

ДИСГОРМОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗА *

Г.В. Хамитова, И.А. Гилязутдинов, З.Ш. Гилязутдинова, Л.М. Тухватуллина

*Кафедра акушерства и гинекологии № 2 (зав. — доц. Л.М. Тухватуллина),
кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии (зав. — проф. Г.И. Володина)
Казанской государственной медицинской академии последипломного образования*

Интерес исследователей и практических врачей к патогенезу, диагностике и лечению дисгормональных заболеваний молочных желез объясняется достаточно высокой частотой мастопатий — от 5% [18] до 42,6% [24]. Дисгормональные заболевания молочных желез являются многофакторными и недостаточно изучены. Увеличение частоты заболеваний молочных желез, как доброкачественных, так и злокачественных, вероятно, связано с увеличением числа нейроэндокринных синдромов и заболеваний в гормонально-зависимых органах половой сферы — матке, яичниках, в частности миом (гормонально-зависимой опухоли в гормонально-зависимом органе), эндометриоза матки и яичников и др.

Молочная железа является органом-мишенью и находится в прямой зависимости от функционального состояния гипоталамо-гипофизарной и гонадной систем [4]. Все это подтверждается данными о том, что основная роль в развитии мастопатии принадлежит нарушению соотношения гормонов гипофиза (ФСГ-ЛГ), секреции эстрогенов, прогестерона, пролактина, а также повышению уровня простагландинов [8, 17]. Нельзя исключить при этом и влияние симпатико-адреналовой системы (катехоламинов), имеющих большое значение в регуляции деятельности центральной нервной системы, в частности в активации коры головного мозга, ретикулярной формации, ядер гипоталамуса и аденогипофиза. Последние принимают активное участие в эмоциональных реакциях, которые воздействуют на вегетативную нервную систему с последующим нарушением функции эндок-

ринных желез [15]. Отсюда следует, что вследствие нарушения регуляторной деятельности центральной нервной системы, функционального состояния гипоталамо-гипофизарной и гонадной систем, функции щитовидной железы может возникнуть дисгормональная гиперплазия молочных желез. Таким образом, состояние рецепторной системы в молочных железах и возможное в них развитие мастопатии и масталгии зависят от степени нарушения гормонального и гуморального статуса.

Большинством авторов изучена роль эстрогенов и прогестерона в патогенезе дисгормональных заболеваний молочных желез [14]. S. Hutching [21] и S. Hasman [20] считают, что прогестерон стимулирует рост эпителиальных клеток молочной железы; другие же авторы [10] утверждают, что повышенное количество эстрогенов вызывает пролиферацию ее тканей. По мнению А.А. Мануиловой [8], появление признаков дисгормональных гиперплазий связано, в первую очередь, с недостаточным количеством прогестерона, а не с повышенным уровнем эстрогенов.

Данные литературы [7, 13], а также собственные наблюдения показывают тесную взаимосвязь функциональных или органических заболеваний нервной системы с мастопатиями. Отмечено, что дисгормональные заболевания молочных желез часто наблюдаются у женщин, страдающих неврастенией, канцерофобией, нейроэндокринными синдромами, бесплодием эндокринного генеза [2, 16]. Авторы придают важную роль в патогенезе мастопатий гинекологическим заболеваниям как органического, так и функционального генеза, особенно

* Работа доложена на заседании научного общества акушеров-гинекологов г. Казани 22 февраля 1997 г.

обусловленным центральными факторами. К.Б. Акунц и соавт. [1] выявили дисгормональные заболевания молочных желез у 87,9% больных с гормональным бесплодием.

Следовательно, стимулирующие и регулирующие факторы различных процессов в молочных железах (маммогенез, лактация, развитие доброкачественных и злокачественных новообразований) тесно связаны с нейрогуморальным гомеостазом. При наличии полноценных биорецепторов в молочных железах их ткань достаточно надежно защищена от гипофизарных, гонадных, надпочечниковых гормонов и гормонов щитовидной железы. При нарушении же структуры молочных желез или биорецепторного аппарата взаиморегуляторные механизмы нарушаются и возникает предпосылка для развития в них дисгормональных процессов. При всей убедительности данных рассуждений патогенез этих заболеваний трактуется неоднозначно.

