

Пролактин і захворювання молочної залози: нові дані

С.І. Жук

Кафедра акушерства, гінекології і медицини плода Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Жіночий лікар. № 5 (73) / 2017

У статті йдеться про функції і роль пролактину в організмі жінки, висвітлено нові дані щодо патологічної ролі пролактину в генезі розвитку раку молочної залози. Окреслено медичні стратегії, спрямовані на зниження рівня цього гормону. **Ключові слова:** пролактин, гіперпролактинемія, рак молочної залози.

Експерти ВООЗ стверджують, що онкологічні хвороби – одна з основних причин зростання захворюваності та смертності у світі. Прогнози теж невтішні: за 20 років очікується збільшення онкологічної захворюваності ще на 70% – до 22 млн на рік [1]. Четверть усіх хворих – жінки, які страждають на рак молочної залози (РМЗ), – це тривожний сигнал для тих фахівців, що опікуються здоров'ям жінки.

В Україні ситуація теж надто серйозна. Так, за даними канцер-реєстру України за 2015 рік, серед 10 нозологічних форм злоякісних новоутворень у структурі захворюваності жінок пальму сумнівної першості посів рак молочної залози – 20,3%, так само, як і в структурі смертності жінок від злоякісних новоутворень (рис. 1, 2) [2]. Саме тому будь-яка нова інформація, що допомагає краще зрозуміти патогенез розвитку РМЗ і знизити ступінь ризику, сьогодні на вагу золота.

Зокрема, про ці гострі питання йшлося під час практичного лекторію «Жіночого лікаря» «Надійний щит репродуктивного здоров'я: сучасна стратегія менеджменту гіперпроліферативних захворювань», що працював в Києві 30 вересня цього року.

Найвищу захворюваність на доброякісні дисплазії молочної залози реєструють у жінок 30–50 років, а дві третини хворих на РМЗ старші 50 років [3].

Доброякісні епітеліальні патологічні зміни молочної залози з гістологічної точки зору можна розподілити на три категорії:

- непроліферативні;
- проліферативні без атипії;
- атипова гіперплазія.

Їх взаємозв'язок з ризиком розвитку раку наведено в таблиці 1.

Рівні пролактину:

- нормальний рівень – 240–300 мМО/л;
- пролактинемія більше 200 мкг/л (2000 мМО/л) вказує на наявність пролактиноми;
- при рівні пролактину 150 мкг/л і більше показане динамічне спостереження;
- під час вагітності в нормі рівень пролактину сягає 4500–6500 мМО/л.

У найновіших наукових публікаціях, присвячених патогенезу захворювань молочної залози, дослідники акцентують увагу на механізмах, що базуються на функціях гіпоталамо-пролактинової осі [4]. Тож розглянемо нові дані про патологічну роль пролактину в генезі РМЗ.

Функції пролактину

Лише півстоліття тому людський пролактин було виділено як окрему молекулу. Вже тоді багатоспрямованість його фізіологічних ефектів зацікавила дослідників.



Рис. 1. Питома вага основних 10 нозологічних форм злоякісних новоутворень у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення жінок



Рис. 2. Питома вага основних 10 нозологічних форм злоякісних новоутворень у структурі смертності від злоякісних новоутворень жінок

Взаємозв'язок з ризиком розвитку раку доброякісних епітеліальних патологічних змін молочних залоз

Гістологічна категорія	Відносний ризик
Непроліферативні патологічні зміни (кісти, слабковиражена гіперплазія)	1,0
Проліферативні патологічні зміни без атипії (склерозуючий аденоз, радіальний рубець, внутрішньопротокова папілома, фіброаденома)	1,3–1,9
Атипова гіперплазія: за 5 років у 7% жінок розвинувся РМЗ за 10 років у 13% жінок розвинувся РМЗ за 25 років у 30% жінок розвинувся РМЗ	3,9–13,0

Таблиця 2

Біологічна багатофункціональність пролактину [6]

