УДК 618.198-006.6:616-07:616-08

А. А. Литвиненко, С. Г. Бугайцов

СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ДИСГОРМОНАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины» НАМН Украины

Реферат. А. А. Литвиненко, С. Г. Бугайцов. **СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ДИСГОРМОНАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ.** В статье рассматриваются этиопатогенетические аспекты, современные методы диагностики, клиническое течение и лечение гиперпролактинемии у пациентов с дисгормональными изменениями молочных желез.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, дисгормональные изменения, молочная железа.

Реферат. О. О. Литвиненко, С. Г. Бугайцов. **СИНДРОМ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ У ХВОРИХ З ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ЗМІНАМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ.** У статті розглядаються етіопатогенетичні аспекти, сучасні методи діагностики, клінічний перебіг і лікування гиперпролактинемії у пацієнтів з дисгормональними змінами молочних залоз.

Ключові слова: гіперпролактинемія, дисгормональні зміни, молочна залоза.

Summary. O. Lytvynenko, S. Bugaicov. **SYNDROM OF HYPERPROLACTINEMIA IN THE PATIENTS WITH DISHORMONAL CHANGES OF THE MAMMARY GLANDS.** In the article presented ethiology and pathogenesis, modern diagnostic methods, features of the clinical course and treatment of hyperprolactinemia in the patients with dishormonal changes of the mammary glands are discussed.

Key words: hyperprolactinemia, dishormonal change, mammary gland.

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 году J. Argonz и E.B. del Castillo высказали предположение о том, что у пациентов с галактореей и аменореей вырабатывается избыток особого гормона [1].

Человеческий пролактин был впервые выделен в 1970 г. Францем и Кляйнбергом с помощью метода радиоиммунного анализа (РИА), что позволило отнести гиперпролактинемию к самостоятельным заболеваниям и отличить пролактин-секретирующие опухоли от нефункционирующих аденом гипофиза [2].

Дальнейшие исследования 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].

© А. А. Литвиненко, С. Г. Бугайцов

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 нг. 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, миометрии, эпителии тонкой кишки и др. (негипофизарные 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 % случав [7-9].

Это связано с тем, что гиперпролактинемия нарушает цикличность выделения гонадотропинов и, в свою очередь, 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 ЛГ и 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].

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

Регуляцию выделения пролактина осуществляют преимущественно дофаминергические структуры гипоталамуса. H. Jarry и соавт. (1991) при изучении уровня пролактина у крыс во время стресса, впервые показал, что дофамин подавляет секрецию пролактина аденогипофизом. Антагонисты дофамина усиливают выделение пролактина аденогипофизом. Так нейропептид 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:

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 ингибиции, 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 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. Одной из наиболее частых причин гиперпролактинемии является ятрогения. 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 альфаметил – 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, в частности, синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

6. В последние годы показано, что у 30 - 40% женщин с гиперпролактинемией повышен уровень надпочечниковых андрогенов — ДЭА и ДЭА-С. 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 АКТГ - секретирующей функции гипофиза. Снижение уровня ПССГ объясняют непосредственным влиянием пролактина на печень, где они синтезируются.

7. Из других эффектов пролактина интерес представляет его диабетогенное действие, связанное с непосредственным стимулирующим влиянием пролактина на в - клетки поджелудочной железы, что может привести к развитию периферической инсулинорезистентности, яичниковой гиперандрогении и формированию СПКЯ. 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.

8. 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 гиперэстрогении 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 гиперэстрогенией при циррозе печени, способствует также гиперпролактинемия.

9. Хроническая почечная недостаточность (у 65% пациентов, которые находятся на гемодиализе есть гиперпролактинемия).

10. Заболевания головного мозга (опухоли мозга, менингит, энцефалит).

11. Повышение уровня пролактина связано со стрессовыми ситуациями, нарушениями функции щитовидной железы, яичников (влияние по типу «обратной связи»). Как правило, повышение уровня пролактина наблюдается у женщин, занимающихся интеллектуальным трудом, живущих в крупных городах, находящихся в условиях хронического стресса [10].

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

Приводим анатомо – функциональную классификацию причин гиперпролактинемии:

I. <u>Анатомические причины:</u>

1.Опухоли гипофиза (краниофарингиома, глиома, гранулема), гормонально-активные опухоли (пролактиномы, смешанные ПРЛ-, АКТГ - 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 Нельсона, 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, б-метилдофа, ингибиторы моноаминоксидаз, опиоиды;

4. Стимуляторы серотонинергической системы: амфетамины, галлюциногены [10].