Существует большое количество классификаций дисгормональных заболеваний молочных желез, отражающих прогрессивные (гиперплазия, пролиферация долек, протоков, соединительной ткани) и регрессивные (атрофия, фиброз, кистообразование) процессы в молочных железах. Классификация ВОЗ (1984) определяет мастопатию как фиброзно-кистозную болезнь с широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с нарушенным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.

С учетом сложности патогенеза дисгормональных заболеваний молочных желез И.А. Гилязутдиновым и др. (1995) разработана соответствующая тактика комплексного обследования больных с целью выбора патогенетической терапии в следующей последовательности:

— исследование состояния половых органов (осмотр, УЗИ и др.);

— осмотр и пальпация молочных желез;

— изучение экскреции катехоламинов в суточной моче;

— определение содержания серотонина в крови;

— исследование гормонов ФГС, ЛГ, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона радиоиммунным методом;

— лучевые методы — маммография, термография, УЗИ молочных желез, доплерография молочных желез, обзорная краниография, гистеросальпингография;

— морфологический анализ пунктатов и выделений из сосков.

К дополнительным методам исследования были отнесены тесты функциональной диагностики (измерение базальной температуры, кольпоцитология, цервикальное число и др.).

Нами проведено обследование 90 женщин из 300 больных, состоящих на учете. Больные были распределены нами по двум группам в зависимости от патогенеза заболевания: женщины с мастопатией без анатомических изменений половых органов, то есть с центральным генезом заболевания, и пациентки с патологией половых органов. В данной работе мы приводим результаты обследования 40 больных с мастопатией без анатомических изменений в половой сфере, однако у большинства из них выявлены функциональные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. У 22 женщин диагностирована двусторонняя диффузная мастопатия, у 4 — односторонняя и у 14 — фиброзно-кистозная мастопатия. Возраст женщин варьировал от 22 до 40 лет. В анамнезе у 32 из них было бесплодие, у 3 — роды, у 5 — аборт. Причиной бесплодия были нейроэндокринные нарушения.

На обзорных снимках черепа у женщин выявлены усиление рисунка пальцевых вдавлений, утолщение внутренней пластинки лобной и теменной костей, расширение каналов диплоических вен в лобной или теменной областях, обызвествление каменисто-клиновидных связок, усиление пневматизации основной и придаточных пазух и ячеек сосцевидных отростков и др. Эти признаки эндокриноза проявлялись у ряда больных 2—3 признаками. Состояние турецкого седла у всех оказалось без изменений. У 13 больных базальная температура была монофазной и не превышала 36,8°C с амплитудой колебаний

0,4°C. У 37 женщин с недостаточной лютеиновой фазой температура во второй фазе повысилась лишь до 37,1°C и сохранялась таковой от 2 до 6 дней с амплитудой колебаний от 0,4 до 0,5°C.

Таким образом, почти у всех больных данной группы наблюдалось нарушение термограммы во второй фазе менструального цикла (ановуляция либо недостаточность желтого тела яичников). Данные кольпоцитологии и изучение цервикального числа (до 5 см) свидетельствовали о наличии гипоэстрогении. Уровень пролактина крови у большинства больных достигал верхней границы нормы или превышал ее ($528,2 \pm 24,7$ мЕ/мл), у 6 — был выше 1000 мЕ/мл, серотонина — 6,7 мкмоль/л (норма — $0,125 \pm 0,001$ мкмоль/л), адреналина — 5,9—10,4 нмоль в сутки (норма — 42,03 нмоль в сутки), норадреналина — 37,8—45,7 нмоль в сутки (норма — 127,6 нмоль в сутки). У таких больных были выявлены значительные нарушения экскреции катехоламинов при синдроме СПКЯ, снижение экскреции адреналина и норадреналина более чем в 2 раза и коэффициента норадреналин/адреналин [25]. Эти сдвиги оказались более выраженными у больных с гипоталамическим ожирением [9]. Следовательно, нарушение экскреции адреналина, норадреналина и изменение уровня серотонина в крови у больных этой группы свидетельствуют о расстройстве у них центральных механизмов регуляции нейроэндокринного гомеостаза.