Тканина чи функція	Адаптивні зміни під час вагітності, дані експериментів
Молочна залоза, лактація	Забезпечує проліферацію та диференціювання клітин молочної залози, секрецію молока
Поведінка матері	Регулює поведінку, загострює материнський інстинкт (в експерименті на лабораторних тваринах)
Нейрогенез у дорослому віці	Підвищує нейрогенез у субвентрикулярній зоні материнського мозку під час вагітності. Відіграє роль у змінах настрою та поведінці після пологів
Обмін вуглеводів	Активує β-клітини підшлункової залози матері, спонукаючи їх синтезувати більше інсуліну, що запобігає гестаційному діабету. В материнських тканинах під впливом пролактину зростає резистентність до інсуліну, що сприяє надходженню глюкози до плода
Регуляція апетиту	Підвищує апетит, у т. ч. поза вагітністю і в досліджах на лабораторних тваринах. Під час вагітності сприяє відкладанню жиру, а під час лактації – його мобілізації. Викликає лептинорезистентність у вагітних
Кістковий й кальцієвий гомеостаз	Активізація рецепторів, розташованих на остеобластах і хондроцитах, мобілізує запаси кальцію для росту скелету плода і утворення молока. Стимулює кістковий метаболізм, покращує всмоктування кальцію в кишечнику
Репродукція	Пролонгує репродуктивний цикл, відповідає за лактаційну аменорею. Стимулює функцію жовтого тіла, необхідну для підтримання вагітності. Гіперпролактинемія викликає безпліддя, пригнічуючи овуляцію
Реакція на стрес	Знижує вираженість стресу на пізніх термінах вагітності й під час лактації (тим самим зменшує вплив глюкокортикоїдів на потомство). Діє, як анксиолітик
Секреція окситоцину	Завдяки наявності рецепторів до пролактину на клітинах, що синтезують окситоцин, стимулює пікові викиди цього гормону під час пологів і лактації

Як виявилось, в цього гормону передньої долі гіпофіза немає клітин-мішеней чи цільової рецептивної тканини, тому його було запропоновано назвати «версатиліном» (від англ. versatile – «багатосторонній»). За синтез цього гормону пептидної структури відповідають лактотрофи – клітини передньої долі гіпофіза. Як і в багатьох інших гормонів, секреція пролактину має пульсуючий характер.

Нині пролактин розглядають як плейотропний гормон із широким спектром фізіологічних ефектів, спрямованих на забезпечення благополуччя вагітної, плода, роділлі, породіллі й новонародженого (завдяки забезпеченню лактації). Цікаво, що практично всі клітини і тканини організму людини пролактинозалежні (табл. 2). Це – дуже незвична властивість гормону [5].

З підвищенням концентрації пролактину асоційовані передменструальний синдром, масталгія, дисменорея, менструальна мігрень. Навіть так звана транзиторна гіперпролактинемія часто провокує розлади менструального циклу, в тому числі ановуляцію. Крім того, у пацієток із гіперпролактинемією порушено піковий викид пухлинного супресора кіспертину в гіпоталамусі й лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у гіпофізі, що зумовлює гіполютеїнізм. Звідси – підвищений ризик невиношування вагітності та передчасних пологів [7, 8].

Утім, як виявилось, гіперпролактинемія приховує в собі й онкозагрозу: отримано переконливі докази того, що пролактин наділений властивостями, що частково сприяють канцерогенезу й метастазуванню, а саме – підсилює клітинну проліферацію та васкуляризацію тканин. Численні дослідження, в т. ч. з досить тривалим періодом спостереження (20 років), показують кореляцію між підвищеним рівнем пролактину та ризиком виникнення РМЗ [9], агресивністю пухлини, схильністю до утворення метастазів та низькою довготривалою виживаністю пацієнок

[10–12]. Припускають, що він може провокувати розвиток не лише РМЗ, а й раку матки, яєчників, простати, товстої та прямої кишки, язика [13]. Проте хоча гіперпролактинемію сьогодні розглядають як самостійний фактор ризику РМЗ, лише її для виникнення пухлини недостатньо, потрібен «супровід» – естрогени.

До однозначних висновків щодо впливу пролактину на ризик розвитку РМЗ дійшли дослідники, оцінивши рівень гормону в крові у 4689 жінок. Дослідження тривало протягом кількох років. Після 10-річного спостереження у 2468 пацієток з підвищеним рівнем пролактину розвинувся РМЗ [6]. Дослідники дійшли висновку, що ризик РМЗ зростає при підвищеному рівні пролактину понад 11 нг/мл. Відповідно зниження концентрації пролактину – захід вторинної профілактики РМЗ (рис. 3).

