

Фиброзно-кистозная мастопатия у пациенток с изменениями уровня пролактина

А.А. ЛИТВИЩЕНКО, С.Г. БУГАЙЦОВ,
В.Е. САФОНОВ, К.В. КРАВЧЕНКО

Резюме. В статье рассмотрены этиопатогенетические аспекты, современные методы диагностики, клиническое течение и лечение гиперпролактинемии у пациенток с дисгормональными изменениями молочных желез.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, дисгормональные изменения, молочная железа.

В последние годы интерес врачей различных специальностей привлекают заболевания и синдромы, связанные с повышенной секрецией гормона передней доли гипофиза пролактина (ПРЛ) – гиперпролактинемией.

Первые описания характерной для гиперпролактинемии картины заболевания встречаются еще в трудах древних авторов. А в 1953 г. J. Argon и F.V. del Castillo высказали предположение о том, что у пациенток с галактореей и аменореей вырабатывается избыток особого гормона [1].

Человеческий пролактин был впервые выделен в 1970 г. Францем и Кляйнбергом, благодаря разработке метода радиоиммунного анализа (РИА), что позволило выделить гиперпролактинемию как самостоятельное заболевание и отличить пролактин-секретирующие опухоли от нефункционирующих аденом гипофиза [2]. Результаты дальнейших исследований позволили уточнить физиологическое и патофизиологическое значение пролактина. Единственным четко установленным местом синтеза и секреции пролактина у мужчин и небеременных женщин является гипофиз: так называемые клетки – аденоциты лактотрофы передней доли гипофиза [3].

Пролактин является белковым гормоном. Основная форма пролактина, циркулирующего в крови, представляет собой полипептидную цепочку (одноцепочечный полипептид), состоящую из 199 аминокислотных остатков, связанных 3 дисульфидными мостиками, с молекулярной массой 23 кДа [1].

Концентрация пролактина в гипофизе составляет около 200 мг. Время полужизни гормона в плазме крови по данным разных исследователей от 30–40 до 50–60 мин. Однако его биологический эффект сохраняется значительно дольше, так как гормон надежно связывается с лактогенными рецепторами на длительное время. Так, время полужизни пролактина, связанного с рецепторами, составляет 2 дня [4].

Пролактин синтезируется в основном в передней доле гипофиза, а также в других отделах головного мозга, ткани молочной железы, Т-лимфоцитах, миоэпителии, эпителии толстой кишки и др. (нейрофизарные источники секреции пролактина) [5, 6].

По химическому составу пролактин родственен гормону роста и плацентарному лактогену. Это эволюционно один из старейших гормонов, имеющийся у млекопитающих, рыб, рептилий и птиц. У млекопитающих пролактин является ключевым фактором лактации. У рыб, земноводных и птиц пролактин участвует в других функциях, но они также связаны с репродукцией [4].

Открытие пролактина несколько изменило наши представления о регуляции репродуктивной функции. Было показано, что избыточная секреция пролактина, которому ранее отводилась скромная роль в регуляции лактации, является причиной нарушения менструальной и генеративной функций более чем в 25–30% случаев [7–9]. Это связано с тем, что гиперпролактинемия нарушает цикличность выделения гонадотропинов, что способствует прекращению овуляции [4]. Менструальный цикл контролируется взаимодействием многих гормонов. Даже незначительные изменения концентрации гормонов в плазме крови могут стать причиной расстройств менструального цикла и бесплодия [5].

Гипофиз является своеобразным «дирижером» эндокринной системы. Он регулирует деятельность различных желез внутренней секреции: щитовидной железы, надпочечников, яичников и яичек, путем выработки соответствующих гормонов. Пролактин, наряду с лютеинизирующим гормоном (ЛГ) ЛГ и фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) регулируют половую жизнь и размножение. У женщин они стимулируют образование женских половых гормонов эстрогенов и созревание яйцеклетки, а также регулируют менструальный цикл. У мужчин эти гормоны стимулируют выработку мужского полового гормона тестостерона, а также подвижность сперматозоидов [4].