На основании данных обследования выяснилось следующее: у 22 больных диагностирована недостаточность лютеиновой фазы, у 3 — синдром СПКЯ с неполным эффектом хирургической коррекции, у одной — синдром истощения яичников, у 6 — гиперпролактинемический гипогонадизм с проявлением гипоменструального синдрома и бесплодия. Следовательно, у 32 больных бесплодие возникло вследствие нейроэндокринных синдромов. Почти у всех этих больных были стрессовые ситуации в семье, связанные с бесплодием либо с другими причинами. Психологический стресс у больных с гипоталамо-гипофизарной дисфункцией связан с наруше-

нием нейротрансмиттерного звена и с различными гормональными нарушениями [23].

Таким образом, выявленные нейроэндокринные синдромы, указывающие на функциональные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, данные обзорного снимка черепа, повышение уровня серотонина и снижение показателя адреналина и норадреналина свидетельствовали о центральном генезе развития мастопатии у больных этой группы. С учетом мастопатий центрального генеза и наличия нейроэндокринных нарушений им была проведена комплексная терапия парлоделом, L-ДОФА, центральной электроаналгезией (ЦЭАН). Назначение парлодела было обосновано, с одной стороны, несколько повышенным уровнем пролактина, что было, вероятно, обусловлено наличием большого количества рецепторов пролактина в молочных железах при мастопатии, а с другой — снижением активности симпатико-адреналовой системы. Кроме того, при назначении парлодела мы исходили из наличия нейроэндокринного синдрома.

Н.М. Побединский и соавт. [12] отводят важную роль в ановуляторных циклах повышенному уровню пролактина, который подавляет гипоталамический релизинг-гормон и влияет на стероидогенез в яичниках. Известно, что парлодел повышает активность дофаминэргической системы мозга и одновременно с этим оказывает ингибирующее влияние на циклическую секрецию ЛГ-РГ при отсутствии модулирующего влияния эстрогенов [11]. Раскрытие сложных механизмов функционирования мозга способствует внедрению новых методических подходов к изучению физиологической роли церебральных нейротрансмиттеров, которые имеют непосредственное значение в обеспечении гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции менструальной и репродуктивной функций [3].

Парлодел назначали в дозе 1,25—2,5 мг при верхней границе уровня пролактина и до 5 мг (2 таблетки в день) при более высоком его уровне под контролем динамики пролактина продолжи-

тельностью от 4 до 6 месяцев. При назначении L-ДОФА исходили из известного положения о воздействии этого препарата на функцию симпатико-адреналовой системы и гипоталамическую регуляцию нейроэндокринного гомеостаза [22]. Отмечен хороший результат лечения синдрома аменореи-галактореи препаратом L-ДОФА [6] при нейроэндокринном бесплодии [9]. Клинический эффект препарата L-ДОФА связан с повышением мозгового уровня моноаминов. С учетом его роли как прямого агониста дофаминергической системы мы его назначали в зависимости от состояния симпатико-адреналовой системы больных.

ДОФА (диоксифенилаланин) является биогенным веществом, которое образуется в организме из тирозина и выступает предшественником синтеза катехоламинов. Будучи предшественником норадреналина, ДОФА может нормализовать деятельность симпатического отдела вегетативной нервной системы и его трофическую функцию. Препарат назначали в дозе от 62 до 250 мг один раз в день с 5 по 26-й день цикла после предварительного изучения показателей адреналина и норадреналина. Лечение малыми дозами L-ДОФА создает у больных достаточную периферическую концентрацию катехоламинов, сохраняя их от расходования мозговых запасов моноаминов и вызывая их пополнение [9]. Патогенетическую направленность данной терапии малыми дозами при функциональных нарушениях гипоталамо-гипофизарной системы и мастопатии подтверждают нормализация экскреции А, НА, серотонина, гормонального статуса и клинический эффект у большинства больных — восстановление менструальной и репродуктивной функций и излечение мастопатии.

В комплексную терапию включали и ЦЭАН, особенно тем больным, у которых было повышено нервное напряжение, отмечались постоянные стрессовые ситуации, а также в случае длительного течения основного заболевания при неэффективности лечения.