Показаннями до визначення рівня пролактину у сироватці крові є:

- порушення менструальної функції;
- безпліддя як у жінок, так і у чоловіків;
- галакторея;
- зниження лібідо;
- затримка статевого розвитку у дівчаток;
- будь-яке утворення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, виявлене при магнітно-резонансній або комп'ютерній томографії;
- стан після операції з приводу будь-якого утворення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

Регуляція секреції пролактину

Організм людини має низку захисних інструментів, що дозволяютьчасно зупинити надлишкове утворення пролактину. Гіпота-

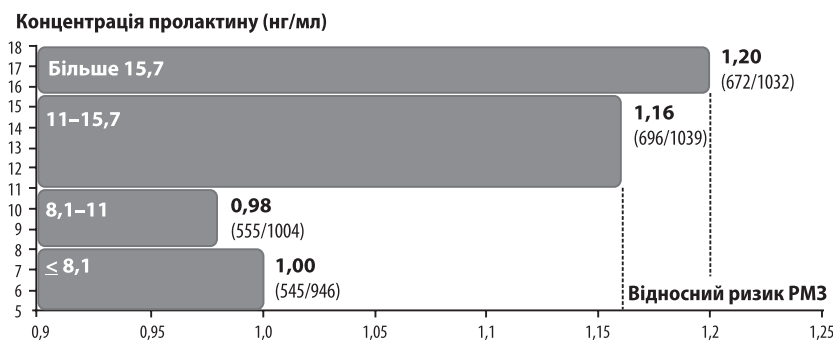


Рис. 3. Рівень пролактину і ризик розвитку РМЗ

ламчна регуляція секреції пролактину відрізняється від систем, що контролюють синтез інших гормонів. Вона не стимулююча, а інгібуюча і відбувається за механізмом зворотного зв'язку особливого типу – «короткої петлі». Тобто, підвищення концентрації пролактину посилює утворення інгібуючого фактора – не пептидних гормонів, як у решти гормонів репродукції, а нейромедіатора дофаміну.

Лактотрофні клітини передньої долі гіпофіза теж досить незвичні: навіть без гіпоталамічної стимуляції вони здатні до самостійної електричної активності, і саме цей факт пояснює високі рівні базальної секреції пролактину, а також переважно інгібуючий регуляторний механізм і взаємозв'язок між застійним збудженням ЦНС (стрес) та гіперпролактинемією.

Стимулюють утворення пролактину естрадіол, вазоінтестинальний пептид і тиреоліберин, а пригнічує, що вже також чітко доведено, лише дофамін – напряму контактуючи з рецепторами лактотрофних клітин гіпофіза та інгібуючи синтез пролактину.

Щодо позагіпофізарної продукції цього гормону, то механізм її запуску не завжди очевидний. Перелік тканин, здатних до локального синтезу пролактину, досить широкий: тимус, лімфовузли, селезінка, молочна залоза, шкіра, кістковий мозок, біометрій, плацента тощо.

Якими виявляться сигнали пролактину – фізіологічними чи проканцерогенними [14], залежить як від загального рівня гормону, так і від стану клітинного матриксу та рецепторів до цього гормону.

Відомо, що пролактин відіграє ключову роль у диференціюванні клітин молочної залози під час вагітності й експресії генів білків грудного молока. Протидіють можливому онкогенному потенціалу пролактину в період його максимальної секреції різні захисні фактори: наприклад, ядерний фактор транскрипції 1-C2 (№1-C2), ген-супресор р53 призначені не допустити озлоякнення активної проліферації та функціонування молочної залози в період лактації [15].

Однак не у всіх тканинах існує подібна система захисту, та й у самих молочних залозах, на жаль, вона далеко не завжди спрацьовує як належне – причини цієї «недосконаlostі» також надзвичайно цікавлять дослідників.

У контексті протиріч у біохімічних ефектах пролактину особливо цікавим є гормон вазоінгібін, що вивчається від початку

XXI ст. Він являє протеолітично розщеплені фрагменти пролактину, причому здатність взаємодіяти з рецепторами до пролактину він під час трансформації втрачає, зате може пригнічувати ангіогенез, звужувати просвіт і знижувати проникність периферичних судин. У травні 2016 року була встановлена захисна роль цього гормону щодо діабетичної ретинопатії [16], зате більш ранні дослідження яскраво доводять некорисність цього «деривата» пролактину, підтверджуючи онкогенний потенціал для молочної залози, простати й інших органів-мішеней.

Антипролактинова стратегія

Шкода, та поки що розробка нових напрямів патогенетичної терапії гіперпролактинемії просувається досить повільно. І нині справді ефективним методом боротьби з пухлинами, в т. ч. з РМЗ, на популяційному рівні досі можна вважати лише грамотно організований діагностичний скринінг.