Из других эффектов пролактина интерес представляет его диабетогенное действие, связанное с непосредственным стимулирующим влиянием пролактина на β -клетки поджелудочной железы, что может привести к развитию периферической инсулинорезистентности, яичниковой гиперандрогении и формированию синдрома поликистозных яичников (СПЯК). Кроме того, пролактин способствует деминерализации костной ткани путем подавления секреции кальцитонина (гипокальциемический гормон продуцируемый С-клетками щитовидной железы), а также снижения синтеза эстрогенов в яичниках. Поэтому у женщин с гиперпролактинемией имеется риск развития остеопороза.

Нейрорегуляция секреции пролактина многофакторна и находится под непосредственным гипоталамическим контролем за счет множественных нейроэндокринных, аутокринных, паракринных механизмов [3].

Регуляцию выделения пролактина осуществляют преимущественно дофаминергические структуры гипоталамуса. П. Жагу et al. при изучении уровня пролактина у крыс во время стресса впервые показали, что дофамин подавляет секрецию пролактина аденогипофизом. Антагонисты дофамина усиливают выделение пролактина аденогипофизом. Так нейрон-пептид морфиноподобного действия (опиоидный пептид) эндорфин, регулирует гонадотропную функцию гипофиза, а также подавляет синтез дофамина, что в свою очередь способствует стимуляции секреции пролактина [5].

Причины гиперпролактинемии столь же многогранны, как и все симптомы, обусловленные гормональными нарушениями [10]:

1) увеличение количества пролактинсекретирующих клеток (период беременности, гиперплазия, пролактинома);

2) снижение ингибиторных влияний на лактотрофные клетки, в частности, при опухолях гипофиза (так называемая сопутствующая гиперпролактинемия; уровень пролактина повышается вследствие нарушенной ингибции, например, сдавления (опухолью) портальных сосудов);

3) увеличенная стимуляция аденогипофизом секреции пролактина при первичном гипотиреозе, когда повышается концентрация тиреотропного гормона (ТТГ). Для гипотиреоза характерно изменение поведенческих реакций (апатия, безразличие, ухудшение памяти), что связано с резким снижением обменных процессов в центральной нервной системе (ЦНС), являющимся результатом уменьшения концентрации тиреоидных гормонов. Отмечается также резкая слабость, утомляемость с нарушением трудоспособности, отеки, сухость кожных покровов, ломкость ногтей и выпадение волос, запоры. Иногда первым проявлением гипотиреоза является спонтанная галакторея с различными нарушениями менструального цикла, по поводу которых пациентки обращаются к гинекологу. Решающая роль принадлежит исследованию гормонов крови, при котором отмечается повышение ТТГ и снижение тиреоидных гормонов T_3 и T_4 на фоне повышенного или нормального уровня ПРЛ.

4) ятрогения (одна из наиболее частых причин) Лекарственные средства, как правило, антагонисты дофамина, вытесняют дофамин из рецепторов лактотрофных клеток. Следует обратить особое внимание на бензамиды, такие, как метоклопрамид и сульпирид, а также фенотиазин и другие нейролептики, прежде всего галоперидол. Алкалоиды раувольфии или альфамстил – ДОФА, противозачаточные средства с высоким содержанием эстрогенов могут вызвать гиперпролактинемию. Врач обязательно должен осведомиться о том, какие лекарственные препараты и как долго принимает его пациентка;

5) заболевания яичников – синдром СПКЯ;

б) повышенный уровень надпочечниковых андрогенов (ДЭА и ДЭА-С). Отмечают у 30-40% женщин с гиперпролактинемией. Доказано, что их уровень снижается на фоне лечения бромкриптином. В сетчатой зоне коры надпочечников были найдены рецепторы к пролактину; кроме того, гиперпродукцию андрогенов можно объяснить общностью гипоталамической регуляции пролактин-секретирующей и АКГГ-секретирующей функции гипофиза. Снижение уровня ПССГ объясняют непосредственным влиянием пролактина на печень, где они синтезируются.

