

Нарушение гипоталамо-гипофизарной регуляции у пациенток с патологией молочной железы

К.М.Н., врач онколог,
онколог-маммолог
Терентьева О.И.
Н. Новгород

2019

Молочная железа – орган с максимальной восприимчивостью к гормональным влияниям и дисбалансу

Пролактин

Более 80 биологических функций, ключевая роль- лактация

Пролактин активируя образование рецепторов к стероидным гормонам – сенсibiliзирует ткани железы к эндо- и экзогенным эстрогенам, что **вызывает пролиферацию эпителия**[1], в 2-4 раза более интенсивную, чем под влиянием только эстрогенов, а при повышенном пролактине действие прогестерона блокируется и **пролактин усиливает пролиферацию в 3-17 раз**[2].



1. Гусейнов А.З., Истомин Д.А., Заболевания молочной железы: Монография.-Тула: Издательство Тульского государственного университета, 2011.-250с.
2. Радзинский В.Е. //Медицина молочной железы и гинекологические болезни, издание 2-е //Молочные железы, гормоны, нейроэндокринные синдромы, гинекологические заболевания, гиперпролактинемия; М.; 2017; стр.-193-221

Трудные будни гипоталамуса

Трудные будни гипоталамуса

Патогенез функциональных НМЦ тесно связан с гипоталамусом, который в ситуациях повышенной стрессовой нагрузки способен препятствовать наступлению беременности. Это важно прежде всего с точки зрения повышения выживаемости репродукции. Это важно прежде всего с точки зрения повышенной выживаемости репродукции. Это важно прежде всего с точки зрения повышенной выживаемости репродукции.

Важнейшим инструментом управления служит ГнРГ, представляющий собой пептид с периодом жизни около 2–4 мин. Гипоталамус выделяет его импульсами переменной частоты и амплитуды, в зависимости от которых гонадотрофы гипофиза секретируют ФСГ или ЛГ. От последних зависит секреция половых гормонов в маточный цикл. Однако как гипоталамус получает информацию о состоянии внутренней и внешней среды организма?

Оказывается, в нейронной сети этой области головного мозга есть несколько типов посредников, которые способны оказывать стимулирующее/угнетающее действие на импульсную секрецию ГнРГ. Первый тип посредников — **кисснейроны**. Они вырабатывают **кисспептин**, известный как стимулятор секреции ГнРГ, хотя в некоторых ядрах обнаружено подавляющее действие кисспептина на ГнРГ-нейроны. Кисснейроны содержат рецепторы эстрогенов, и, по-видимому, именно через эти рецепторы эстроген опосредует обратную связь с гипоталамусом. Есть предположение, что прогестероновые влияния также реализуются через кисснейроны.

Посредники, осуществляющие реакции гипоталамуса на метаболический статус, работают главным образом через **нейропептид Y**, вызывающий сильное чувство голода и снижающий выбросы ГнРГ. «Отключают» выработку нейропептида Y гормоны насыщения — **инсулин** и **лептин** (последний выделяет адипоциты формируя гипоталамус о жировых запасах). С другой стороны

азуется в желудке при голодании, напротив, активизирует рецепторы грейди Y, угнетая тем самым выбросы ГнРГ. Интересно, что гипоталамус практически лишены рецепторов к лептину, инсулину и грелину. Ещё одна группа посредников — нейроны, выделяющие **α-МСК** (или POMC-нейроны). Последний может распадаться до β-эндорфина или меланоцит-стимулирующего гормона. Адреналин известен как гормон стрессовой реакции, активизирует выбросы ГнРГ как меланоцит-стимулирующий гормон напрямую стимулируя ГнРГ-нейроны. Кроме того, POMC-нейроны чувствительны к лептину и грелину. Удобно нейропептиду Y, могут передавать пищевые сигналы.

Нарушения, связанные с менструальным циклом

Ко второй категории НМЦ относят расстройства, возникающие на фоне регулярных менструаций. Более того, менструальный цикл в этих случаях обычно имеет овуляторный характер, а лютеиновая фаза может отражать как нормальную функцию жёлтого тела, так и гиполютеинизм, не оказывая влияния на симптомы заболевания.

- АМК, связанные с эндометриальной дисфункцией (АМК-Е по классификации FIGO, 2011).
- ПМС — соматические и психологические симптомы, возникающие в течение лютеиновой фазы и исчезающие после начала менструации.
- Болевые симптомы:
 - Менструальная мигрень — головная боль, возникающая во время менструации.
 - Дисменорея — тазовая боль, возникающая во время менструации.
 - Циклическая масталгия — нагрубание и болезненность молочных желез в предменструальный период.