Известно, что ЦЭАН является одним из методов безмедикаментозной терапии, направленной на нормализацию функции ЦНС и вегетативных функций — главных звеньев в сложном нейроэндокринном гомеостазе. Влияние ЦЭАН на ЦНС сходно с воздействием на нее транквилизаторов. Различие заключается в том, что ЦЭАН может быть использована для дозированного “адаптационного биоуправления”, а введение транквилизаторов не поддается последующему контролю. ЦЭАН назначали в количестве 7—10 процедур, а за период лечения — от 2 до 4 курсов с перерывами от одного до полутора месяца. Применение ЦЭАН способствовало нормализации уровня серотонина, восстановлению функционального равновесия симпатико-адреналовой системы, что приводило к нормализации психо-эмоционального статуса, уменьшению болевого симптома в молочных железах, улучшению сна и работоспособности.

Таким образом, комплексный метод обследования больных с включением дополнительных методов диагностики при наличии нейроэндокринных синдромов позволяет выявить патогенез мастопатий и провести эффективную патогенетически направленную терапию с учетом состояния симпатико-адреналовой системы, гормонального статуса и психо-эмоционального состояния больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акунц А.П., Айрапетян М.Х. Современные аспекты регуляции репродуктивной функции. — М., 1994.
2. Антонова Л.В.// Маммология. — 1996. — № 2. — С. 25—28.
3. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидальная патология. — М., 1988.
4. Бухман А.И.// Маммология. — 1995. — № 4. — С. 17—21.
5. Коган И.Ю., Абрамченко В.В.// Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1996. — № 4. — С. 72—73.
6. Корнеева Г.Л., Шапаева Ф.В.// Пробл. эндокринологии и гормонотер. — 1980. — № 5. — С. 25—28.
7. Коноплева М.А., Левшин Ф.В., Пинхосевич Е.Г.// Сов. мед. — 1990. — № 12. — С. 93—96.
8. Мануилова И.А., Алиходжаева А.С.// Сов. мед. — 1978. — № 6. — С. 64—68.

9. Мусин А.Р. Патогенетическая терапия бесплодия нейроэндокринного генеза: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — Казань, 1989.

10. Оразвалиева Д.Р. Состояние молочных желез у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников.: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1987.

11. Пахомова И.А., Мануилова И.А.// Акуш. и гин. — 1984. — № 5. — С. 8—11.

12. Побединский Н.М., Орлова В.Г.// Акуш. и гин. — 1989. — № 2. — С. 36—37.

13. Рожкова Н.И., Харченко В.П.// Маммология. — 1993. — № 3. — С. 9—18.

14. Самуржан Е.М., Горевая А.Н.// Вопр. онкол. — 1978. — № 8. — С. 83—86.

15. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. — Л., 1979.

16. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. — Л., 1991.

17. Стуруа Н.Т.// Сов. мед. — 1982. — № 9. — С. 103—104.

18. Телунц А.В., Сперанская С.В.// Маммология. — 1996. — № 1. — С. 7—11.

19. Hasman S.// Biochem. J. — 1986. — Vol. 182. — P. 825.

20. Hasman S.// Endocrinology. — 1981. — Vol. 108. — P. 825—830.

21. Hutching S.// J. Nat. Cancer Inst. — 1980. — Vol. 65. — P. 13—19.

22. Genazzani A., Petraglia F.// Clin. Endocrinol. Metabol. — 1989. — Vol. 66. — P. 279—282.

23. Labe R.A., Granger L.R.// Am. J. Obstet. Gynecolog. — 1983. — Vol. 195. — P. 496—503.

24. Prechtel R.// Fortchr. Med. — 1977. — Bd. 90. — S. 43—45.

25. SSC Ven.// Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 50. — P. 177—208.

Поступила 25.03.97.

DISHORMONAL DISEASES OF MAMMARY GLANDS OF CENTRAL GENESIS

G.V. Khamitova, I.A. Gilyazutdinov,
Z.Sh. Gilyazutdinova, L.M. Tukhvatullina

S u m m a r y

The tactics of combined examination of patients for the choice of pathogenetic therapy is developed. Using this tactics neuroendocrinic syndromes suggesting functional disorders in hypothalamohypophysialoovarian system are revealed in 90 women being registered. These disorders as well as overview roentgenograph of the skull, increased serotonin level, decreased level, of adrenalin and norepinephrine are indicative of central genesis of mastopathy development. The treatment included the use of parlodel, L-DOFA, central electroanalgesia. Menstrual and reproductive functions were reduced in the majority of patients and mastopathies were cured.