7) цирроз печени. Умеренная гиперпролактинемия, может встречаться у пациентов с циррозом печени. Причины этого биохимического нарушения многофакторны: изменение в центральном метаболизме моноамина, вторичном к болезни непосредственно и/или чрезмерному употреблению алкоголя, увеличенная степень продукции эстрогенов. Наиболее вероятной причиной гиперэстрогемии при циррозе печени является усиление периферического превращения андрогенов в эстрогены. Кроме того, в декомпенсированной стадии цирроза печени снижается концентрация тестостерона, а уровень глобулина связывающего половые гормоны нарастает. Образование этого глобулина стимулирует продукцию эстрогенов. Развитию гипогонадизма и феминизации, обусловленной гиперэстрогемией при циррозе печени, способствует также гиперпролактинемия.

8) хроническая почечная недостаточность (у 65% пациентов, которые находятся на гемодиализе есть гиперпролактинемия);

9) заболевания головного мозга (опухоль мозга, менингит, энцефалит);

10) стрессовые ситуации, нарушение функции гипофизной железы, яичников (влияние по типу «обратной связи»). Как правило, повышение уровня пролактина наблюдают у женщин, занимающихся интеллектуальным трудом, живущих в крупных городах, находящихся в условиях хронического стресса.

Патологическая гиперпролактинемия развивается в результате анатомических или функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Приводим анатомо-функциональную классификацию причин гиперпролактинемии [10]:

I. Анатомические причины:

1. Опухоли гипофиза (краниофарингиома, глиома, гранулема), гормонально-активные опухоли (пролактиномы, смешанные ПРЛ-, АКГГ-секретирующие аденомы гипофиза).

2. Повреждения ножки гипофиза в результате травмы или хирургического вмешательства, черепно-мозговые травмы, воздействие радиации.

II. Функциональные причины:

1. Стрессы.

2. Нейроинфекции (менингит, энцефалит).
3. Различные эндокринные заболевания (гипотиреоз, болезнь Кушинга, синдром Пельсона, акромегалия).

III. Более редкие причины:

1. Почечная недостаточность.
2. Эктопическая продукция пролактина при бронхогенной карциноме, гипернефроме.
3. Операции, травмы в области грудной клетки.
- IV. Ятрогенные причины (после приема лекарственных препаратов):
 1. Эстрогены, эстрогенсодержащие оральные контрацептивы.
 2. Препараты, влияющие на секрецию и обмен дофамина: фенотиазины, галоперидол, метоклопрамид, домперидон, пимозид, сульпирид.
 3. Препараты, истощающие запасы дофамина в ЦНС: резерпин, α-метилдофа, ингибиторы моноаминоксидаз, опиоиды;
 4. Стимуляторы серотонинергической системы: амфетамины, галлюциногены.

В основе патогенетических механизмов гиперпролактинемии лежит нарушение дофамин-ингибирующего влияния на синтез и выделение пролактина. В результате постоянной стимуляции секреции пролактина происходит сначала гиперплазия лактотрофов гипофиза, а затем возможно формирование микро- и макроаденомы гипофиза. Опухоли и воспалительные процессы в области гипофизоталамуса могут нарушать синтез и/или выделение дофамина из нейронов тубероинфундибулярной области в портальную систему [5].

Функциональная гиперпролактинемия отмечается примерно у трети женщин с СПКЯ, что обусловлено нарушением дофаминергического контроля не только синтеза и выделения ГнРГ, но и ПРЛ. Кроме того, хроническая гиперэстрогения при СПКЯ оказывает стимулирующий эффект на синтез пролактина [10].

Гиперпролактинемия способствует развитию аменореи и бесплодию, так как повышение уровня пролактина подавляет стероидогенез в яичниках и развитие фолликулов [5].

В последние годы выделяют так называемую транзиторную гиперпролактинемия, часто сопутствующую бесплодию, что проявляется лютеолитическим эффектом пролактина на желтое тело [10].

