эффекты, как снижение АД в течение первых 3–4 дней после родов, головокружение, головная боль, тошнота, рвота. Побочные явления носят транзиторный характер, а по тяжести являются нетяжелыми или среднетяжелыми.

Противопоказания: повышенная чувствительность к каберголину или другим компонентам препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи; детский возраст (до 16 лет), т.к. безопасность и эффективность препарата у детей не установлена.

Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкцией⁵

Список литературы:

1. Webster J. et al. A comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. The New England Journal of Medicine 331:904-909, Oct.1994.
2. Colao A., Di Sarno A. et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000.
3. Caballero-Gordo A., Lopez-Nazareno N. et al. Oral cabergoline. Single-dose inhibition of puerperal lactation. J. Reprod Med. 1991 Oct; 36(10):717-21.
4. РУ II-8-242-N 009400 от 21.04.1997 г.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Достинекс № П N013905/01.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч.Си.Пи. Корпорэйшн» (США)
109147 Москва, ул. Таганская, д.17-23. Тел.: (495) 258-55-35. Факс: (495) 258-55-38.



DOS-10-01

Достинекс®
(КАБЕРГОЛИН)

ПРЕИМУЩЕСТВА ОЧЕВИДНЫ

в молочных железах ДДМЖ при обследовании не выявляется. Такое состояние называется мастодинией. Указанные симптомы могут возникать либо без связи с внешними причинами, либо во второй (лютеиновой) фазе цикла. В том случае, когда при болезненности, тяжести или дискомфорте в молочных железах выявляется ДДМЖ, речь идет о масталгии как о симптоме ДДМЖ. И хотя не всеми исследователями подтверждено участие пролактина в генезе мастодинии (13), терапия агонистами дофамина приносит облегчение и при его нормальном уровне (14, 15). Разницы в эффективности данной терапии для уменьшения мастодинии у женщин с нормопролактинемией и гиперпролактинемией не выявлено. Кроме того, отмечены замедление развития кист и снижение уровня гиперплазии эпителия на фоне терапии агонистами дофамина (16).

Секреция пролактина имеет пульсирующий характер. Показано, что при ДДМЖ с нормальным уровнем пролактина его суточный ритм может нарушаться, а среднесуточная величина повышаться. У женщин с нормопролактинемией и овуляторным менструальным циклом в лютеиновой фазе уровень пролактина в 25% достоверно увеличивался.

Некоторые исследователи рассматривают гиперпролактинемия как вторичную по отношению к гиперэстрогемии (17).

В сравнительных исследованиях уровня пролактина у больных с узловыми доброкачественными и малигнизированными образованиями

распространенность гиперпролактинемии до хирургического лечения примерно одинаковая – от 5 до 7% (13). С возрастом ее частота увеличивается. У женщин в постменопаузе гиперпролактинемия встречается чаще – до 10% случаев (18).


Обсуждая вопрос о взаимосвязи мастопатии и уровня пролактина, нельзя обойти вниманием вопрос о нормопролактинемической галакторее. В практике эндокринолога и маммолога такие больные встречаются часто.

Нормопролактинемическая галакторея может служить маркером недостаточности лютеиновой фазы, а иногда и бесплодия (19). Не всегда при так называемой нормопролактинемической галакторее пролактин имеет нормальный уровень. У 36% больных выявлено нарушение ритма секреции пролактина. В этой группе также отмечен высокий эффект терапии агонистами дофамина (20). В настоящее время в таких случаях применяется Достинекс (каберголин) по 1/2 табл. 0,5 мг 2 раза в неделю до устранения клинической симптоматики.

В 2006 г. были опубликованы данные, полученные в ФГУ «Эндокринологический научный центр» Сергеевой Н.И. и соавт., о влиянии агонистов дофамина на структуру молочной железы у женщин с гиперпролактинемией. Пациентки наблюдались от 11 до 16 мес., и на фоне терапии агонистами дофамина (в т.ч. Достинекс в дозе 0,5-3,5 мг в неделю в 2 приема) нормализация пролактина была достигнута у 72 пациенток, у которых уровень

пролактина снизился с 4012,7 мЕд/л до лечения до 276,3 мЕд/л после терапии. У всех женщин с ДДМЖ на фоне лечения была отмечена положительная динамика (21).

В последние годы появляется все больше данных о возможности использования Достинекса для лечения гиперпролактинемии при планировании беременности. Согласно результатам Colao A. et al. (2008), из 329 беременностей, наступивших на фоне приема Достинекса, 258 (78%) закончилось родами, 71 (22%) – абортми, в т.ч. 9 (2,7%) по медицинским показаниям, 31 (9,4%) по желанию женщины прервать беременность и 30 (9,1%) спонтанные, что соответствует средним показателям в популяции (10-15%). У 193 (77%) детей, рожденных у этих матерей, период гестации был более 37 нед., а вес детей 3-4 кг – у 62% детей. Эти данные свидетельствуют о том, что Достинекс может успешно использоваться при планировании беременности у женщин с гиперпролактинемией, препарат не оказывает тератогенного эффекта и негативного влияния на здоровье матери.

Таким образом, в большинстве случаев ДДМЖ являются гормонально зависимой патологией, и лечение заболевания, профилактику РМЖ следует начинать с терапии основного эндокринного заболевания. В случае гиперпролактинемии или нормопролактинемической галактореи, в том числе и при планировании беременности, в современных условиях необходимо использовать агонисты дофамина. 

Литература

- Leonard R.C. Psychological response and survival in breast cancer // *Lancet*, 2000; 29: 355-404.
- Апанасевич В.И., Юдин С.В., Куксов Г.И. Синдромальная диагностика заболеваний молочной железы // Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2002. 108 с.
- Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2000. 574 с.
- Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития (настольная книга детского гинеколога) / Под ред. В.И. Кулакова, Е.В. Уваровой. М.: Трида-Х, 2004. 136 с.
- Летягин В.П. Мастопатия // *Русский медицинский журнал*, 2000, т. 8, №11: 468-472.
- Андреева Е.Н., Леднева Е.В., Овсянникова Т.В., Корженкова Г.П., Чистяков С.С., Пустотина О.А. Доброкачественные заболевания молочных желез. Клинические лекции по материалам школы «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения заболеваний молочных желез». М., 2006. 83 с.
- Бухтеева Н.Ф., Мельниченко Г.А., Святых А.В., Стручкова Т.Л. // *Современная медицина*, 1984, №11: 75-78.
- Прилепская В.Н., Бурдина Л.М., Егорова Е.В. и др. // *Акушерство и гинекология*, 1991, №5: 47-50.
- Чистяков С.С., Гребенникова О.П., Шикина В.Е. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни // *Русский медицинский журнал*, 2003; т. 11, №11.
- Vorherr H. // *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 1986, Vol. 154, №1: 161-179.
- Mauvais-Jarvis P. // *J. Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod.*, 1981, Vol. 14, №2: 623-626.
- Сергеева Н.И., Дзеранова Л.К., Меских Е.В., Рожкова Н.И., Андреева Е.Н. Участие пролактина в формировании фиброзно-кистозной мастопатии. Пролактин и нормопролактинемическая галакторея // *Акушерство и гинекология*, 2005; №2: 13-15.
- Nicol M., Willis C., Yiangou C. et al. // *Breast J.*, 2002, Vol. 8, № 5: 281-285.
- Mansel R.E., Dogliotti L. // *Lancet*, 1990; Vol. 335, №8683: 190-193.
- Murta E.F., de Freitas M.M., Velludo M.A // *rev. Paul. Med.* 1992; Vol. 110, № 6: 251-256.
- Santoro C., Cappa M., Maretti C. et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1982; Vol. 20, №10: 479-481.
- Kubista E. // *Zbl. Gynakol.* 1990; Bd 112, № 17: 1091-1096.
- Krishnamoorthy G., Govindarajulu P., Ramalingam V. // *Neoplasma*, 1989, Vol. 36, № 2: 221-231.
- Padilla S.L., Person G.K., McDonough P.G., Reindollar R.H. // *Fertil. Steril.*, 1985; Vol. 44, № 5: 695-698.
- Gangemi M., Velasco M., Graziottin A. et al. // *Clin. Exp.Obstet.Gynecol.*, 1981, Vol. 8, № 2: 79-82.
- Сергеева Н.И. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2006. 24 с.