Проте клініцистам варто пам'ятати, що збільшення концентрації пролактину понад 550 мОД/л (25 нг/мл) у двох послідовних пробах – підстава для медикаментозної корекції фітопрепаратами (наприклад, такими, що містять екстракт вітексу священного).

При доброякісних дисплазіях молочних залоз акушер-гінеколог має право застосовувати препарати різних груп: агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону й дофаміну, препарати для стимуляції овуляції, прогестагени та комбіновані засоби, що регулюють цикл. Нормалізація менструальної функції знижує ризик виникнення нових випадків і прогресування вже наявної фіброзно-кісточної мастопатії. У пацієнток з доброякісними дисплазіями молочних залоз (як із гінекологічними захворюваннями, так і без них) однією з провідних стратегій лікування можуть стати фітопрепарати з доказовою базою їх ефективності.

Наприклад, Мастодинон® – препарат комбінованого складу, що містить екстракти кількох лікарських рослин, головним з яких є спеціальний екстракт вітексу священного ВНО 1095, стандартизований за вмістом циклічних дитерпенів, які обумовлюють дофамінергічну дію екстракту. Він показаний для корекції помірної гіперпролактинемії, для зниження симптоматики мастодинії, масталгії й фіброзно-

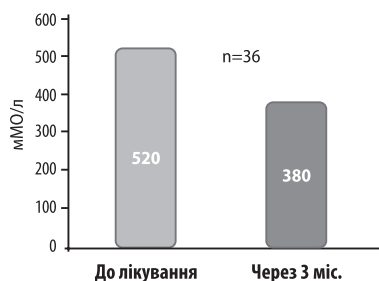


Рис. 4. Зниження рівня пролактину через три місяці прийому Мастодинону

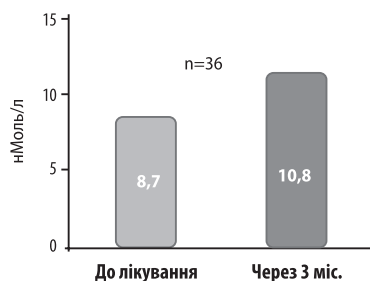


Рис. 5. Збільшення рівня прогестерону через три місяці прийому Мастодинону

кістозної мастопатії, скорочення післяопераційних рецидивів вузлових форм мастопатії [17]. Цей препарат продемонстрував свою користь і при недостатній функції жовтого тіла – нормалізує скорочену лютеїнову фазу, підвищуючи в цей період рівні прогестерону та його співвідношення з 17β-естрадіолу [18, 19]. Більше того, відмічено, що рослинні компоненти при такому лікуванні зв'язуються з ендорфіновими рецепторами, зумовлюючи досить потужний протитривожний ефект [19, 20]. На зниження інтенсивності болю в молочних залозах указали понад 70% пацієнток, які приймали Мастодінон® протягом 3 місяців, що зазначено у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях [21,22].

Дослідження за участю 670 жінок (520 із доброякісними дисплазіями молочних залоз, 150 – група порівняння) показало, що курсове застосування комплексного фітопрепарату до закінчення 12-го тижня терапії відновлює баланс метаболітів естрогенів за рахунок стимулювання утворення в гормонозалежних тканинах антипроліферативного 2-ОНЕ1 і нормалізації співвідношення 2-ОНЕ1/16-α-ОНЕ1 на користь першого, що забезпечує антиестрогеновий ефект [23]. У дослідженнях доведено, що Мастодінон® забезпечує гормональний гомеостаз – усуває надмірний вплив пролактину (рис. 4), підвищує рівень прогестерону, усуваючи відносно естрогенове домінування (рис. 5) [24].

Формування раціональної стратегії з будь-якого питання у сфері медицини має відбуватися на підґрунті даних доказової медицини. Лише так можна ефективно допомогти пацієнткам і забезпечити обґрунтований тил для професійних рішень. В обговорюваній темі триває дослідницький пошук, з'являтимуться нові цікаві дослідження. Тож ми продовжуємо слідкувати за новинами, аби почуватися впевнено у прийнятті клінічних рішень!

Формування раціональної стратегії з будь-якого питання у сфері медицини має відбуватися на підґрунті даних доказової медицини. Лише так можна ефективно допомогти пацієнткам і забезпечити обґрунтований тил для професійних рішень. В обговорюваній темі триває дослідницький пошук, з'являтимуться нові цікаві дослідження. Тож ми продовжуємо слідкувати за новинами, аби почуватися впевнено у прийнятті клінічних рішень!

