

Гормональная регуляция молочных желез и предменструальный синдром

Ч. Н. Мустафин

В регуляции деятельности молочных желез играют большую роль гормоны гипофиза, яичников и других желез внутренней секреции [2, 3, 9].

Основной гормон — лактотропный гормон передней доли гипофиза (пролактин, Прл) стимулирует лактоциты к синтезу молока, накапливающегося сначала в млечных ходах, затем выбрасываемого из них во время лактации под влиянием окситоцина — гипоталамического нонапептидного нейрогормона. В свою очередь секреция пролактина возбуждается тиролиберином, который активирует тиреотропную функцию гипофиза, а угнетается дофамином — нейроамином, образующимся в туберальных ядрах медиобазального гипоталамуса и переносимым с током портальной крови в аденогипофиз, где этот нейроамин действует прямо на лактотропоциты, блокируя секрецию пролактина.

Пролактин оказывает прямое или опосредованное метаболическое действие практически на все виды тканей и систем организма. Многофункциональность пролактина позволила Р. Nicolli назвать его версатилином (versatil-универсальным). Пролактин обладает способностью повышать в клетках содержание ДНК, РНК, активность фосфатаз, снижать содержание аминокислот в крови, ускорять синтез белка, существенно снижать скорость его деградации, сохранять количество гликогена, уменьшать концентрации глюкозы, лимонной кислоты и лактата в крови и некоторых тканях, понижать потребление кислорода. Пролактин тормозит функцию щитовидной железы, нарушение прямой связи между тиреоидными гормонами и обратной связи между тироксином и тиреотропным гормоном (ТТГ), изменяет активность ферментов клеток щитовидной железы и, следовательно, ее гормонообразующую функцию при стрессе, стимулирует секрецию кальцитонина.

Под влиянием пролактина в яичниках увеличивается количество рецепторов к прогестерону, уменьшается продукция эстрогенов, пролактин, конкурентно связываясь с рецепторами гонадотропинов, тормозит их влияние на стероидогенез и уменьшает чувствительность к ним яичников.

Влияя на гипоталамо-гипофизарную систему, пролактин тормозит секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), ингибирует высвобождение релизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ).

При повышенной концентрации Прл оказывает защитное действие на клетки молочной железы, повышает их устойчивость к бласттрансформации при высоком содержании эстрадиола — провоцирующего фактора развития опухолей. В молочной железе стимулирует маммогенез, лактогенез и лактопоз. В физиологических дозах действует на ткань молочной железы только тогда, когда она испытывает влияние эстрогенов.

Синтез Прл на уровне лактотрофов регулируется с помощью Ca^{2+} и цАМФ. Важнейшую роль в регуляции образования Прл играет дофамин (ДА). Дофамин ингибирует секрецию Прл и подавляет транскрипцию пролактинового гена путем торможения активности аденилатциклазы, уменьшения уровня цАМФ и блокады проникновения Ca^{2+} внутрь клетки. Основные ДА-ергические нейроны расположены в гипофизотропных областях гипоталамуса и образуют туберо-инфундибулярную дофаминергическую систему — ТИДА-систему. Лактотрофы гипофиза имеют специфические рецепторы для связывания ДА, и введение экзогенного ДА, не способного проникать через гематоэнцефалический барьер, приводит к снижению уровня Прл в крови приблизительно на 78%. Таким образом, ДА оказывается нейрогормоном, а не нейротрансмиттером, поскольку он доставляется к клеткам-мишеням кровью. ДА действует на этап трансформации медленного пула Прл. Введение экзогенного Прл обезьянам резко увеличивало у них концентрацию ДА в портальной системе гипофиза; стимуляция эндогенной секреции Прл при введении галоперидола — блокатора ДА-рецепторов — также вызывала активацию секреторной активности ДА-ергической системы. Наличие «системы быстрого реагирования» свидетельствует об особой роли Прл как универсального модулятора различных функций в организме человека. В экспериментах на животных перерезка ножки гипофиза вызывает 10–30-кратное повышение уровня Прл как в портальной, так и в периферической крови (56), т. е. имеется тонический ингибирующий контроль секреции Прл.

Другие вещества, уменьшающие содержание Прл в организме: норадреналин, адреналин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), ацетилхолин, гистамин (через H_2 -рецепторы), гастрин, нейротензин, брадикинин, вазотоцин, гонадолиберин-ассоциированный пептид, тироксин, кортикостероиды. В литературе часто упоминается о так называемом пролактин-ингибирующем факторе (ПИФ). Им считали ГАМК, вазоинтестинальный пептид (ВИП), неочищенный неидентифицированный гормон эпифиза. Однако большинство ученых считают, что ПИФ — это дофамин.

ГАМК, очевидно, тормозит только стимулированную секрецию Прл. Ее активность в 100 раз ниже, чем дофамина.

Тироксин тормозит ответную реакцию Прл на тиреотропный гормон (ТРГ). На фоне общего постоянного торможения секреции Прл дофамином возникают вызываемые различными стрессовыми воздействиями пики-выбросы Прл, регулируемые не уменьшением тормозящего влияния ДА, а Прл-рилизинг-факторами: тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), серотонин, мелатонин, ГАМК, гистамин (через H1-рецепторы), эндорфины, энкефалины, VIP, субстанция П, холецистокинин, нейротензин, ангиотензин-II (АТ-II), вазотоцин, гонадотропин-рилизинг-гормон, гонадотропные гормоны (влияют на лактотрофы паракринно), эстрогены. Все эти факторы находятся в высокой концентрации в срединной эминенции и портальной системе гипофиза. Действие их осуществляется независимо от действия ДА.

ТРГ действует через специальные рецепторы в лактотрофах. Он увеличивает накопление цАМФ, ускоряет прохождение Ca^{2+} через клеточную мембрану. ТРГ обладает максимально выраженным стимулирующим эффектом на синтез Прл, хотя тот и менее чувствителен к нему, чем ТТГ. При ряде физиологических состояний (сосание, сон, ответ на стресс) реакции Прл и ТТГ проявляются независимо друг от друга — разные механизмы стимуляции в тиреотропоцитах и лактотрофах. Например, продукт метаболизма ТРГ гистидин-пролин-дикетоперазин тормозит как базальную, так и стимулированную секрецию Прл, при этом секреция ТТГ не изменяется. Влияние ТРГ в значительной мере определяется функцией щитовидной железы: в условиях гипотиреоза реакция лактотрофов на ТРГ усилена. ТРГ по-разному влияет на синтез разных форм Прл: увеличивая содержание «Little», не изменяет концентрацию гликозилированной молекулы.

АТ-II, аналогично ТРГ, действует на рецепторы лактотрофов, его эффект сильнее, развивается быстрее, но менее продолжителен. Рецепторы очень чувствительны к этому веществу.

Эстрогены могут усиливать реакцию Прл на ТРГ или, прямо действуя на гипофиз, увеличивать активность лактотрофов по секреции Прл. С другой стороны, действуя на гипоталамус, эстрогены снижают активность синтеза ДА, тем самым вновь повышая количество Прл. Во время беременности уровень Прл возрастает в 5–20 раз, при плацентарной недостаточности этого не происходит.

Прогестерон, действуя на клетки децидуально измененного эндометрия, может повышать секрецию ими Прл в амниотическую жидкость. Этот эффект проявляется только после длительной экспозиции эстрогена.

Тестостерон может активировать секрецию Прл, метаболизируясь в эстроген. Неароматизированные андрогены, в частности дигидротестостерон, не влияют на секрецию Прл.

Экзогенный ЛГ-РГ и высокая пульсация эндогенного ЛГ-РГ приводят к пикам-выбросам Прл синхронно с пульсом ЛГ.

Подобно инсулину, гонадотропинам и ряду других белковых гормонов, Прл регулирует количество собственных рецепторов в периферических тканях — самостимуляция рецепторов при повышении уровня Прл.

Следует отметить, что в регуляции секреции Прл отсутствует отрицательный механизм обратной связи, исходящий из органов-мишеней. Ведущая физиологическая роль в обеспечении нормальной секреции гормона принадлежит короткому механизму обратной связи, существующей между гипофизом и гипоталамусом.

Повышение уровня пролактина в физиологических условиях отмечается при приеме белковой пищи, физической нагрузке и стрессе, беременности (с самого начала и в течение грудного вскармливания), во вторую фазу менструального цикла, после половых сношений и т. д.

Патологическая гиперпролактинемия развивается в результате органических или функциональных нарушений в системе гипоталамус–гипофиз.

Пролактин в патогенезе развития патологии молочных желез среди гормонов передней доли гипофиза занимает особое место. Он оказывает многообразное действие на ткани молочных желез, стимулируя обменные процессы в их эпителии на протяжении всей жизни женщины. По данным исследований последних лет, у большинства пациенток развитие и прогрессирование мастопатии связано с повышением уровня пролактина. Еще на ранних этапах изучения мастопатии была отмечена связь между развитием доброкачественных заболеваний молочных желез и повышением его уровня, что связано со способностью пролактина стимулировать обменные процессы в тканях молочных желез, увеличивать число рецепторов эстрадиола в молочной железе, повышать местное содержание простагландинов в тканях. Под влиянием избытка простагландинов изменяется просвет сосудов, проницаемость сосудистой стенки, нарушаются гемодинамика и водно-солевые соотношения в тканях железы.

Пролактин совместно с эстрогенами и прогестероном контролирует не только формирование, но и функциональную активность молочной железы, способствует активному росту эпителиальных клеток, особенно в сочетании с прогестероном, повышает чувствительность к наиболее активной фракции эстрогенов эстрадиолу, в связи с чем может способствовать развитию пролиферативных процессов в тканях молочных желез. Вне беременности и лактации патологическое повышение уровня пролактина может явиться причиной напряжения молочных желез, нагрубания, болезненности, увеличения объема. При гиперпролактинемии в молочных железах преобладают инволютивные процессы, степень выраженности которых обуславливается формой заболевания.

При органическом генезе гиперпролактинемии, сопровождающейся аденомой гипофиза, высоким уровнем пролактина (от 2468 до 16000 мМЕ/л), стойкой аменореей, ановуляцией, резким снижением концентрации эстрадиола и прогестерона, наблюдается тотальная инволюция молочных желез. В редких случаях, при самопроизвольном выделении секрета из сосков, в железах развивается гиперплазия железистых структур, напоминающая архитектонику лактирующей молочной железы у женщин после родов.

При умеренно выраженной или так называемой функциональной гиперпролактинемии на фоне относительно невысоких показателей секреции пролактина (от 650 до 2000 мМЕ/л) при сохраненном менструальном цикле или олигоменорее молочные железы в большей степени сохраняют свое строение, чаще с тенденцией к развитию фиброзного компонента. В генезе этих изменений играет роль не столько повышенный уровень секреции пролактина, сколько связанная с этим состоянием гиперэстрогения и прогестерондефицитное состояние, поскольку действие пролактина осуществляется опосредованно через индуцированный им яичниковый стероидогенез.

Таким образом, гиперпролактинемия как самостоятельный фактор и особенно в сочетании с гиперэстрогенией является фактором высокого риска развития заболеваний молочных желез.

Необходимость наблюдения за состоянием молочных желез у женщин с гиперпролактинемией и гиперэстрогенией не исключает контроля за другой группой женщин, в анамнезе которых не выявлены указанные факторы риска, поскольку мастопатия может развиваться у женщин с овуляторным циклом и ненарушенной репродуктивной функцией. Следовательно, раннее выявление заболеваний молочных желез и разработка методов их профилактики возможны только при регулярном обследовании всех женщин независимо от возраста и соматического статуса.

Влияние других гормонов на ткань молочной железы и участие их в патогенезе фиброзно-кистозной болезни

Изучение механизмов действия на клетку и взаимосвязи со специфическими рецепторами позволило раскрыть механизмы эндокринной регуляции молочных желез. В механизме этого процесса участвуют стероидные гормоны (эстрогены и гестагены), гипофизарные, гормон поджелудочной железы (инсулин), а также эпидермальный фактор роста (ЭФР). Вышеописанное объясняется тем, что в тканях молочных желез соответственно этим гормонам обнаружены и специфические рецепторы [2, 3, 9].

Соматотропный гормон гипофиза способствует росту альвеол и протоков молочных желез, оказывая косвенное действие через промежуточный обмен.

Установлено, что человеческий хорионический гонадотропин (ХГ), образующийся во время беременности, оказывает защитное влияние на ткань молочной железы. Он оказывает прямое ингибирующее влияние на эпителий молочной железы, что проявляется подавлением клеточной пролиферации. Опосредованное паракринное влияние человеческого ХГ осуществляется посредством активации синтеза ингибина тканью молочной железы.

У женщин с регулярным менструальным циклом в молочной железе процессы пролиферации и обратного развития циклически сменяют друг друга. Под действием ФСГ и ЛГ в отдельные фазы овариального цикла концентрация прогестерона и эстрогенов достигает максимальных величин. Под воздействием эстрогенов увеличивается содержание жидкости в тканях ввиду увеличения сосудистого русла в молочной железе. Строма подвержена гормональному воздействию в меньшей степени, однако в ней возможны явления гиперплазии под влиянием эстрогенов.

Роль гонадотропных гормонов в генезе патологии молочных желез хорошо прослеживается у больных с первичной гипо- и гипергонадотропной аменореей. У женщин с первичной гипогонадотропной аменореей низкое содержание гонадотропинов приводит к резкому снижению эстрадиола и прогестерона. У данного контингента женщин с врожденным первичным дефектом развития яичников (дисгенезия гонад) отсутствие реакции недоразвитых половых желез на гонадотропины вызывает компенсаторное повышение секреции ЛГ и ФСГ. В результате у таких женщин молочные железы гипопластичны, иногда асимметричны.

При вторичной гипергонадотропной аменорее отмечается чрезмерная стимуляция яичников гонадотропинами, вследствие чего развивается аменорея, сопровождающаяся тяжелым климактерическим синдромом. Такие состояния наблюдаются в рамках двух нозологических форм — синдрома резистентных яичников (СРЯ) и синдрома истощения яичников (СИЯ). У пациентов с СРЯ в молочных железах сохраняются все структурные элементы, при этом преобладают фиброзная и жировая ткань. На фоне сниженной, но еще сохраненной функции яичников и относительно нормальных уровней стероидов, несмотря на высокие показатели гонадотропинов, сохраняется относительное функционирование молочных желез. В отличие от этого у больных с СИЯ, когда все резервные возможности яичников исчерпаны, о чем свидетельствует резкое снижение стероидогенеза, в молочных железах развивается тотальная жировая трансформация.

Очевидно, что в генезе изменений состояния молочных желез у этих пациенток основная роль принадлежит не

только повышенной секреции гонадотропинов, но и связанному с ней нарушению секреции стероидных яичниковых гормонов.

Прямое влияние эстрогенов на рост эпителиальных клеток молочной железы может быть сведено к индукции рецепторов прогестерона, а не прямое — к стимуляции секреции пролактина, индуцирующего образование собственных рецепторов и рецепторов прогестерона.

Следовательно, пролактиновые и прогестероновые рецепторы содержатся в большом количестве на эпителиальных клетках молочных желез. Пролактин сам по себе стимулирует развитие эстрогенных и прогестероновых рецепторов. Под влиянием пролактина в 2–4 раза быстрее происходит рост эпителиальных клеток.

В настоящее время известны три, не исключающих друг друга, механизма пролиферативного действия эстрогенов на молочную железу:

- прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет взаимодействия эстрадиола, связанного с эстрогенными рецепторами;
- не прямой механизм стимуляции пролиферации за счет индукции синтеза факторов роста, действующих на эпителий молочной железы аутокринно или паракринно;
- стимуляция клеточного роста за счет отрицательной обратной связи, благодаря которой эстрогены нивелируют воздействие ингибирующих факторов роста.

Влияние эстрогенов на клеточную пролиферацию в тканях молочной железы может осуществляться также опосредованно — через факторы роста. Стимулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток молочной железы и тормозят апоптоз следующие факторы роста и протоонкогены:

- ЭФР;
- инсулиноподобные факторы роста 1-го и 2-го типов (ИПФР-1 и ИПФР-2);
- α -трансформирующий фактор роста (ТФР- α);
- протоонкогены c-fos, c-myc, c-jun.

Стимулятором апоптоза и ингибитором роста эпителиальных клеток молочной железы является β -трансформирующий фактор роста.

Под влиянием прогестерона в лютеиновую фазу происходит отек и набухание внутридольковой стромы, реактивная трансформация эпителия и миотелия. Именно этим явлением объясняется повышение чувствительности, некоторое нагрубание, увеличение молочных желез до менструации, которое в норме проходит с ее окончанием.

Прогестерон предотвращает развитие пролиферации, обеспечивает дифференцировку эпителия, тормозит митотическую активность эпителиальных клеток, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленных эстрогенами, и уменьшает отек соединительнотканной стромы. Недостаточность прогестеронового воздействия приводит к пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонентов молочной железы. В зависимости от дозы и продолжительности воздействия прогестерон может потенциально видоизменять ответ как нормальных, так и опухолевых клеток молочных желез на разных уровнях следующим образом [2, 3, 9]:

- стимулируя активность 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфаттрансферазы, способствующих постоянной конверсии эстрадиола в менее активный эстрон, с последующим превращением эстрона в неактивный эстрон-сульфат;
- способствуя созреванию и дифференцировке эпителия альвеол, который подвергается дальнейшему клеточному делению;
- регулируя эстрогенные рецепторы в эпителии молочных желез, что проявляется снижением пролиферативной активности клеток, стимулированной эстрогенами;
- способствуя модуляции апоптоза с помощью p53-супрессора опухоли;
- снижая продукцию протоонкогенов (c-fos, c-myc).

Недостаточность прогестеронового воздействия приводит к пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонентов молочной железы. У некоторых женщин вследствие подобной пролиферации развивается обструкция протоков при наличии персистирующей секреции в альвеолах. С течением времени дефицит прогестерона приводит к увеличению альвеол и формированию кистозных полостей.

Общепринятым является положение о том, что изменение синтеза и метаболизма эстрогенов и прогестерона имеет фундаментальное значение в возникновении рака молочных желез.

Роль прогестерондефицитных состояний в генезе заболеваний молочных желез особенно выявляется при синдроме поликистозных яичников, для которого характерны стойкая олигоменорея, ановуляция, гирсутизм и бесплодие.

Действие тиреоидных гормонов, основных регуляторов метаболических процессов на уровне ядра клеток, наиболее активно проявляется как непосредственно, так и через рецепторы пролактина в формировании железистого аппарата и стромы молочных желез. Тиреоидные гормоны способствуют развитию лобулярно-альвеолярных структур, разветвлению и удлинению протоков, а также усилению лактозосинтетической активности L-лактальбумина. Под влиянием тиреоидных гормонов в молочной железе регулируется уровень рецепторов ЭФР, который стимулирует процессы пролиферации эпителиальных клеток и тормозит их функциональную дифференцировку. Кроме того, полагают, что тиреоидные гормоны повышают пролактинсвязывающую способность альвеолярных клеток, что способствует пролиферации клеток.

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы, влияют на процессы синтеза и метаболизма стероидных гормонов яичников. Эстрадиол в свою очередь стимулирует функцию щитовидной железы, так как повышает чувствительность щитовидной железы к тиреотропному гормону.

В настоящее время считают, что снижение функции щитовидной железы повышает риск развития мастопатии более чем в 3 раза. У женщин с гипотиреозом, развившимся в детородном возрасте, частота нарушений менструальной функции составляет, по данным различных авторов, от 44% до 80% [2, 3, 9]. У трети больных менструальный цикл сохраняется. Однако тесты функциональной диагностики у большинства этих женщин выявляют гормональную недостаточность, варьирующую от недостаточности лютеиновой фазы цикла до ановуляции.

Ингибин влияет на клеточную пролиферацию через активацию гена, контролирующего клеточный апоптоз. Во время беременности молочные железы подвергаются значительным изменениям, в результате которых происходит подготовка к лактации. Эти явления начинаются с самых ранних сроков беременности и заканчиваются в ее конце инициацией образования и секрецией молока. Во время беременности синтез пролактина увеличивается в 10 раз и сопровождается гиперплазией лактотрофов гипофиза. В результате интенсивного деления эпителиальных клеток в железе наблюдается усиленное образование лобуло-альвеолярных структур. Формируется секреторная клетка, способствующая продукции большого количества белков, жиров и углеводов. Индукция этих процессов во время беременности происходит вследствие совместного действия прогестерона, пролактина и эстрогенов.

До настоящего времени нет четких данных о действии гормонов на жировую ткань молочной железы. Известно, что жировая ткань, адипоциты молочной железы являются депо эстрогена, прогестерона и андрогенов. Адипоциты не синтезируют половые гормоны, но активно их аккумулируют из плазмы крови. Под влиянием ароматазы андрогены превращаются в эстрадиол и эстрон.

Андрогены обладают как прямым, так и косвенным действием на ткань молочной железы. В репродуктивный период андрогены в той или иной степени снижают интенсивность циклических изменений, создавая субстрат для формирования гормонозависимого патологического процесса. Следует также отметить, что андрогены надпочечников способны оказывать влияние на гормоночувствительные ткани как путем периферической конверсии в эстрон, так и при контакте с соответствующими рецепторами. Нормальная молочная железа не является тканью-мишенью для андрогенов. Однако эти гормоны вызывают регрессию зачатков молочных желез.

Предполагается, что чувствительной к действию тестостерона является мезенхима молочных желез. Но для проявления андрогенного эффекта необходимо присутствие эпителия молочной железы. Наибольшей способностью связывания тестостерона и 5 α -дигидротестостерона обладают клетки мезенхимы, которые тесно связаны с эпителием.

Андрогены способны влиять на гормонально-зависимые ткани как путем периферической конверсии в эстрон, так и при прямом контакте с соответствующими рецепторами, стимулируя пролиферацию ткани молочных желез.

Установлено, что в период половой дифференциации молочной железы последняя развивается по женскому типу только при отсутствии в крови андрогенов. В репродуктивный период, вследствие определенных гормональных изменений в организме женщины, андрогены в той или иной степени снижают интенсивность циклических изменений в тканях молочной железы, создавая основу для формирования в них гормонально-зависимого патологического процесса. При длительно существующем заболевании в молочной железе развивается мастопатия с преобладанием фиброза стромы. Этот процесс происходит на фоне повышенных уровней тестостерона и 17-кетостероидов. Гиперплазия железистых элементов наблюдается редко, лишь при сочетании гиперандрогении с гиперпластическими процессами в матке.

Роль надпочечниковых гормонов (кортизол, кортикостерон, дезоксикортикостерон и альдостерон) в маммогенезе сводится к индукции рецепторов к пролактину, стимуляции роста эпителиальных клеток и протоков. Известно, что и надпочечниковые гормоны могут индуцировать рецепторы пролактина и в синергизме с ним участвуют в стимуляции роста эпителиальных клеток молочных желез.

Инсулин оказывает влияние на молочные железы опосредованно, включаясь в метаболизм, повышает их

чувствительность к половым гормонам. Совместно с прогестероном, пролактином и кортикостероидами обуславливает развитие протоков в молочных железах.

Состояния, сопровождающиеся инсулинорезистентностью (метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет 2-го типа) и гиперинсулинемия приводят к возрастанию инсулиноподобных факторов роста, что может приводить к стимуляции клеточной пролиферации, в том числе и к фиброзно-кистозной болезни.

Все вышеизложенное свидетельствует о взаимосвязи изменений в молочной железе, в половых органах и других органах эндокринной системы, а также указывает на единство механизмов, вызывающих патологическую перестройку всех органов репродуктивной системы.

Молочная железа является органом-мишенью и находится в прямой зависимости от функционального состояния гипоталамо-гипофизарной и гонадной систем. Это подтверждается тем, что в течение жизни женщины в молочных железах происходят закономерные изменения, корректирующие с возрастными особенностями эндокринного гомеостаза. Следовательно, при дисгормональных заболеваниях молочных желез имеет большое значение состояние эндокринного гомеостаза и биологически активных веществ (катехоламины, простагландины и др.) [9, 10].

Нарушение гормонального и гуморального статусов у женщин может привести к изменению состояния рецепторной системы в молочных железах и развитию в них дисгормональных процессов — мастопатии, масталгии и др.

Особо следует отметить роль биологически активных веществ — аминов (норадреналин, серотонин, гистамин, паратгормон, хориогонин и другие пептиды), вырабатываемых клетками так называемой диффузной эндокринной системы — АПУД-системы. В норме апудоциты обнаруживаются в небольшом количестве во всех органах и тканях. В злокачественных опухолях различной локализации выявлено многократное увеличение их концентрации, что создает условие для гиперсекреции биологически активных веществ в общий кровоток и их воздействия на организм больного в целом.

Простагландины также рассматриваются в качестве причины возникновения мастодинии и масталгии. Под влиянием избытка простагландинов изменяются просвет сосудов желез, проницаемость сосудистой стенки, нарушается гемодинамика и водно-солевой обмен, что приводит к тканевой гипоксии. В связи с этим развиваются симптомы мастодинии.

Опосредованную роль в возникновении мастопатии играют заболевания печени. Как известно, в печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов. Поддержание постоянного уровня гормонов в циркулирующей крови обусловлено их энтерогепатическим обменом. Выявлено неблагоприятное действие избытка половых гормонов на функцию печени. Заболевания гепатобилиарного комплекса чаще всего инициируют развитие хронической гиперэстрогении вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени. Эти данные подтверждаются большой частотой гиперпластических процессов в молочных железах при заболеваниях печени [10].

Предменструальный синдром (ПМС) — комплекс эмоционально-психических, поведенческих, соматических и когнитивных нарушений, развивающихся во второй половине менструального цикла, нарушающих привычный образ жизни и работоспособность [1–4].

Впервые предменструальный синдром был описан R. Frank в 1931 г., а через десять лет психосексуальные расстройства во время ПМС были описаны Льюисом Греем. Исследования и научные обоснования позволили Всемирной организации здравоохранения включить в классификацию болезней данную патологию.

В гинекологической клинике его частота составляет 50–80% и является заболеванием женщин с регулярным овуляторным менструальным циклом. Пик заболевания приходится на репродуктивный период. Согласно данным литературы за медицинской помощью с жалобами на ПМС обращаются не более 20% пациенток. Многие женщины или вообще не обращаются к врачам или делают это довольно поздно, считая данное состояние нормальным перед наступлением менструации [1–4].

Причины ПМС

Этиология и патогенез ПМС до конца не ясны. Но зато есть выделенные факторы, которые будут способствовать рассматриваемому явлению. К таковым относятся:

- наследственность;
- психовегетативные нарушения, связанные с нейроэндокринными изменениями в пубертатном (нервная анорексия или булимия) и послеродовом (депрессия) периоде;
- вирусные инфекции;
- частые смены климатических зон (отдых «из зимы в лето»);
- стрессовые ситуации, снижение уровня серотонина;

- ожирение;
- инсулинорезистентность;
- прием алкоголя;
- дефицит кальция, магния;
- дефицит витамина B₆;
- нарушение водно-солевого обмена;
- погрешности в диете (злоупотребление соленой, жирной, острой пищей, кофе) [1–4, 7].

Предменструальный синдром можно с уверенностью назвать «состоянием-загадкой». Перечень патологических симптомов при ПМС велик, а проявления индивидуальны. Двух пациенток с совершенно идентичными проявлениями данного синдрома не существует. Выраженность клинических проявлений ПМС также неоднозначна.

От чего же это зависит? Большинство из вышеперечисленных факторов риска приводят к нарастанию эндогенной интоксикации, оксидативного стресса и системному воспалению. Изменение баланса оксидантной-антиоксидантной системы на системном и локальном уровне приводит к нарушениям функций женской репродуктивной системы [5, 6, 8].

Если у женщины сбалансирован рацион питания, в хорошем состоянии печень, предменструальный синдром не развивается. Предменструальный синдром просто не может развиваться, т. к. обменные процессы в организме такой женщины под надежным контролем. Хорошая работа печени обеспечивает поддержание состава крови, активно влияет на обмен гормонов.

Почему основные изменения при предменструальном синдроме возникают со стороны мозга?

Мозг — главный анализатор состава крови и главный потребитель питательных веществ в организме. Поэтому основные изменения наблюдаются именно со стороны центральной нервной системы. У женщины резко изменяется настроение, она в буквальном смысле начинает искать пятый угол. И со временем женский предменструальный синдром переносится на ее ближайшее окружение. В попытке обеспечить мозг всем необходимым резко изменяются пищевые пристрастия. Женщина начинает «поедать» все, что попадает на глаза. Чаще всего в организм попадают углеводы. Многим при ПМС помогает главный энерготоник для женщин — шоколад. Но они не решают проблемы. Т. е. запуская углеводный путь энергообеспечения мозга, пациентки вызывают в еще более значительной степени дефицит витаминов группы В. И патологический круг замыкается.

Если характерные для ПМС симптомы не исчезают и после месячных, появляются в середине менструального цикла, то это повод обратиться за помощью к терапевту и психиатру.

Чтобы не ошибиться в диагностике, стоит завести себе дневник, в котором нужно фиксировать все изменения в здоровье, патологические проявления согласно датам наступления — так можно будет определить цикличность появления симптомов. Оптимальный вариант — обратиться сразу к специалистам для проведения точной диагностики.

Симптомы и признаки ПМС

Принято классифицировать симптомы ПМС по группам:

1. Вегетососудистые нарушения — будут присутствовать головокружения, внезапные «скачки» артериального давления, головные боли, тошнота и редкая рвота, боли в области сердца, учащенное сердцебиение.
2. Нервно-психические нарушения — характеризуются повышенной раздражительностью, плаксивостью, депрессией и немотивированной агрессией.
3. Обменно-эндокринные нарушения — отмечаются повышение температуры тела и озноб, периферийные отеки, сильная жажда, одышка, нарушения в работе пищеварительной системы (метеоризм, диарея или запор), снижение памяти.

Кроме этого, предменструальный синдром у женщины может проявиться и в различных формах:

- **Нейропсихическая.** При такой форме рассматриваемое состояние будет проявляться нарушениями в психической и эмоциональной сфере. Например, будут присутствовать нарушения сна, резкая смена настроения, вспыльчивость и немотивированная раздражительность, агрессия. В некоторых случаях у женщины, наоборот, появляется апатия к окружающему миру, вялость, депрессия, панические атаки, непреходящее чувство страха и тревожности.
- **Отечная.** У женщины будут отмечаться отеки верхних и/или нижних конечностей, повышенная жажда, увеличение веса, спонтанные боли в суставах, зуд кожной поверхности, снижение количества отделяемой мочи. При отеочной форме предменструального синдрома обязательно будут присутствовать симптомы нарушения работы пищеварительной системы — могут быть запоры или диарея, повышенное газообразование.

- **Кризовая.** При развитии такой формы ПМС у женщин обычно диагностируются заболевания разной степени тяжести почек, органов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. А проявляться рассматриваемый синдром будет болями в сердце, «скачками» артериального давления, приступами учащенного сердцебиения и чувства страха/паники, учащенным мочеиспусканием.
- **Цефалгическая.** Обязательно при диагностировании этой формы предменструального синдрома будут выявлены у женщины в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония. Цефалгическая форма ПМС проявляется болями в области сердца, мигренью, повышенной чувствительностью к ранее привычным ароматам и звукам, тошнотой и рвотой.

Одним из наиболее распространенных симптомов ПМС является мастодиния (этот термин впервые применил Бильрот в 1880 г.) — субъективно неприятные ощущения в области молочной железы, ощущение отека, нагрубания и болезненности, повышенная чувствительность при прикосновении. Синдром мастодинии встречается как одно из проявлений предменструального синдрома, но может быть и признаком патологических процессов в молочных железах, беременности, невроза. До 50% женщин ежемесячно отмечают симптомы мастодинии, вызывающей психологический и физический дискомфорт, нарушение работоспособности и личных отношений, снижения качества жизни [1, 2, 3, 10].

Многие женщины пытаются решить проблему предменструального синдрома самостоятельно — они употребляют какие-то успокоительные, обезболивающие, оформляют больничный лист, чтобы избежать проблем на работе, стараются меньше общаться с родственниками и друзьями. А ведь современная медицина предлагает каждой женщине четкие меры для облегчения самочувствия при рассматриваемом синдроме. Нужно всего лишь обратиться за помощью к гинекологу, а он, в тандеме с другими узкими специалистами, подберет эффективное лечение ПМС.

Врачи подбирают симптоматическое лечение, поэтому сначала женщина будет полностью обследована, опрошена — нужно четко понимать, как проявляется предменструальный синдром у конкретной пациентки.

Для лечения и предупреждения предменструального синдрома я бы рекомендовал провести комплексное восстановление работы организма женщины. Т. к. такая функциональная нагрузка, как физиологическое изменение уровня гормонов в организме женщины и развитие на этом фоне ПМС, указывает на определенный уровень нездоровья вне зависимости от возраста женщины и требует не просто заместительной терапии, а комплексного, системного подхода к решению проблемы предменструального синдрома.

Существует ряд мер, которые помогут женщине облегчить свое состояние, снизить интенсивность проявлений предменструального цикла. Рекомендовано проводить системную детоксикацию организма:

- Адекватная защита организма человека от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Применяются препараты с антиоксидантной активностью.
- Нормализация функций пяти выделительных систем для регулярного самоочищения организма.
- Сбалансированное полноценное питание, прием витаминов и микронутриентов. Женщина должна ограничить употребление кофе, шоколада, отказаться от алкогольных напитков. Необходимо сократить количество употребляемой жирной пищи, но увеличить количество продуктов в рационе с высоким содержанием клетчатки.
- Рациональное движение. Гиподинамия признана всеми врачами, как прямой путь к ПМС. Не стоит сразу же ставить олимпийские рекорды — достаточно будет больше ходить пешком, делать зарядку, посещать бассейн, ходить в тренажерный зал, то есть выбрать занятия «по душе». Регулярные занятия физической культурой повышают уровень эндорфинов, а это способствует избавлению от депрессии и бессонницы.

Предменструальный синдром — это не капризы и не «блажь» женщины, а достаточно серьезное нарушение здоровья. И относиться к ПМС нужно серьезно — в некоторых случаях игнорирование симптомов рассматриваемого явления может привести к проблемам в психоэмоциональном плане. Только не нужно пытаться самостоятельно облегчить свое состояние — каждая женщина с предменструальным синдромом должна пройти обследование и получить грамотные рекомендации от специалиста.

Литература

1. Сасунова Р. А., Межевитинова Е. А. Предменструальный синдром // Гинекология. 2010; 6 (12); 34–38.
2. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 512.
3. Кулаков В. И., Прилепская В. Н., Радзинский В. Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 1136.
4. Балан В. Е., Ильина Л. М. Предменструальный синдром // Лечащий Врач. 2008; № 3; с. 55–59.
5. Дубинская Е. Д., Гаспаров А. С., Федорова Т. А., Лаптева Н. В. Роль генетических факторов, системы детоксикации и оксидативного стресса при эндометриозе и бесплодии // Вестник РАМН. 2013, № 8, с. 14–19.
6. Бурлев В. А., Ледина А. В., Ильасова Н. А. Флавоноиды: значение антиоксидантных и антиангиогенных свойств в гинекологии (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2010. № 1. С. 24–31.
7. Ледина А. В., Акимкин В. Г., Прилепская В. Н. Исторические, эпидемиологические аспекты и факторы риска

развития предменструального синдрома // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. № 4. С. 33–38.

8. *Duvan C. I., Cumaoglu A., Turhan N. O., Karasu C., Kafali H.* Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome // Arch. Gynecol. Obstet. 2011; 283 (2): 299–304.
 9. *Чечулина О. В.* Заболевания молочных желез как фактор нарушения репродуктивной функции женщин // Практическая медицина. 2012, 9 (65), с. 37–41.
 10. *Мустафин Ч. Н.* Предменструальный синдром и мастопатия // Лечащий Врач. 2016; № 6, с. 16–19.
-

Ч. Н. Мустафин, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Контактная информация: chingis.x@gmail.com

Гормональная регуляция молочных желез и предменструальный синдром/ Ч. Н. Мустафин

Для цитирования: Лечащий врач № 3/2018; Номера страниц в выпуске: 44-49

Теги: гиперпролактинемия, молочные железы, гиперэстрогения, эндокринный гомеостаз

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.