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 гипоталамуса 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 бесплодия, так как повышение уровня пролактина подавляет стероидогенез в яичниках и развитие фолликулов [5].

В последние годы выделяют так называемую транзиторную гиперпролактинемию, 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 молочних желез;

III степень — спонтанное выделение молока.

Нарушения уровня пролактина не у всех женщин проявляются постоянным повышением его концентрации, то есть 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 вовремя 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 накопленого гипофизом пролактина. Повышение уровня пролактина определяют в плазме крови. Определение суточного ритма секреции ПРЛ уточняет генез гиперпролактинемии. Дзеранова Л.К. (2009) рекомендует определять пролактин в 3.00-9.00 часов 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 гиперпролактинемию [1].

Такие нерегулярные всплески секреции пролактина часто вызывают нагрубание в молочных железах, болезненность, отек, особенно во II фазу менструального цикла или непосредственно перед менструацией, а также вегетативные расстройства, мигренеподобные 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 предопухолевым заболеваниям молочных желез. По определению ВОЗ (1984) фиброзно – кистозная мастопатия - это комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочных желез с формированием ненормальных 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]:

1. диффузная фиброзно – кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз);

2. диффузная фиброзно – кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;

3.диффузная фиброзно – кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;

4.смешанная диффузная фиброзно – кистозная мастопатия;

5.склерозирующий аденоз;

6.узловая 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 влияиие 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 гиперпролактинемию, являющейся причиною 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 трийодтиронина (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 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].

Тироксин и трийодтиронин 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 тиреотропного гормона (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 (ДА) 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 тиреотрофов 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 аутоимунный 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. Добренький, Е. М. Добренькая (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 – кистозной мастопатией) [20]. Африкян М. Н. (1977) установил, что при дисгормональных изменениях молочной железы, уровень ТТГ в крови повышен в 2 – 2,5 раза, и одновременно снижается концентрация тироксина (Т4) на 20% и трийодтиронина (T_3) почти в 2 раза [25]. Mittra J. и соавт. (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].

Назначаются тиреоидные препараты: тиреоидин, L - тироксин или тиреокомб. Лечение, как правило, длительное и под контролем гормонов крови и общего самочувствия пациентки. Появление типичных 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 используются неселективные агонисты дофамина, совершенствование препаратов которых до настоящего времени актуально в связи с плохой переносимостью их пациентками (тошнота, падение АД, слабость). Наиболее популярен парлодел (бромэргон, бромкриптин, серокриптин), лечение которым при отеке и нагрубании молочных желез начинается по следующей схеме: 1 - 3 сутки менструального цикла – S таблетки (1,25 мг) на ночь; 4 - 6 сутки - по S таблетки утром и вечером; 7 – 9 сутки - S 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 норпролак (суточная доза 0,075 мг), который применяется ежедневно, и достинекс (каберголин) пролонгированного действия.

Достинекс (каберголин) относится к ингибиторам пролактина последнего поколения, так как является селективным агонистом дофаминергических рецепторов. Достинекс (каберголин) считается основным препаратом для лечения различных форм фиброзно – кистозной мастопатии. Назначают каберголин 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 кровянистых выделений [4].

Применение повышенных доз *мастодинона* 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 урони 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 *мастодинона* на изменение уровня пролактина (с учетом рецепторных факторов) и его влиянии на гонадотропную функцию и уровень периферических гормонов. Повышение уровня эстрадиола на этапах лечения свидетельствует о сохранении принципа обратной святи между гипофизом (падение 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 аденозно - фиброзная формы дисгормональных гиперплазий) изменения на фоне относительного преобладания прогестинов. 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 *мастодинона* у пациенток с дисгормональными изменениями молочных желез в клинических исследованиях не наблюдалось. Число побочных явлений при применении *мастодинона* в увеличенной дозировке у этих пациенток значительно ниже, чем при применении синтетических ингибиторов пролактина [4].

Литература

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

2. Kleinberg D. L., Noel G. L., Frantz A. G. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors// N. Engl. J. Med. – 1977.- № 296. – P. 589 – 600.

3. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary// J. Clin. Invest. – 2003. - №112. – P. 1603 – 1618.