Рассмотрим подробнее.

В основе патогенеза ДЗМЖ лежат:

- **нейроэндокринные нарушения** [1,2]:

стресс-индуцированный уровень пролактина (гиперпролактинемия) стимулирует пролиферативную активность в тканях молочных желез, задержку жидкости в организме и способствует формированию отечности

- **дисбаланс метаболитов эстрогенов** (2-ОНЕ1/16αОНЕ1) [3]

- **факторы риска:** особенности репродуктивной функции, возраст, наследственные, гормональные, факторы внешней среды и образа жизни [2]



1. Проф. Рожкова Н.И. и др. Лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы и мастодинии //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 14(4)
2. Радзинский В.Е. //Медицина молочной железы и гинекологические болезни, издание 2-е //Факторы риска доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез М.; 2017; стр.-225-264
3. Эльакад Е.В., Сотникова Л.С., Тонких О.С. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии, Мать и дитя на Кузбассе, 2011, №1, с. 342-346

Факторы риска доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез



• Образ жизни и питание [1]:

- Стресс (отсутствие адекватного лечения длительного психического стресса – одна из ведущих причин ДЗМЖ и даже РМЖ);
- Недостаточная физическая активность - увеличивает риск РМЖ;
- Сексуальное неблагополучие (отсутствие или начало половой жизни в 30 лет и старше, пониженное либидо, интимный дискомфорт) - риск ДЗМЖ;
- Дефекты питания (избыток в рационе жиров, белков животного происхождения, недостаток овощей и фруктов и пищевых волокон)- риск ДЗМЖ;
- Употребление алкоголя (ежедневное потребление алкоголя 10 г/сут (в пересчете на чистый этиловый спирт) повышает риск ДЗМЖ в 2 раза [2].

1. Радзинский В.Е. //Медицина молочной железы и гинекологические болезни, издание 2-е //Факторы риска доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез М.; 2017; стр.-225-264
2. Berkey C.S., Willett W.C., frazier A.L., et al.Prospective study of adolescent alcohol consumption and risk of benign breast disease in young women //Pediatrics. 2010- Vol. 125-№5 P. e1081-e1087

Масталгия, мастопатия и рак молочных желез. Есть ли связь?



- При диффузных формах мастопатии риск РМЖ увеличивается в **3** раза, при узловых формах – в **30-40** раз[1,2,3,4]
- Связь РМЖ и масталгии подтверждена, масталгия – не маркер РМЖ, а значимый фактор риска[5]
- Циклическая масталгия при продолжительности:
1-36 мес. повышает риск РМЖ в **2,9** раз
37 мес. и более в **5,3** раза[6]

Мастопатия/длительная циклическая масталгия – фактор риска РМЖ!

1. Oeffinger K.C., Fontham E.T., Etzioni R. et al. American cancer society. Breast cancer screening for women at average risk:2015 guideline update from the American cancer society//JAMA; 2015; Vol.314; №15- P.1599-1614 [PMID: 26501536]
2. Tice J.A., Miglioretti D.L., Li C.G. et al. Breast density and benign breast disease: Risk assessment to identify women at high risk of breast cancer// J. Clin. Oncol.; 2015. Vol.33; №28- P.3137-3143 [PMID: 26282663]
3. Colditz G.A., Bohlke K., Berkey C.G. Breast cancer risk accumulation starts early – prevention must also// Breast Cancer Res Treat.;2014; Vol.145; №3- P.567-579 [PMID: 24820413]
4. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: Systematic review and meta-analysis// starts early – prevention must also// Breast Cancer Res Treat.;2015; Vol.149; №3- P.569-575 [PMID:25636589]
5. Clegg-Lamprey J.N., Aduful H.K., Yarney J. et al. Profile of breast diseases at a self-referral clinic in Ghana// West. Afr. J. Med.; 2009; Vol.28; №2- P.114-117 [PMID: 19761175]
6. Plu-Bureau G., Le M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C., Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study// Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.; 2006; Vol.15; №6- P.1229-1231 [PMID: 16775187]

Как гиперпролактинемия влияет на развитие ДЗМЖ и РМЖ?

Гиперпролактинемия- повышение секреции пролактина, обусловленное физическим состоянием или нарушением механизмов регуляции синтеза гормона.

Длительную гиперпролактинемия связывают с гиперплазией и жировой трансформацией молочных желез, а также с развитием ДЗМЖ.

При функциональной гиперпролактинемии(92%) в тканях МЖ наблюдаются пролиферативные процессы(60%)[1].

Умеренная гиперпролактинемия напрямую коррелирует с риском РМЖ [2,3]:

- повышает клеточную пролиферацию, подвижность клеток и васкуляризацию опухоли;
- провоцирует неэффективность лечения РМЖ[4];
- способствует высокой частоте рецидивов[4].

1. Радзинский В.Е. //Медицина молочной железы и гинекологические болезни, издание 2-е //Молочные железы, гормоны. Нейроэндокринные синдромы, гинекологические заболевания, гиперпролактинемия//М.; 2017; стр.-193-218
2. CHARLES V. CLEVENGER et al, The Role of Prolactin in Mammary Carcinoma, 2003 Endocrine Reviews 24(1):1-27
3. Bernichtein S, et al., J Endocrinol. 2010; 206:1-11
4. Tworoger SS, Hankinson SE. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2008 Mar;13(1):41-53

Пролактин, предменструальный синдром (ПМС) и ДЗМЖ. Есть ли связь?



Состояния, часто сопряженные с гиперпролактинемией[1]:

- **ПМС**
- Мастодиния
- Гиперэстрогения и недостаточность лютеиновой фазы цикла

Предменструальный дискомфорт/предменструальная циклическая масталгия существенно увеличивает риск ДЗМЖ!

Данное состояние – продромальная стадия мастопатии и маркер повышенной чувствительности МЖ к гестагенам и простагландинам[2].

1. Wuttke W., Gorkow Ch., Jarry H. Dopaminergic Compounds in Vitex Agnus Castus. [Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung](#). P. 81-91
2. Peysers F., Schuth W., Scheurich B. et al. Serum prolactin levels in patients with fibrocystic breast disease// *Obstet. Gynecol.* – 1984; Vol.64-№3- p.381-385 [PMID: 6431348]

Что такое предменструальный синдром?



- Предменструальный синдром (ПМС) — сложный патологический симптомокомплекс, возникающий за 2 – 10 дней до начала менструации и проявляющийся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями.
- Встречаемость колеблется от 25 до 90%, (2—19% женщин страдают тяжелыми формами ПМС).

Критерии диагностики ПМС:

- **Регулярно** повторяющиеся психические и/или соматические симптомы
- Появление симптомов **строго во время лютеиновой фазы** цикла
- Полное исчезновение симптомов с приходом менструации
- **Облегчение сохраняется в течение минимум 7 дней**, так что имеется, по крайней мере, одна бессимптомная неделя после менструации.

КОД ПО МКБ-10

N94.3 Синдром предменструального напряжения

Качество жизни зависит от состояния здоровья

Качество жизни основано на многокомпонентном понимании здоровья в соответствии с определением ВОЗ, согласно которому КЖ изменяется при изменении здоровья [1].

Качество жизни женщин репродуктивного возраста во многом определяется менструальным циклом. Такие его нарушения, как предменструальный синдром [2], дисменорея [3] существенно снижают качество жизни современной женщины.



1 Kind P, Williams A. Measuring success in health care – the time has come to do it properly. *Health Policy Matter*, 2004, Issue 9: 1-8.

2 Delara M, Ghofranipour F, Azadfallah P et al. Health related quality of life among adolescents with premenstrual disorders: a cross sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2012, 10(1): 1-5.

3 Kannan P, Chapple CM, Miller D et al. Menstrual pain and quality of life in women with primary dysmenorrhea: Rationale, design, and interventions of a randomized controlled trial of effects of a treadmill-based exercise intervention. *Contemp Clin Trials*, 2015, 42: 81-9.

Влияние ПМС на качество жизни современной женщины

Качество жизни – показатель, интегрирующий большое число физических, психологических, эмоциональных и социальных характеристик больного, отражающий способность человека адаптироваться к проявлениям болезни.

Как же ПМС влияет на показатель качества жизни женщин? Что происходит с такими пациентками?

Наиболее частые варианты психоэмоциональных проявлений ПМС:

1. Напряжение и раздражительность
2. Агрессивность
3. Повышенная конфликтность
4. Депрессия
5. Частая неоправданная смена настроения и другие

Витекс священный (*Vitex agnus-castus*) и ПМС



NAPS
National Association for
Premenstrual Syndrome

Национальная
ассоциация по
лечению ПМС.
Великобритания

В 2016 году были напечатаны обновленные **Рекомендации по лечению предменструального синдрома**, где уровень доказательности рекомендаций препаратов на основе экстракта плодов **Витекса священного отнесен к уровню В.**

NAPS Guidelines on Guidelines on Premenstrual Syndrome

Nick Panay BSc MRCOG MFSRH

Chairman of the National Association for Premenstrual Syndrome

Director of West London Menopause & PMS Centre

Consultant Gynaecologist

Imperial College Healthcare NHS Trust & Chelsea and Westminster

NHS Foundation Trust

Honorary Senior Lecturer, Imperial College London

Agnus Castus^{OTC}

The fruits of *Vitex agnus castes* (The chaste tree) contain a mixture of iridoids and flavonoids. The mechanism of action may be related to modulation of stress induced prolactin secretion via dopamine without directly affecting lutenising or follicle stimulating hormones A number of small

randomised controlled trials show a benefit versus placebo.

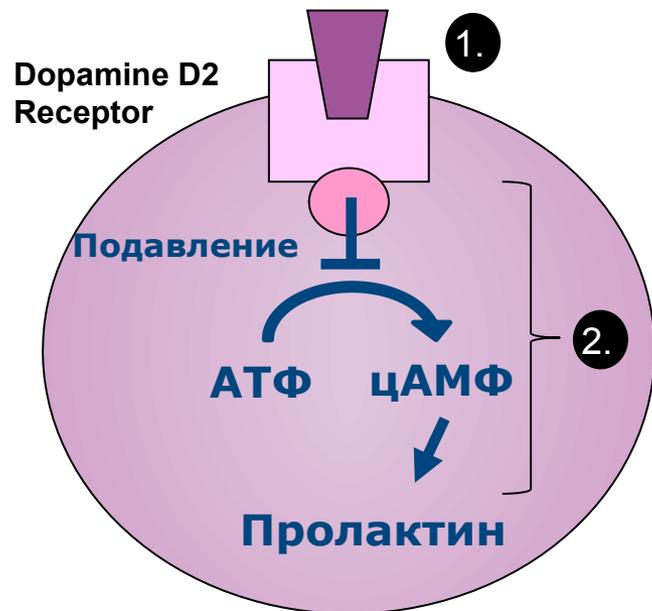
Recommendation (B): *Agnus Castus* is the best researched CAM for PMS but a lack of standardised quality controlled preparations is a problem.

Дофаминергическое действие

Экстракт плодов Витекса священного действует подобно дофамину подавляя секрецию пролактина в лактотрофных клетках гипофиза а также активирует D2-рецепторы (*in vitro*).

Регуляция секреции пролактина

Дофамин (BNO 1095)



1. Связывание BNO 1095 с D2-рецепторами – дофаминергический эффект

2. **Новое:** Экстракт BNO 1095 активирует D2-рецепторы, что было установлено в тесте с определением уровней цАМФ

Повышенный уровень вызывает боль в груди (мастодиния)

Фармакология. Дофаминергическое действие экстракта Витекса священного (Мастодион/Циклодинон®).

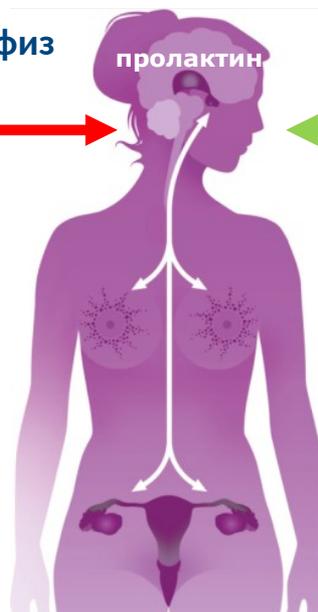
Факторы провоцирующие повышение пролактина

Гипофиз

пролактин

Витекс священный

(через D2 дофаминовые рецепторы)



Гиперпролактинемия



Масталгия, мастодиния, фиброзно-кистозная мастопатия, ПМС, дисменорея, нарушение эстрогены/прогестерон, бесплодие

Нормализует повышенные уровни пролактина



Снижает/устраняет проявления ПМС, масталгию, выраженность фиброзно-кистозной мастопатии и недостаточности желтого тела, нормализует менс. цикл

Нормализация соотношения эстрогеновых метаболитов 2ОНЕ1/16αОНЕ1

Дисбаланс метаболитов эстрогенов 2ОНЕ1/16αОНЕ1 является основной причиной возникновения злокачественных гормон-зависимых опухолей [1,2]. Соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16αОНЕ1 менее 2,0 – универсальный биомаркер патологической клеточной пролиферации в эстрогенчувствительных тканях [3].



Мастодинон при ДДМЖ обладает антиэстрогеновым эффектом, за счет стимулирования в гормон-зависимых тканях антипролиферативного 2ОН1 и нормализации соотношении 2-ОНЕ1/16αОНЕ1 в пользу первого [3].

1. Киселев, В.И. Общие принципы профилактики метастатической болезни и сенсбилизации опухолей /Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. – М., 2007. – С. 17-24
2. A new approach to measuring estrogen exposure and metabolism in epidemiologic studies /Zeigler R.G., Faupel-Badger J.M., Sue I.Y. et al. //J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2010. – V. 121, N 3-5. – P. 538-545
3. Эльакад Е.В., Сотникова Л.С., Тонких О.С. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии, Мать и дитя на Кузбассе, 2011, №1, с. 342-346

Подтвержденные механизмы действия препарата из экстракта плодов Витекса священного (Мастодинон®)

- Дофаминергический эффект [1,2]
- Нормализует повышенный уровень пролактина[1,2]
- Способствует нормализации баланса эстрогены-прогестерон за счет нормализации лютеиновой фазы[1,2]
- Обладает опиоидергическим действием, связывая опиоидные мю- и каппа- рецепторы[1,2]
- Оказывает антиоксидантный эффект, уменьшает активность пролиферативных процессов[1,2]
- Позитивно влияет на психоэмоциональную сферу, обладает вегетостабилизирующим действием[1]
- Имеет эстрогенные и антипролиферативные эффекты[2,3]



Циклодинон ,Мастодинон®

1. Обзор исследований V.Christoffel, B. Spengler, H.Jarry, W.Wuttke Из Loew, D et al Phytopharmaka V, Steinkopf, Darmstadt. 1999, 209-214
2. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А.. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизированных экстрактов Vitex Agnus-castus. Трудный пациент. 2015; 01-02: 19-29

Показания для медицинского применения лекарственного препарата Мастодион/Циклодинон:

- Фиброзно-кистозная мастопатия
- Предменструальный синдром: мастодиния, психическая лабильность, запоры, отеки, головная боль/мигрень
- Нарушения менструального цикла и/или бесплодие, вызванные недостаточностью желтого тела



Рег.уд. П № 014026/01; П № 014026/02

30 (40) капель (1)2 раза в день (утром и вечером) с небольшим количеством жидкости
1 таблетка (1)2 раза в день (утром и вечером) с небольшим количеством жидкости

Курс лечения не менее 3 месяцев, без перерыва во время менструации

Комплекс эффектов препарата Мастодинон/Циклодинон® позволяет воздействовать на основные звенья патогенеза ДЗМЖ и ПМС

Ведущим механизмом является дофаминергическое действие, благодаря которому препарат нормализует повышенный уровень пролактина (наиболее частая причина ПМС) и способствует устранению дисбаланса половых гормонов [1, 2, 3].
Дополнительное положительное влияние оказывают доказанные в клинических исследованиях антиоксидантные эффекты препарата, а также подтвержденная *in vitro* способность Витекса священного взаимодействовать с опиоидными рецепторами [4, 5].

Результаты рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследований подтвердили высокую эффективность Мастодинона в уменьшении масталгии/мастодинии [3], в том числе на фоне приема КОК и ЗГТ. Препарат значительно улучшает самочувствие пациенток с предменструальным синдромом и нормализует маммографическую картину при фиброзно-кистозной мастопатии.

Литература:

1. Kilicdag E.B., Tarim E., Bagis T., Erkanli S., Aslan E., Ozsahin K., Kuscu E. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004, 85(3):292-3.
2. Halaška M., Beleš P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: result of a placebo-controlled double-blind study // *The Breast.* – 1999. – Vol. 8. – P. 175-181.
3. Wuttke W. et al. Treatment of cyclical mastalgia with a medicinal product containing *Agnus Castus*. *Geburtsh u Frauenheilk* 57. 1997. P. 569-574
4. Webster D.E., He Y., Chen S.N., Pauli G.F., Farnsworth N.R., Wang Z.J. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochem Pharmacol.* 2011;81(1):170-7.
5. 17th International Congress Phytopharm 2013: Vienna, July 8-10, 2013: receptor Targeting Activities for *Vitex Agnus Castus* Dry Extract (BNO 1095) as active component of *Agnucaston*

Подтвержденные механизмы действия Витекса священного (*Vitex Agnus Castus*)

- ❑ Дофаминергический эффект
- ❑ Нормализует повышенный уровень пролактина
- ❑ Способствует нормализации баланса эстрогены-прогестерон за счет нормализации лютеиновой фазы
- ❑ Обладает опиоидергическим действием , связывая опиоидные мю- и каппа- рецепторы
- ❑ Оказывает антиоксидантный эффект, уменьшает активность пролиферативных процессов
- ❑ Позитивно влияет на психоэмоциональную сферу, обладает вегетостабилизирующим д-ем



Спасибо за внимание!