Гиперпролактинемия также приводит к снижению либидо у женщин, страдающих доброкачественными нейропсихическими реакциями в виде депрессии, раздражительности, эмоциональной лабильности. В механизмах возникновения фригидности, помимо психогенных и гипоталамических нарушений, ответственных за поведенческие реакции, определенную роль играет снижение синтеза андрогенов в клетках теки яичников на фоне снижения уровня гонадотропинов [7–9].

Различают физиологическую и патологическую гиперпролактинемию. Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается при беременности, родах, лактации [10].

Во время беременности особенно важную роль играет пролактин (когда молочная железа готовится к лактогенезу). Так, пролактин стимулирует образование грудного молока в период лактации и формирует материнский инстинкт (физиологическая гиперпролактинемия). Пролактин обеспечивает синтез протеинов, углеводов и липидов грудного молока, а также физиологическую пролиферацию тканей молочной железы. После окончания лактации уровень пролактина снижается до базового [5].

Галакторея (лакторея) – от единичных капель молозива до струйного выделения молока – наблюдается не у всех женщин (около 67%) с гиперпролактинемией и не коррелирует с уровнем ПРЛ. Галакторея может быть как на фоне ановуляции, так и на фоне овуляторных менструальных циклов. Последнее связано с гиперчувствительностью рецепторов ПРЛ к нормальному его уровню или с высокой биологической активностью ПРЛ. Галакторея выявляется почти у всех женщин с аменореей и у каждой второй при олигоменорее. При относительно регулярном ритме менструаций и подтвержденной гиперпролактинемии галакторея выявляется у 15–20% женщин [11].

Согласно классификации ВОЗ (1984), различают три степени галактореи:

I степень – выделение молозива из сосков при пальпации молочных желез;

II степень – струйное выделение молока при пальпации молочных желез;

III степень – спонтанное выделение молока.

Нарушения уровня пролактина не у всех женщин проявляются постоянным повышением его концентрации, т. е. гиперпролактинемией. Чаще развивается не постоянная, а так называемая латентная гиперпролактинемия, при которой избыток гормона секретируется только короткое время, как правило, ночью (за 2 часа до сна и во время сна), в связи с чем, может не фиксироваться при стандартном гормональном обследовании. У таких пациенток уровень пролактина днем (предпочтительнее определять утром) обычно не превышает показатель нормы. Поэтому целесообразно, кроме общепринятой методики определения пролактина, проводить тест стимуляции секреции пролактина для выявления повышенной способности гипофиза накапливать пролактин. Метоклопрамид способствует частичному высвобождению накопленного гипофизом пролактина. Повышение уровня пролактина определяют в плазме крови. Определение суточного ритма секреции ПРЛ уточняет генез гиперпролактинемии. Л.К. Дзеранова рекомендует определять пролактин в 3.00–9.00 и в 15.00–21.00 часов. В

норме в 3.00 часа уровень ПРЛ увеличивается на 50% и более и возвращается к исходным показателям в утренние часы. Отсутствие пика секреции гормона указывает на органическую природу гиперпролактинемии, а длительное повышение его уровня после пробуждения – на транзиторную или скрытую гиперпролактинемия [1].

Такие нерегулярные всплески секреции пролактина часто вызывают набухание молочных желез, болезненность, отек, особенно во II фазу менструального цикла или непосредственно перед менструацией, а также вегетативные расстройства, мигреноподобные головные боли, отеки конечностей, боли в животе, метеоризм.

Этот симптомокомплекс получил название предменструального синдрома (ПМС), который обычно проходит с началом менструаций [6].

Патологическое повышение пролактина вне беременности и лактации является одной из главных причин развития фиброзно-кистозной мастопатии [12].

Фиброзно-кистозная мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь) относится к предопухольным заболеваниям молочных желез. По определению ВОЗ (2004) фиброзно-кистозная мастопатия – это комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочных желез с формированием дисморфальных соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в молочной железе изменений фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но не обязательно сосуществуют [6].