4. Тарутинов В. И. Молочная железа: рак и предраковые заболевания. -К.: Книга Плюс, 2009. – 479 с.

5. Запорожан В. Н. Акушерство и гинекология. Книга 1: Акушерство: Учебник. – К.: Здоров`я, 2001. - 480 с.

6. Клиническая маммология / Под ред. Е. Б. Камповой – Полевой, С. С. Чистякова и др.// М.: Гоэтар - медиа, 2006. – 512 с.

7. Gillam M. P., Molitch M. E., Lombardi G., Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas // Endocr. Rev. – 2006. – № 27. – P. 485 – 534.

8. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas// N. Engl. J. Med. – 2010. – № 362. – P. 1219 – 1226.

9. Schlechte J. A. Clinical practice. Prolactinoma// N. Engl. J. Med. – 2003. – № 349. – P. 2035 – 2041.

10. Melmed S., Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. , Eds. Williams. Textbook of endocrinology/ 11- th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. - 2008. – P. 185 – 261.

11. Donadio F., Barbieri A., Angioni R., Mantovani G., Beck – Peccoz P., Spada A., Lania A.G. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features // Eur. J. Clin. Invest. – 2007. – № 37. – P. 552 – 557.

12. Изучение лекарственного препарата *мамоклам* для лечения больных с фиброаденоматозом молочных желез/ Беспалов В. Г., Бараш Н. Ю., Иванова О. А. и др. // Вопр. онкол. - 2005. - Т. 51, № 2. - С. 241 - 246.

13. Рожкова Н. И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы. – М.: Медицина, 1993. – 345 с.

14. Buurman H., Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data// Eur. J. Endocrinol. – 2006. – № 154. – P. 753 – 758.

15. Прилепская В. Н. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение / В. Н. Прилепская, Н. И. Волобуев, О. Б. Швецова // Гинекология. - 2003. - Т.5, №4. - С.54 – 55.

16. Ткачева И. А. Состояние щитовидной железы у больных мастопатиями и злокачественными новообразованиями молочной железы: Автореф. дис. … канд. мед. наук.- М., 1997 – 21 с.

17. Поликарпов А. Ф. Влияние щитовидной железы на развитие мастопатии / А. Ф. Поликарпов // Научно - организационные аспекты и современные лечебно – диагностические технологии в маммологии. – М., 2003. – С. 267 – 268.

18. Титарчук Т. Ф. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины/ Т. Ф. Титарчук, Н. В. Косей, А. О. Исламова // Эндокринная гинекология. Клинические очерки. – К.: Заповит, 2003. – 303 с.

19. Верещагина В. Г. Функциональное состояние щитовидной железы у онкологических больных / В. Г. Верещагина // Вопр. онкологии.- 1980. - № 8. - С. 76 – 79.

20. Добренький М. Н. Влияние функционального состояния щитовидной железы на прогноз у больных гормональными гиперплазиями и раком молочной железы / М. Н. Добренький, Е. Н. Добренькая // Фундаментальные исследования. – 2008. - № 8 – С. 106 – 107.

21. Дрижак В.І. Дослідження тиреоїдного профілю у хворих на рак молочної залози. Проблеми діагностики та лікування захворювань щитоподібної залози / В. І. Дрижак: Республ. наук. – практ. конф.: тези доповід. – Харків, 1993. – С. 8 – 9.

22. Дрижак В.І. Гормони і рак молочної залози / В.І. Дрижак. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 172 с.

23. Curich J. Thiroid disease and breast cancer / J. Curich // Lancet. - 1981.- № 8215.- P. 326.

24. Singh L. Thiroid in breast cancer / L. Singh // Asian Med. J. – 1982. - V.25. - P. 14 - 18.

25. Африкян М. Н. Функциональная активность щитовидной железы у онкологических больных : Автореф. дис. канд. мед. наук / М.Н. Африкян . – М., 1977 – 22 с.

26. Mittra J. Hypothalamic – pituitary – prolactin axis in breast cancer / J. Mittra, J. Hayward, A. McNeilly // Lancet. - 1974, V.1. - №7863. - P. 885 – 887.

27. Святухина О.В. Современные возможности лечения рака молочной железы / О.В. Святухина // Вестн. АМН СССР. – 1980. - №5. – С. 29 – 32.

Работа поступила в редакцию 23.05.2014 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования