

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

www.statuspraesens.ru

Репринт



О роли пролактина в генезе заболеваний МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ

Рожкова Н.И., Подзолкова Н.М., Овсянникова Т.В.

Журнал StatusPraesens #4 [33] / 2016



МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА И ПРОЛАКТИН: НОВЫЕ ДАННЫЕ

О роли пролактина в генезе заболеваний молочных желёз



Авторы: Надежда Ивановна **Рожкова**, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НИИРЦ, президент Российской ассоциации маммологов; Наталия Михайловна **Погзолкова**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии РМАПО; Тамара Викторовна **Овсянникова**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института РУДН (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина, Хильда Симоновская

По данным ВОЗ, онкологические болезни — одна из основных причин роста заболеваемости и смертности в мире. Так, в 2012 году число пациентов с впервые установленным диагнозом «рак» в мире выросло на 14 млн по сравнению с предыдущим годом, погибло 8,2 млн человек. Прогнозы тоже **неутешительны**: через 20 лет эксперты ожидают рост онкологической заболеваемости ещё на 70% — до 22 млн в год¹. Красный сигнал тревоги для акушеров-гинекологов особенно актуален: четверть всех заболевших — женщины, страдающие раком молочной железы (РМЖ)¹.

В России у 55% пациентов онкологического профиля рак поражает именно органы репродуктивной системы, а пальма сомнительного первенства принадлежит РМЖ — 28,1% диагнозов². (Свыше полумиллиона россиянок сегодня состоят **под диспансерным наблюдением** по поводу этого заболевания, ежегодно умирают более 23 тыс. женщин³. Именно поэтому любая новая информация, помогающая лучше понять патогенез этого процесса и снизить степень риска, сегодня на вес золота.

Этой острой теме было посвящено секционное заседание «Молочные железы и гормоны: новые факторы риска», прошедшее в мае в рамках IV Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы» (Москва, 2016). Его председателями выступили проф. Виктор Евсеевич **Рагзинский**, проф. Надежда Ивановна **Рожкова** и известная писательница и общественный деятель Дарья **Донцова** (Москва).

В наши дни доброкачественные дисплазии молочных желёз (ДДМЖ) уже не рассматривают как «предрак» или стадию, обязательно предшествующую РМЖ: первичный рак без какой-либо связи с дисплазиями возникает достаточно часто^{4,5}. Однако некоторая корреляция всё же существует: чем выше в популяции заболеваемость ДДМЖ, тем больше распространён РМЖ. Кроме того, многие факторы риска этих состояний — например, гиперэстрогенизм и гиперпролактинемия — однотипны, и различен лишь средний возраст заболевших^{4,6}. Наивысшую заболеваемость ДДМЖ регистрируют у женщин 30–50 лет, а две трети заболевших РМЖ — после 50 лет⁶.

В частности, в связи с этим в новейших научных публикациях исследователи делают акцент на патогенезе заболеваний молочных желёз, базирующемся на работе гипоталамо-пролактиновой оси⁷. Именно новым данным о патологической роли пролактина в генезе РМЖ и посвящена настоящая публикация.

Чем больше функций, тем сложнее управлять

Изучение пролактина началось ещё в 1920-х годах, когда он был обнаружен как некая лактогенная субстанция в экстракте гипофиза коров. Лишь полвека спустя человеческий пролактин был выделен как отдельная молекула. Уже тогда **многонаправленность** его физиологических эффектов заинтересовала исследователей⁸. Как оказалось, у этого гормона передней доли гипофиза нет клеток-мишеней или целевой рецептивной ткани, поэтому его было предложено назвать «версатином» (от англ. versatile — «многосторонний»). За синтез этого гормона пептидной структуры отвечают клетки передней доли гипофиза — так называемые лактотрофы. В крови здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста уровень пролактина колеблется от 150 мМЕ/л (7,5 нг/мл) до 550 мЕд/л (25 нг/мл)^{9,10}, причём в лютеиновую фазу его содержание выше, чем в фолликулярную¹¹. Как и в отношении многих других гормонов, секреция пролактина носит пульсирующий характер.

Сегодня пролактин рассматривают как **плейотропный*** гормон с широчайшим спектром физиологических эффектов, нацеленных на обеспечение благополучия беременной, плода, роженицы, родильницы и новорождённого (посредством обеспечения лактации), — их больше, чем у многих других сигнальных молекул организма.

Практически **все клетки и ткани** пролактинозависимы (табл. 1)¹² — очень необычное свойство гормона. При этом именно в отношении пролактина можно провести интересную аналогию с бытовой техникой: чем больше у агрегата функций, **тем сложнее пользователю с ним обращаться**.

Даже так называемая транзиторная гиперпролактинемия зачастую провоцирует **расстройства менструального цикла**, в том числе ановуляцию. С повышением концентрации пролактина ассоциированы также предменструальный синдром, масталгия, дисменорея, менструальная мигрень**. Кроме того, у пациенток с гиперпролактинемией нарушен пиковый выброс опухолевого супрессора киспептина в гипоталамусе и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в гипофизе, что обуславливает гиполутеинизм. Отсюда — повышенный риск невынашивания беременности и преждевременных родов^{13,14}. С недостаточностью второй фазы менструального

Таблица 1. Биологическая многофункциональность пролактина

| Ткань или функция | Адаптивные изменения во время беременности, данные экспериментов |
|---------------------------------|--|
| Молочная железа, лактация | Обеспечивает пролиферацию и дифференцировку клеток молочной железы, секрецию молока |
| Поведение матери | Регулирует поведение, обостряет материнский инстинкт (в эксперименте на лабораторных животных) |
| Нейрогенез во взрослом возрасте | Повышает нейрогенез в субвентрикулярной зоне материнского мозга во время беременности. Играет роль в изменениях строения и поведения после родов |
| Обмен углеводов | Активирует β-клетки поджелудочной железы матери, побуждая их синтезировать больше инсулина, что предотвращает гестационный диабет. В материнских тканях под влиянием пролактина растёт резистентность к инсулину, что способствует поступлению глюкозы к плоду |
| Регуляция аппетита | Повышает аппетит, в том числе вне беременности и в опытах на лабораторных животных. Во время беременности способствует отложению жира, во время лактации — его мобилизации. Вызывает лептинорезистентность у беременных |
| Костный и кальциевый гомеостаз | Активация рецепторов, расположенных на остеоцитах и хондроцитах, мобилизует запасы кальция для роста скелета плода и выработки молока. Стимулирует костный метаболизм, улучшает всасывание кальция в кишечнике |
| Репродукция | Пролонгирует репродуктивный цикл, отвечает за лактационную аменорею. Стимулирует функцию жёлтого тела, необходимую для поддержания беременности. Гиперпролактинемия вызывает бесплодие, подавляя овуляцию |
| Реакция на стресс | Снижает выраженность стресса в поздние сроки беременности и во время лактации (тем самым уменьшает влияние глюкокортикоидов на потомство). Действует как анксиолитик |
| Секреция окситоцина | Благодаря наличию рецепторов к пролактину на клетках, синтезирующих окситоцин, стимулирует пиковые выбросы этого гормона во время родов и лактации |

* Плейотропный — полифункциональный, оказывающий множественные эффекты.

** Рожкова Н.И. Меских Е.В. Фитотерапия XXI века: доказательства эффекта. Применение Vitex agnus-castus при различных формах мастопатии // StatusPraesens. 2012. №1 (7). С. 38–43.

цикла связывают **до 60% причин бесплодия** и до 40% невынашивания беременности эндокринной этиологии¹⁵.

Однако, как оказалось, гиперпролактинемия таит в себе и онкоугрозу: получены убедительные доказательства того, что пролактин обладает свойствами, косвенно **способствующими канцерогенезу и метастазированию**, — усиливает клеточную пролиферацию и васкуляризацию тканей. Многочисленные исследования, в том числе с весьма продолжительным периодом наблюдения (20 лет), показывают корреляцию между повышенным уровнем пролактина и риском возникновения РМЖ¹⁶, агрессивностью опухоли, склонностью к образованию метастазов и низкой долгосрочной выживаемостью пациенток^{17–19}. Предполагают, что он может провоцировать развитие не только РМЖ, но и рака матки, яичников, простаты, толстой и прямой кишки, языка²⁰.

Тем не менее, хотя гиперпролактинемия сегодня рассматривают как самостоятельный фактор риска РМЖ, её одной для возникновения опухоли недостаточно, нужно «сопрово-

[Пролактин, как оказалось, косвенно способствует канцерогенезу и метастазированию — усиливает клеточную пролиферацию и васкуляризацию тканей.]

Пролактиновое излишество*

Для выяснения причины и лечения состояний, сопровождающихся гиперпролактинемией, необходимо тщательное обследование пациентки и дифференциальная диагностика. Концентрация пролактина от 550 МЕ/л (25 нг/мл, верхняя граница референсных значений) до 1000 МЕ/л чаще всего — свидетельство гиперпролактинемии **вследствие физиологических причин**. К таковым можно отнести физическую нагрузку, гипогликемию, стресс, раздражение соска молочной железы, предшествующий половой акт, приём белковой пищи, овуляцию, курение. Уровень пролактина выше 5000 МЕ/л требует подтверждения или исключения пролактиномы гипофиза.

В случае если действие физиологических стимулов исключить не удалось, а также при **манifestации** гиперпролактинемии следует выполнить повторное исследование содержания этого гормона.

Чёткое выявление гиперпролактинемии требует исключить следующие состояния:

- гипотиреоз (необходимо определение ТТГ);
- почечную недостаточность (определить содержание креатинина);
- приём лекарственных препаратов, стимулирующих синтез пролактина.

* Прегравидарная подготовка: клинический протокол / [авт.-разраб. В.Е. Рагинский и др.]. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 80 с.

ждение» — **эстрогены**. Так, у пациенток с аденомами гипофиза концентрации пролактина в крови могут быть за пределами норм, однако риск РМЖ не повышен, а иногда молочные железы даже подвергаются инволюции. В то же время умеренная гиперпролактинемия на фоне активной продукции эстрогенов яичниками повышает риск развития гормонозависимых опухолей на 60%^{13,21}. Принципиально важно, что существенную роль в формировании злокачественных опухолей молочной железы играет **нарушение баланса концентрации метаболитов эстрогена**²²: преобладание пролиферативного 16- α -ОНЕ1 над физиологическим 2-ОНЕ1. Эти данные — ключ к перспективам развития патогенетической терапии ДДМЖ.

Чёткий контроль и обходные пути

В связи с описанными выше «сложностями» человеческий организм располагает рядом защитных инструментов, позволяющих ему вовремя **останавливать** избыточную выработку пролактина в передней доле гипофиза.

Гипоталамическая регуляция секреции пролактина отличается от систем, контролирующей синтез других гормонов: она не стимулирующая, а ингибирующая и происходит **по системе обратной** связи особого типа — «короткой петли»: повышение концентрации пролактина само усиливает выработку ингибирующего фактора — не пептидных гормонов, как у всех остальных гормонов репродукции, а **нейромедиатора** дофамина. (Кстати, это нашло и фармакологическое применение в виде агониста дофамина — каберголина, используемого в практике для коррекции избыточного синтеза пролактина.)

Лактотрофные клетки передней доли гипофиза тоже весьма необычны: даже без гипоталамической стимуляции они способны к **самостоятельной электрической активности**, и именно этот факт объясняет высокие уровни базальной секреции пролактина, а также преимущественно ингибирующий регуляторный механизм и взаимосвязь между застойным возбуждением ЦНС (стрессом) и гиперпролактинемией.

Стимулируют выработку пролактина эстрадиол, вазоинтестинальный пептид и тиреолиберин, а подавляет, что уже также чётко доказано, только дофамин — напрямую контактируя с **рецепторами лактотрофных клеток** гипофиза и ингибируя синтез пролактина тремя основными путями:

- снижает поступление ионов кальция в клетку, вызывая гиперполяризацию клеточной мембраны и сокращая тем самым секрецию пролактина;
- подавляет активность аденилатциклазы, что угнетает экспрессию гена, регулирующего синтез пролактина;
- сокращает пролиферацию лактотрофных клеток¹².

При беременности физиологически необходимо более высокое, чем обычно, содержание пролактина. Безусловно, богатый эстрогенами «гормональный букет» гестации повышает активность гипофиза, но для обеспечения надёжности процесса природой предусмотрены так называемые дублиры синтеза.

ПЛОХОЙ ХОРОШИЙ ПРОЛАКТИН

СНИЖАЕМ ПРОЛАКТИН — ПРОФИЛАКТИРУЕМ РАК

Влияет ли концентрация пролактина на риск РМЖ?

Ответ однозначен: влияет. К таким выводам пришли исследователи, оценивавшие уровень гормона в крови у 4689 женщин на протяжении нескольких лет. После 10-летнего наблюдения у 2468 пациенток с повышенным изначально уровнем пролактина развился РМЖ.



УРОВЕНЬ ПРОЛАКТИНА И РИСК РМЖ¹

Концентрация пролактина (нг/мл)



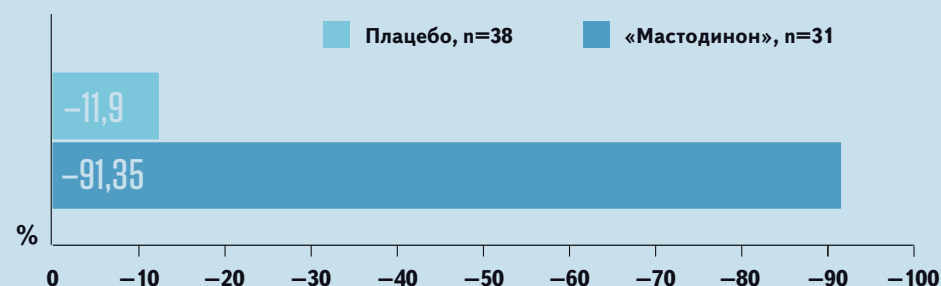
Вывод 1:

Риск РМЖ возрастает при повышенном уровне пролактина более 11 нг/мл.

Вывод 2:

Снижение концентрации пролактина — мероприятие вторичной профилактики РМЖ.

УРОВЕНЬ ПРОЛАКТИНА ПОСЛЕ ПРИЁМА «МАСТОДИНОНА» В ТЕЧЕНИЕ 3 МЕС (P=0,039)



Вывод 3:

«Мастодинон» мягко снижает концентрацию пролактина в крови.

¹ Tworoger S.S., Eliassen A.H., Zhang X. et al. A 20-year prospective study of plasmaproductin as a risk marker of breast cancer development // Cancer Res. — 2013. — Vol. 73 (15). — P. 4810–4819.

² 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. — Vol. 57. — P. 569–574.



© FG / Shutterstock.com

[Пролактининдуцированный белок считают гистопатологическим маркером РМЖ: он стимулирует пролиферацию патологически изменённых клеток и разрушает волокна фибронектина, увеличивая риск инвазии.]

Речь идёт о **внегипофизарной продукции** этого гормона, механизм запуска которой до сих пор не всегда очевиден. Перечень тканей, способных к локальному синтезу пролактина, весьма обширен: тимус, лимфоузлы, селезёнка, молочная железа, кожа, костный мозг, миометрий, плацента и др.

Кстати, именно поэтому изучение механизма и особенностей синтеза пролактина вне гипофиза, возможно, позволит объяснить многие патологические состояния, обусловленные гиперпролактинемией.

Пролактин: весь такой противоречивый

Какими окажутся сигналы пролактина — физиологическими или проканцерогенными²³, зависит как от общего уровня гормона, так и от состояния клеточного матрикса и рецепторов к этому гормону. Так, **пролактининдуцированный белок (РІР)** считают гистопатологическим маркером РМЖ: он стимулирует пролиферацию патологически изменённых клеток и разрушает волокна фибро-

нектина, увеличивая способность опухоли к инвазии²⁴. Экспрессию РІР вызывают пролактин и андрогены.

Пролактин играет также ключевую роль в дифференцировке клеток молочной железы во время беременности и экспрессии генов белков грудного молока. Эти ткани противопоставляют возможному онкогенному потенциалу пролактина в период его максимальной секреции разнообразные **защитные** факторы: например, ядерный фактор транскрипции 1-С2 (NF1-С2), ген-супрессор р53 призваны не допустить озлокачествления активной пролиферации и функционирования молочной железы в период лактации²⁵.

Однако не во всех тканях подобная система защиты представлена, да и в самих молочных железах она, к сожалению, далеко не всегда срабатывает должным образом — причины этого «несовершенства» также чрезвычайно интересуют исследователей.

В 2016 году к списку биологических эффектов пролактина был добавлен ещё один пункт: **антиапоптозное действие** на пигментный эпителий сетчатки глаза²⁶, стимулирующее деление и созревание стволовых клеток²⁷. С другой стороны, антиапоптозное действие может также лежать в основе **онкогенного потенциала** пролактина²⁸. Сейчас исследователи заняты поиском и анализом тонких биохимических механизмов противодействия окислительному стрессу в сетчатке. До сих пор не решены многие вопросы: какого происхождения пролактин, выступающий в роли «защитника ретины», — синтезированный локально, гипофизарный или смешанный? Как адаптируется сетчатка к физиологическому повышению уровня пролактина при беременности и лактации? Вероятно, ответы будут получены в ближайшем будущем²⁹.

В контексте противоречий в биологических эффектах пролактина особенно интересен активно изучаемый с начала XXI века гормон **вазоингибин**. Он представляет собой протеолитически расщеплённые **фрагменты пролактина**, притом способность взаимодействовать с рецепторами к пролактину он при трансформации теряет, зато может угнетать ангиогенез, сужать просвет и уменьшать проницаемость периферических сосудов. Совсем недавно, в мае 2016 года,

была установлена защитная роль этого гормона в отношении диабетической ретинопатии²⁹, зато более ранние исследования ярко доказывают бесполезность этого «деривата» пролактина, подтверждая онкогенный потенциал для молочной железы, простаты и других органов-мишеней.

Кстати, сосудосуживающий потенциал вазоингибина и корреляция между его высоким содержанием и **преэклампсией** заставляют задуматься о его роли в развитии осложненной беременности. Крайне важно — и абсолютно логично, — что концентрация вазоингибина напрямую зависит от содержания пролактина в крови.

Таким образом, недавние научные достижения в изучении пролактина и его производных подтверждают **разнонаправленность** эффектов пролактина при управлении пролиферацией и дифференцировкой клеток молочной железы. Этот гормон выполняет функцию своеобразного **балансира** указанных процессов, но, как любая гирия, при нарушении равновесия может причинить весьма заметный вред — например, вкуче с действием эстрогенов запустить канцерогенез^{13,18,19,21,30}.

Антипролактиновый практикум

Осознав перспективы, открывающиеся вместе с новыми данными о потенциальной роли пролактина в патогенезе гормональнозависимых злокачественных опухолей, каждый практикующий врач задаст вполне закономерный вопрос о том, как эту информацию обратить во благо своим пациенткам.

Жаль, но до настоящего времени разработка новых направлений патогенетической терапии гиперпролактинемии продвигается медленнее, чем хотелось бы. Наряду с совершенствованием **агонистов дофамина** учёные уже обсуждают разработку **моноклональных антител** и других фармакологических веществ, способных обратимо заблокировать экстрацеллюлярную часть пролактиновых рецепторов^{28,31,32}. Однако по-настоящему эффективным методом борьбы с опухолями, в том числе с РМЖ, на популяционном уровне до сих пор можно считать только грамотно организованный **диагностический скрининг** (см. разворот «По верному пути»).

В то же время, ожидая исследовательских новостей и новых терапевтических стратегий, чрезвычайно важно помнить о небезразличности и нефизиологичности гиперпролактинемии, особенно длительной, даже если репродуктивные задачи уже выполнены. Увеличение концентрации пролактина свыше 550 мЕд/л (25 нг/мл) в двух последовательных пробах — повод для медикаментозной коррекции фитопрепаратами (например, содержащими экстракт витекса священного, *Vitex agnus-castus*), а в нечастых случаях их неэффективности на протяжении 3 мес — агонистами дофамина (препарат выбора — каберголин).

Следует помнить, что при ДДМЖ акушер-гинеколог вправе применять препараты разных групп: агонисты ГнРГ и дофамина, препараты для стимуляции овуляции, прогестагены и комбинированные средства, регулирующие цикл. Нормализация менструальной функции снижает риск появления *de novo* и прогрессирования имеющейся фиброзно-

[Нормализация менструальной функции снижает риск появления у пациентки *de novo* и прогрессирования имеющейся фиброзно-кистозной мастопатии.]

кистозной мастопатии. И у пациентки с ДДМЖ, как с гинекологическими заболеваниями, так и без них, одной из первых линий в лечении могут стать **фитопрепараты с доказательной базой их эффективности**.

Например, «Мастодинон» — препарат комбинированного состава, содержащий экстракты нескольких лекарственных растений, включая *Vitex agnus-castus*. Он показан для коррекции умеренной гиперпролактинемии, для снижения симптоматики мастодинии, масталгии и фиброзно-кистозной мастопатии, сокращения послеоперационных рецидивов узловых форм мастопатии³³. Затем, включаясь в круг нейроэндокринной регуляции, этот препарат оказывается полезен при недостаточной функции жёлтого тела — нормализует укороченную лютеиновую фазу, повышая в этот период уровни прогестерона и 17β-эстрадиола^{34,35}. Более того, отмечено, что растительные компоненты при таком лечении связываются с опиоидными рецепторами, обуславливая достаточно мощный **обезболивающий эффект**^{35,36}.

На снижение интенсивности боли в молочных железах указали более 70% пациенток, принимавших «Мастодинон» в течение 3 мес, что отмечено в плацебо-контролируемых клинических исследованиях^{37,38}. Российское исследование, в котором приняли участие 670 женщин (у 520 установлен диагноз ДДМЖ, 150 — группа сравнения), показало, что курсовое применение комплексного фитопрепарата к окончанию 12-й недели терапии восстанавливает баланс метаболитов эстрогенов за счёт стимулирования образования в гормонозависимых тканях антипролиферативного 2-ОНЕ1 и нормализации соотношения 2-ОНЕ1/16-α-ОНЕ1 в пользу первого, что обеспечивает антиэстрогеновый эффект²².



В идеале формирование рациональной стратегии по любому вопросу в сфере медицины должно происходить с ориентацией на две ключевые опоры: данные доказательной медицины и регламентирующие документы, формирующие обоснованный тыл профессиональных решений. Безусловно, в обсуждаемой теме будут появляться всё новые интересные исследования и свежие приказы, но в обновлении взглядов и терапевтических подходов всегда важно стоять «на земле» хотя бы одной ногой.

Ближе всех к практическим реалиям — акушеры-гинекологи **первичного звена**, в конце концов именно от их мотивации и внимательности зависят глобальные и важнейшие вещи, в том числе статистика ранней диагностики заболеваний молочных желёз. **SP**

По верному пути

Современный российский алгоритм диагностики заболеваний молочных желёз определён несколькими приказами. Первым документом, регламентирующим маммографический скрининг, был Приказ Минздрава Российской Федерации № 154 «О порядке оказания медицинской помощи при заболеваниях молочной железы». С 2006 года в рамках его реализации создано более 2500 тыс. маммографических кабинетов.

Позднее были изданы хорошо известный гинекологам Приказ № 572н и Приказ № 915 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "онкология"»^{39,40}. Согласно этим документам, скрининг доброкачественных или онкологических заболеваний делегирован врачам женских консультаций и смотровых кабинетов.

- **Первый этап.** При обращении пациентки акушер-гинеколог во время гинекологического обследования осматривает и пальпирует молочные железы и зоны регионарного лимфоотока. Затем всех женщин до 36 лет ежегодно направляют на УЗИ молочных желёз, а старше 36 лет — на маммографию (повторяемую пациенткам 36–50 лет каждые 2 года, а старше 50 лет — ежегодно). При необходимости маммолог назначает дополнительное обследование — трепанобиопсию, вакуумную аспирационную биопсию с забором материала на цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование, дуктографию.
- **Второй этап.**
 - Если изменений не выявлено, пациентка регулярно проходит обследование в объёме и с периодичностью, описанной выше (см. первый этап).
 - Если обнаружено очаговое заболевание, женщину отправляют на дополнительное обследование к онкологу-маммологу, который должен исключить РМЖ и дать дальнейшие рекомендации.



© VOISU/PANNE / фотобанк.Порт / age Fotostock

[Маммографический скрининг — полностью оправдавшая себя стратегия, позволяющая снизить смертность от рака на 50% у постоянно наблюдаемых пациенток по сравнению с «неорганизованным» населением.]

- Если установлен диагноз ДДМЖ, пациентку наблюдает и лечит акушер-гинеколог.
 - **Третий этап.**
 - При подтверждении злокачественного новообразования онколог-маммолог проводит обследование и лечение в соответствии со стандартами; пациентку включают в план диспансерного наблюдения.
 - При подтверждении доброкачественного новообразования акушер-гинеколог проводит необходимое дообследование и лечение согласно стандартам и клиническим рекомендациям. Диспансерное наблюдение проводит также акушер-гинеколог.
- К сожалению, количество женщин, проходящих обследование молочных желёз, в нашей стране недостаточно. По данным 2014 года, только 30% россиянок репродуктивного возраста

по собственной инициативе ежегодно посещают маммолога⁵. Именно поэтому у гинеколога женской консультации гораздо больше шансов обнаружить патологические изменения молочной железы и направить пациентку по верному пути диагностики и лечения.

Маммографический скрининг — стратегия, позволяющая снизить смертность от рака на 50% у постоянно наблюдаемых пациенток по сравнению с «неорганизованным» населением. Всё чаще рак диагностируют на ранних стадиях — именно благодаря скрининговому обследованию. В 2014 году 23,6% злокачественных диагнозов составили заболевания I стадии, 44,5% — II стадии (т.е. 68,3% злокачественных новообразований были диагностированы на ранних стадиях), 22,5% — III стадии. Рак молочной железы *in situ* диагностирован у 1218 женщин (1,9 случая на 100 впервые выявленных злокачествен-

ных новообразований молочной железы). Ранняя диагностика РМЖ и своевременное лечение позволили за 10 лет снизить летальность в течение первого года после установления диагноза на 26% (с 11,5 до 7,3%). Пятилетняя выживаемость среди состоящих на диспансерном учёте к 2014 году составила 59,5%.

В структуре онкологических заболеваний за 2014 год злокачественные новообразования женских репродуктивных органов составляют 38,5%, РМЖ — 21,2%². Согласно результатам диспансеризации населения, в 2013 году из 19 млн обследованных у 26 890 были диагностированы онкологические заболевания различных органов и систем. Из них у 55% выявлены злокачественные новообразования репродуктивных органов. И на первом месте — заболеваемость РМЖ: 28,1%.

В 2014 году на диспансерный учёт взято более 61 700 больных (для примера: в 2001 году этот показатель составил 56 154 человека). Прирост заболеваемости РМЖ за 10 лет составил 29,5%, а у женщин репродуктивного возраста — 25,2%. Смертность за этот же период увеличилась на 2,63%. Для понимания масштабов проблемы стоит привести ещё два показателя: 5-летняя выживаемость при I стадии рака составляет 94%, а при IV стадии — лишь 35%. Особую обеспокоенность вызывают угрожающие тенденции «омоложения» РМЖ: за 10 лет отмечен рост заболеваемости у женщин возрасте от 19 до 39 лет на 34%.

Возможно ли реально сократить распространённость болезней молочной железы — как доброкачественных, так и злокачественных? Это вопросы первичной и вторичной профилактики: устранения факторов риска и своевременного лечения заболеваний молочной железы для исключения онкологической трансформации уже имеющихся дисплазий. Неоспоримый факт: чем раньше установлен диагноз, тем позитивнее прогноз.

К сожалению, влияние неблагоприятных факторов лишь нарастает. В их числе пандемия ожирения, нарушения менструального цикла, отсутствие родов и грудного вскармливания, стрессы, отягощённая онкологическая наследственность, экологические факторы... Работы будет больше. Это значит, что именно акушерам-гинекологам, и в первую очередь в женских консультациях, придётся обследовать молочные железы, грамотно маршрутизировать и лечить пациенток. Для борьбы с факторами риска разработаны программы занятий в школах женского здоровья², которые необходимо шире внедрять в кабинетах профилактики и центрах здоровья, поскольку с каждым из факторов можно бороться. В том числе с наследственной угрозой рака путём приёма специальных препаратов после ДНК-исследования крови на мутации генов *BRCA1*, *BRCA2*. Врачам, занимающимся болезнями молочных желёз, необходимо более ответственно относиться к внедрению современных возможностей медицины.

Литература и источники:

1. World cancer report 2014. Geneva: WHO, 2014. 630 p.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 250 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. 250 с.
4. Доброкачественные дисплазии молочных желёз: патогенетический вектор лечения. Обзор исследований, клинические рекомендации: Информационный бюллетень / Под ред. Е.Н. Андреевой, Н.И. Рожковой, Д.А. Соколовой. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 24 с.
5. Медицина молочной железы: Пост-релиз и материалы научной программы III Междисциплинарного форума. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 24 с.
6. 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.
7. Grattan D.R. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis // J. Endocrinol. 2015. Vol. 226. №2. P. t101–t122. [PMID: 26101377]
8. Веропотвелян П.Н. Влияние пролактина на состояние молочной железы // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011. Т. 43. №3–1. С. 29–37.
9. Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Клинические рекомендации. М., 2013. 19 с.
10. Прегравидарная подготовка: Клинический протокол / Авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 80 с.
11. Das D., Talukdar U., Chisty S.J.S. et al. Serum prolactin level in patients taking olanzapine // Open J. Psychiatry Allied Sci. 2015. Vol. 6. №1. P. 50–58.
12. Grattan D.R. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis // J. Endocrinol. 2015. Vol. 226. №2. P. 101–122. [PMCID: PMC4515538]
13. 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. Vol. 105. №5. P. 1345–1350. [PMID: 26859129]
14. Кузнецова И.В., Ховрина Е.А., Кирпиков А.С. Восстановление фертильности у женщин с генитальным эндометриозом // Акушерство и гинекология. 2012. №2. С. 10–15.
15. Артымук Н.В., Кондратьева Т.А., Тачкова О.А. Принципы терапии пациенток с бесплодием и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8. №4. С. 31–35.
16. Tworoger 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. Vol. 73. №15. P. 4810–4819. [PMID: 23783576]
17. Семимиллиардный житель Земли родился в России. — URL: <http://www.ntv.ru/novosti/243552>.
18. Bernichtein S., Touraine P., Goffin V. New concepts in prolactin biology // J. Endocrinol. 2010. Vol. 206. №1. P. 1–11. [PMID: 20371569]
19. Tworoger S.S., Hankinson S.E. Prolactin and breast cancer etiology: An epidemiologic perspective // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. 2008. Vol. 13. №1. P. 41–53.
20. Berinder K., Akre O., Granath F. et al. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: A population-based cohort study // Eur. J. Endocrinol. 2011. Vol. 165. №2. P. 209–215. [PMID: 21602317]
21. Веропотвелян П.Н. Состояние молочных желёз у пациенток, страдающих бесплодием, после индукции овуляции // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012. Т. 56. №4. С. 32–38.
22. Сотникова Л.С. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. 2011. №1. С. 342–346.

23. McHale K., Tomaszewski J.E., Puthiyaveettil R. et al. Altered expression of prolactin receptor-associated signaling proteins in human breast carcinoma // *Mod. Pathol.* 2008. Vol. 21. №5. P. 565–571. [PMID: 18246042]
24. Naderi A. Prolactin-induced protein in breast cancer // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. Vol. 846. P. 189–200. [PMID: 25472539]
25. 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. Vol. 26. №15. P. 5663–5674. [PMID: 16847321]
26. Meléndez García R. et al. Prolactin protects retinal pigment epithelium by inhibiting sirtuin 2-dependent cell death // *EBioMedicine.* 2016. Vol. 7. P. 35–49. [PMID: 27322457]
27. Grattan D.R. The eyes have it! Protective role of prolactin in the retina // *EBioMedicine.* 2016. Vol. 8. P. 26–27. [PMID: 27428414]
28. Goffin V., Touraine P. The prolactin receptor as a therapeutic target in human diseases: Browsing new potential indications // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2015. Vol. 19. №9. P. 1229–1244. [PMID: 26063597]
29. García R.M., Zamarripa D.A., Arnold E. et al. Prolactin protects retinal pigment epithelium by inhibiting sirtuin 2-dependent cell death // *EBioMedicine.* 2016. Vol. 7. P. 35–49. [PMID: 27322457]
30. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста // *Фундаментальные исследования.* 2013. №7. С. 560–564.
31. Damiano J.S., Rendahl K.G., Karim C. et al. Neutralization of prolactin receptor function by monoclonal antibody LFA102, a novel potential therapeutic for the treatment of breast cancer // *Mol. Cancer Ther.* 2013. Vol. 12. №3. P. 295–305. [PMID: 23270929]
32. Petersson K.J., Vermeulen A.M., Friberg L.E. Predictions of in vivo prolactin levels from in vitro K(i) values of D(2) receptor antagonists using an agonist-antagonist interaction model // *AAPS J.* 2013. Vol. 15. №2. P. 533–541. [PMID: 23392818]
33. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желёз // *Акушерство и гинекология.* 2013. №4. С. 44–47.
34. Эльакад Е.В. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // *Мать и дитя.* 2011. №1. С. 342–346.
35. Die M.D. van, Burger H.G., Teede H.J. et al. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: A systematic review of clinical trials // *Planta Med.* 2013. Vol. 79. №7. P. 562–575. [PMID: 23136064]
36. Rapkin A.J., Lewis E.I. Treatment of premenstrual dysphoric disorder // *Womens Health (Lond.).* 2013. Vol. 9. №6. P. 537–556. [PMID: 24161307]
37. 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. Vol. 8. №4. P. 175–181. [PMID: 14731436]
38. 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.
39. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Минздрава РФ, 1 ноября 2012 г. №572н.
40. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология»: Приказ Минздрава РФ, 15 ноября 2012 г. №915н.



Bionorica®

Мастопатия? ПМС?

Растительный негормональный препарат

Мастодинон®

Рег. уд. П № 014026/01; П № 014026/02



- Способствует нормализации гормонального фона
- Устраняет боли в молочных железах
- Улучшает самочувствие в период «критических дней»



Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

www.mastopatiaforum.ru

РЕКЛАМА



Витекс священный



Ирис разноцветный



Цикламен европейский



Стеблелист василистникий



Лилия тигровая



Чилибуха игная