Среди множества классификаций фиброзно-кистозной мастопатии наибольшее распространение получила классификация Н.И. Рожковой (1993), выделяющей следующие формы мастопатии [13]:

- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
 - смешанная диффузная фиброзно-кистозная мастопатия;
 - склерозирующий аденоз;
 - узловатая фиброзно-кистозная мастопатия.

Молочные железы – это железистые гормонозависимые органы, входящие в репродуктивную систему женщины, которые развиваются и начинают функционировать под влиянием целого комплекса гормонов [6]. Согласно данным других исследователей в развитии и функционировании молочных желез участвует практически вся гормональная система, и наиболее активно – 16–18 гормонов [4, 14].

Определенную роль в жизнедеятельности молочной железы играет гормон пролактин, который оказывает прямое стимулирующее влияние на развитие пролиферативных процессов в молочной железе путем увеличения количества рецепторов к эстрадиолу, тем самым увеличивая чувствительность клеток молочной железы к последнему [6].

Как правило, при фиброзно-кистозной мастопатии, обусловленной длительной гиперпролактинемией и аменореей, отмечается умеренная гиперплазия молочных желез, не характерная для аменореи при эстрогендефицитных состояниях. Этот клинический признак указывает на гиперпролактинемия, являющейся причиной развития умеренно выраженной фиброзно-кистозной мастопатии [4].

При фиброзно-кистозной мастопатии и выявленном повышении пролактина необходимо исследование тиреоидных гормонов и ТТГ для исключения гипотиреоза, характеризующегося повышенным уровнем ТТГ на фоне снижения T_3 и тироксина T_4 . Исследование других гормонов крови не играет решающей роли в диагностике гиперпролактинемии, являющейся причиной развития фиброзно-кистозной мастопатии [6].

Необходимо, на наш взгляд, более подробно остановиться на проблеме взаимосвязи структурных и функциональных (дисгормональных) изменений щитовидной и молочной железы у пациентов, пострадавших от аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС).

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в морфогенезе и дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. Действие гормонов щитовидной железы на молочную железу может реализоваться непосредственно или через рецепторы к другим гормонам, например к пролактину. Так в период маммо- и лактогенеза, повышенная метаболическая потребность молочной железы обеспечивается высокой концентрацией в ней тиреоидных гормонов, которая достигается благодаря большей активности ингибиторов связывания тиреоидных гормонов [15].

T_4 и T_3 играют важную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. В современной литературе накоплены многочисленные данные, которые свидетельствуют о связи фиброзно-кистозной мастопатии с заболеваниями щитовидной железы. Гипотиреоз повышает риск возникновения фиброзно-кистозной мастопатии у 3,8% пациенток [15].

У пациенток с первичным гипотиреозом в 40% случаев присутствуют повышенный уровень пролактина. Большинство исследователей придерживаются мысли, что гиперпролактинемия при гипотиреозе является следствием повышенного уровня тиреолиберина гипоталамуса. В результате изучения секреции пролактина на протяжении суток и ТТГ, было установлено, что ритм секреции двух гормонов разный и пики повышения

их уровня в крови не совпадают, поэтому предположили, что снижение уровня тиреоидных гормонов в крови приводит к увеличению чувствительности пролактотрофов к тиреолиберину, что и приводит к гиперпролактинемии. Также важными механизмами гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе есть снижение освобождения гипоталамического дофамина и снижение чувствительности, а возможно и количества рецепторов к дофамину на лактотрофах [15, 16].

Гормоны щитовидной железы опосредовано регулируют синтез и метаболизм половых гормонов. Эстрогены в свою очередь повышают чувствительность тиротрофов к тиреолиберину, что приводит к усилению их функции, снижению концентрации тироксина, трийодтиронина, что способствует повышению освобождения пролактина и соответственно развитие гиперпролактинемических состояний в дальнейшей цепи дисгормональных процессов [17, 18].

Авария на ЧАЭС привела к значительному увеличению частоты выявления среди пострадавших такой распространенной патологии как аутоиммунный тиреоидит (АИТ), гипотиреоз, которая может коррелировать с гиперпролактинемией у этих больных.