Пролактин и заболевания молочной железы: новые данные
С.И. Жук

В статье говорится о функциях и роли пролактина в организме женщины, освещены новые данные о патологической роли пролактина в генезисе развития рака молочной железы. Определены медицинские стратегии, направленные на снижение уровня этого гормона.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, рак молочной железы.

Prolactin and breast disease: new data
S.I. Zhuk

Functions and role of prolactin in a woman's body, new data on the pathological role of prolactin in the genesis of breast cancer development. The medical strategies aimed at reducing the level of this hormone are outlined.

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, breast cancer.

Сведения об авторе

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупника, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- World cancer report 2014. – Geneva: WHO, 2014. – 630 p.
- Бюлетень Національного канцер-реєстру № 18 – «Рак в Україні, 2015-2016»
- Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11, №4. – С. 58–70.
- Grattan D.R. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis // J. Endocrinol. – 2014. – V. 226, №2. – P. 1101–1122.
- Grattan D.R. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis // J. Endocrinol. – 2015. – V. 226, №2. – P. 101–122.
- Рожкова Н.И., Подзолкова Н.М., Овсянникова Т. О роли пролактина в генезе заболеваний молочных желез // Status Praesens. – 2016. – № 4 (33).
- Meczekalski B., Katulski K., Podfigurna-Stopa A. et al. Spontaneous endogenous pulsatile release of kisspeptin is temporally coupled with luteinizing hormone in healthy women // Fertil. Steril. – 2016. – V. 105, №5. – P. 1345–1350.
- Кузнецова И.В., Ховрина Е.А., Кирпиков А.С. Восстановление фертильности у женщин с генитальным эндометриозом // Акушерство и гинекология. – 2012. – №2. – С. 10–15.
- Twozger S.S., Eliassen A.H., Zhang X. et al. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development // Cancer Res. – 2013. – V. 73, №15. – P. 4810–4819.
- Семимиллиардный житель Земли родился в России. – URL: <http://www.ntv.ru/novosti/243552>.
- Bernichtein S., Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology // J. Endocrinol. – 2010. V. 206, №1. – P. 1–11.
- Twozger S.S., Hankinson S.E. Prolactin and breast cancer etiology: An epidemiologic perspective // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. – 2008. – V. 13, №1. – P. 41–53.
- Berinder K., Akre O., Granath F. et al. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: A population-based cohort study // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – V. 165, №2. – P. 209–215.
- McHale K., Tomaszewski J.E., Puthiyaveetil R. et al. Altered expression of prolactin receptor-associated signaling proteins in human breast carcinoma // Mod. Pathol. – 2008. – Vol. 21, №5. – P. 565–571.
- Nilsson J., Bjursell G., Kannius-Janson M. Nuclear Jak2 and transcription factor NF1-C2: a novel mechanism of prolactin signaling in mammary epithelial cells // Mol. Cell Biol. – 2006. – V. 26, №15. – P. 5663–5674.
- Garcia R.M., Zamarripa D.A., Arnold E. et al. Prolactin protects retinal pigment epithelium by inhibiting sirtuin 2-dependent cell death // EBioMedicine. – 2016. – V. 7. – P. 35–49.
- Радзинский В.Е., Ордянц И.М. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез // Акушерство и гинекология. – 2013. – №4. – С. 44–47.
- Эльмакд Е.В. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. – 2011. – №1. – С. 342–346.
- Радзинский В.Е. и др. Молочные железы и гинекологические заболевания: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 2.
- trials // Planta Med. – 2013. – V. 79, №7. – P. 562–575.
- Rapkin A.J., Lewis E.I. Treatment of premenstrual dysphoric disorder // Womens Health (Lond.). – 2013. – V. 9, №6. – P. 537–556.
- Halaska M., Beles P, Gorkow C. et al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: Results of a placebo-controlled double-blind study // Breast. – 1999. – V. 8, №4. – P. 175–181.
- Wuttke W., Splitt G., Gorkow C. et al. Treatment of cyclical mastalgia with a medicinal product containing agnus castus: Results of a randomized, placebo-controlled, double blind study // Geburtsh. u. Frauenheilk. – 1997. – № 57. – P. 569–574.
- Сотникова Л.С. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. – 2011. – № 1. – С. 342–346.
- Радзинский В.Е. и др. Молочные железы и гинекологические заболевания: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 2.