Исследованиями ряда авторов установлено, что развитию дисгормональных изменений молочной железы в большинстве случаев предшествует гипофункция щитовидной железы [19–24].

М.Н. Добренский и Е.М. Добренская (2008) при определении влияния функционального состояния щитовидной железы на прогноз у больных с дисгормональными изменениями (гиперплазиями) молочной железы путем изучения неорганических фаз йодного обмена с использованием радиоактивного I^{131} , установили, что гипофункция ее отмечена у 52,6% больных с дисгормональными гиперплазиями молочных желез (фиброзно-кистозная мастопатия) [20]. М.И. Африкан (1977) установил, что при дисгормональных изменениях молочной железы, уровень ТТГ в крови повышен в 2–2,5 раза, и одновременно снижается концентрация T_4 на 20% и трийодтиронина T_3 почти в 2 раза [25]. J. Mitra et al. (1974) считают, что снижение T_3 и T_4 по механизму обратной связи приводит к повышению секреции тиреолиберина гипоталамусом, который кроме повышения секреции ТТГ аденогипофизом, повышает также скорость секреции пролактина у больных женщин с фиброзно-кистозными мастопатиями молочных желез в сравнении со здоровыми женщинами [26].

При всех формах фиброзно-кистозной мастопатии, необходимо проведение патогенетически обоснованной консервативной терапии, которая должна быть направлена на гармонизацию состояния нейроэндокринной системы, устранение дисбаланса гормонов в тканях молочных желез, нормализацию их структуры.

Целью комплексного лечения фиброзно-кистозной мастопатии является улучшение качества жизни за счет устранения субъективных проявлений болезни и прекращения прогрессирования процесса, что в конечном итоге призвано уменьшить заболеваемость раком молочной железы [6].

Консервативная терапия фиброзно-кистозной мастопатии проводится с учетом формы гиперпролактинемии. В первую очередь необходимо исключить первичный гипотиреоз, лечение которого проводится тиреоидными препаратами совместно с эндокринологом [6].

Назначают тиреоидные препараты: тиреоидин, L-тироксин или тиреокмб. Лечение, как правило, длительное и под контролем гормонов крови и общего самочувствия пациентки. Появление тиридных признаков передозировки препаратов (сердцебиение, возбудимость, плаксивость, раздражительность, тремор и т. д.) требует снижения их дозы. На фоне лечения улучшается общее самочувствие, прекращается лактация и нормализуется овуляторный менструальный цикл [27].

С 70-х годов XX столетия в клинической практике широко используют несселективные агонисты дофамина, совершенствование препаратов которых до настоящего времени актуально в связи с плохой переносимостью их пациентками (тошнота, падение артериального давления, слабость). Наиболее популярен бромкриптин, лечение которым при отеке и нагрубании молочных желез назначается по следующей схеме: 1–3-е сутки менструального цикла – 1/2 таблетки (1,25 мг) на ночь; 4–6-е сутки – по 1/2 таблетки утром и вечером; 7–9-е сутки – 1/2 таблетки утром, 1 таблетка (2,5 мг) на ночь; с 10 суток и до начала менструации – 1 таблетка 2 раза в день после еды. Из побочных эффектов терапии парлоделом отмечаются слабость, головокружения, обмороки, запоры, заложенность носа, тошнота.

К препаратам последнего поколения с минимальными побочными эффектами относятся каберголин (суточная доза 0,075 мг), который применяется ежедневно, и каберголин пролонгированного действия.

Каберголин относится к ингибиторам пролактина последнего поколения, так как является селективным агонистом дофаминергических рецепторов, считается основным препаратом для лечения различных форм фиброзно-кистозной мастопатии. Назначают по 0,25 мг 1 раз в 3 дня или по 0,5 мг 1 раз в неделю [4].

Трудности представляет выбор метода контрацепции у женщин, прошедших терапию гиперпролактинемии и выполнивших генеративную функцию, поскольку наиболее популярные эстрогенсодержащие комбинированные оральные контрацептивы, повышающие пролактин, им противопоказаны. Кроме того, имеются данные, что на фоне внутриматочной спирали также наблюдается повышение пролактина, что связывают с постоянным раздражением рецепторов эндометрия. Исходя из указанного,

методом выбора являются лапароскопическая стерилизация или оральные контрацептивы, содержащие чистые гестагены, а также пролонгированные — депо-провера, популярность которого невысока из-за побочных эффектов в виде ациклических кровавистых выделений [4].

Применение повышенных доз гомеопатического препарата Мастодиона в лечении фиброзно-кистозной мастопатии с повышенным уровнем пролактина, приводит к снижению уровня пролактина, особенно в первый месяц с тенденцией к некоторому повышению к третьему месяцу лечения, при этом содержание пролактина остается на 30% ниже исходного. Наряду с этим, существенно снижаются уровни ФСГ (почти в 3 раза) и ЛГ (в 4 раза), с некоторым повышением уровня эстрадиола и отсутствием изменений прогестерона (при резком снижении ЛГ), что говорит о существенном влиянии Мастодиона на изменение уровня пролактина (с учетом репетторных факторов) и его влиянии на гонадотропную функцию и уровень периферических гормонов. Повышение уровня эстрадиола на этапах лечения свидетельствует о сохранении принципа обратной связи между гипофизом (падние ФСГ) и яичниками (повышение уровня эстрадиола). Этот факт, сопровождающийся клиническим улучшением состояния больных (несмотря на повышение содержания эстрадиола), объясняется улучшением соотношения эстрадиол/прогестерон, поскольку у большинства больных (76,5%) преобладали аденоматозные (аденозная и аденозо-фиброзная формы дисгормональных гиперплазий) изменения на фоне относительного преобладания прогестина. Описанная динамика эстрадиола сопровождается положительным клиническим эффектом у 92,5% пациенток, при этом у больных с кистозным процессом отмечается уменьшение размеров и числа кист на 8,6% [4].

Тяжелых побочных эффектов и нежелательных реакций при применении Мастодиона у пациенток с дисгормональными изменениями молочных желез в клинических исследованиях не наблюдалось. Число побочных явлений при применении Мастодиона в увеличенной дозировке у этих пациенток значительно ниже, чем при применении синтетических ингибиторов пролактина [4].

Таким образом, гиперпролактинемия, как правило, приводит к появлению симптомов мастопатии, при этом она сама является симптомом множественности заболеваний или следствием побочного действия лекарственных препаратов, успешное лечение которого, прежде всего, должно быть основано на тщательном диагностическом поиске.

Литература

1. Дзеранова Л.К. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома / Л.К. Дзеранова, И.И. Бармина // Фармакотерапия. — 2009. — № 1. — С. 1–7.

2. Дрижак В.І. Дослідження тиреоїдного профілю у хворих на рак молочної залози. Проблеми діагностики та лікування захворювань пітоподібної залози / В.І. Дрижак : Республ. наук.-практ. конф.: тези доповід. — Харків, 1993. — С. 8–9.
3. Дрижак В.І. Гормони і рак молочної залози / В.І. Дрижак // Тернопіль, «Укрмедкнига», 2002. — 172 с.
4. Запорожан В.Н. Акушерство и гинекология. Книга I: Акушерство : учебник. — К. : Здоров'я, 2001. — 480 с.
5. Клиническая маммология / под ред. Е.Б. Камповой // М., Гэтар-медиа, 2006. — 512 с.
6. Изучение лекарственного препарата «Мамоклам» для лечения больших с фиброаденоматозом молочных желез/ Беспалов В.Г., Бараш П.Ю., Иванова О.А. [и др.] // Вopr. онкол. — 2005. — Т. 51, № 2. — С. 241–246.
7. Рожкова П.И. Рентгенодиагностика заболеланий молочной железы / Н.И. Рожкова. — М., 1993. — 24 с.
8. Поликарпов А.Ф. Влияние питовидной железы на развитие мастопатии / А.Ф. Поликарпов / Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии. — М., 2003. — С. 267–268.
9. Прилепская В.П. Масталгия у женщины репродуктивного возраста : клиника, диагностика, лечение / В.Н. Прилепская, Н.И. Волобуев, О.Б. Швецова // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 54–55.
10. Тарутинов В.И. Молочная железа: рак и предраковые заболелания / В.И. Тарутинов/ — К. : Книга Плюс, 2009. — 479 с.
11. Ткачева И.А. Состояние щитовидной железы у больных мастопатиями и злокачественными новообразованиями молочной железы / И.А. Ткачева // Дис. ... канд. мед. наук, 1997 — 21 с.
12. Титарчук Т.Ф. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины / Т.Ф. Титарчук, Н.В. Косей, А.О. Исламова // В кн.: Титарчук Т.Ф., Сольский Я.П. «Эндокринная гинекология. Клинические очерки». — К., Задовид, 2003. — 303 с.
13. Buurman H. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data / H. Buurman, W. Saeger // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — № 154. — P. 753–758.
14. Curich J. Thiroid disease and breast cancer / J. Curich // Lancet. — 1981. — № 8215. — P. 326.
15. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features / F. Donadio [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. — 2007. — № 37. — P. 552–557.
16. Kleinberg D.L. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors/ D.L. Kleinberg [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1977. — № 296. — P. 589–600
17. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary / S. Melmed // J. Clin. Invest. — 2003. — № 112. — P. 1603–1618.
18. Melmed S. Anterior pituitary / S. Melmed, D. Kleinberg // In: H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen eds. Williams textbook of endocrinology / 11-th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. — 2008. — P. 185–261.
19. Mitra J. Hypothalamic-pituitary-prolactin axis in breast cancer / J. Mitra, J. Hayward, A. McNelly // Lancet. — 1974, V.1. — № 7863. — P. 885–887.

20. Gillam M.P. Advances in the treatment of prolactinomas / M.P. Gillam [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2006. – № 27. – P. 485–534.
21. Schlechte J.A. Clinical practice. Prolactinoma // *J.A. Schlechte // N. Engl. J. Med.* – 2003. – № 349. – P. 2035–2041.
22. Singh L. Thiroid in breast cancer / L. Singh // *Asian Med. J.* – 1982. – V. 25. – P. 14–18.

Фіброзно-кістозна мастопатія у пацієток зі змінами рівня пролактину

**О.О. ЛИТВИНЕНКО, С.Г. БУГАЙЦОВ,
В.Є. САФОНОВ, К.В. КРАВЧЕНКО**

Резюме. У статті розглянуто етіопатогенетичні аспекти, сучасні методи діагностики, клінічний перебіг і лікування гіперпролактинемії у пацієток з дисгормональними змінами молочних залоз.

Ключові слова: гіперпролактинемія, дисгормональні зміни, молочна залоза.

Fibrocystic breast disease in patients with changes in prolactin levels

**A.A. LITVINENKO, S.G. BUGAJCOV,
V.E. SAFONOV, K.V. KRAVCHENKO**

Summary. The article provides etiopathogenic aspects, modern methods of diagnostics, clinical course and treatment of hyperprolactinemia in patients with dysghormonal mammary glands changes.

Keywords: hyperprolactinemia, dysghormonal changes, mammary gland.

УДК 616.089:616.381

Гістологічні та морфометричні характеристики кукси червоподібного відростка за різних методів його обробки

**І.А. ЛУРІН, М.В. ГНАТЮК,
І.О. СЕРОШТАНОВА, О.В. ОССОВСЬКИЙ**

Резюме. Проведено експериментальне дослідження по визначенню оптимального методу обробки кукси червоподібного відростка. Морфологічними методами (гістологія, морфометрія) досліджено кукси червоподібного відростка кролів. Морфометрично у куксі червоподібного відростка вимірювали товщину слизової оболонки, підслизової основи, м'язової та серозної оболонок та співвідношення між ними. Гістологічні та морфометричні дослідження свідчать, що структурні зміни у куксі червоподібного відростка неоднакові при виконанні апендектомії