

ГАЛАКТОРЕЯ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ

Е.А. Строев, В.Л.Добин, В.И.Астахов, Е.В.Батова

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

В статье представлены особенности галактореи у больных саркоидозом.

В последнее время изучение саркоидоза выходит за рамки пульмонологической проблемы, т.к. современная клиническая практика свидетельствует о нарастании удельного веса внелегочных поражений. Симптоматика саркоидоза нервной системы зависит от локализации гранулематоза. Дизэнцефальные поражения проявляются симптомами гипоталамической или гипоталамо-гипофизарной недостаточности (несахарным диабетом, адипозогенитальным синдромом, признаками гипопитуитаризма, гиперпролактинемическим синдромом, сопровождающимся галактореей и нарушениями менструального цикла), за которыми закрепилось наименование "нейроэндокринный" саркоидоз.

Галакторея – патологическая лактация у мужчин и некормящих женщин. Отличие галактореи от нормальной лактации заключается в том, что последняя продолжается не более двух лет после наступления беременности (вне зависимости от ее исхода). Диагностируется галакторея либо случайно при пальпации молочных желез, либо при обращении к врачу по поводу спонтанных выделений из сосков.

Отвечает за нормальную и патологическую лактацию гормон пролактин (ПРЛ). ПРЛ синтезируется пролактофорами передней доли гипофиза и представляет собой одиночную полипептидную цепь из 198 аминокислот с молекулярной массой около 22500 Д. Помимо гипофиза ПРЛ может вырабатываться плацентой, эндометрием, слизистой кишечника, тканью злокачественных опухолей. Период полураспада циркулирующего в крови гормона составляет 15-20 минут. Секреция его осуществляется в определенном суточном ритме. Максимальный уровень приходится на период ночного сна (в 3-7 раз выше, чем в течение дня). К 8 часам утра он снижается до базального уровня. В течение менструального цикла уровень ПРЛ непостоянен. Он возрастает в период овуляции и во вторую половину лютеиновой фазы. Регуляция синтеза и секреции ПРЛ сложна. В основе ее лежит тонический ингибирующий гипоталамический контроль. Роль пролактинингибирующего фактора играет дофамин, который тормозит секрецию ПРЛ. Снижение содержания дофамина в гипоталамусе приводит к увеличению ПРЛ в периферической крови.

Физиологическое действие ПРЛ на организм многообразно. Наиболее изучено влияние ПРЛ на молочные железы и репродуктивную систему. ПРЛ совместно с другими гормонами способствует развитию и формированию молочных желез, индуцирует и поддерживает секрецию молока, влияет на его состав, поддерживает двухфазный менструальный цикл, способствует формированию желтого тела, необходим для нормального созревания фолликула.

Длительное повышение секреции ПРЛ (вне беременности и кормления) или патологическая гиперпролактинемия приводит к появлению клинического симптомокомплекса, называемого синдромом персистирующей галактореи-аменореи (ПГА). Клиническими проявлениями синдрома ПГА являются: галакторея, нарушение менструального цикла в виде недостаточности лютеиновой фазы, ановуляции, нерегулярности менструаций или аменореи. При хронической ановуляции развивается вторичное бесплодие. У некоторых больных отмечается умеренное ожирение, гипоталамические стигмы, могут иметь место нерезко выраженные эмоционально-личностные расстройства, склонность к депрессивным состояниям, головные боли по типу мигрени, расстройства в половой сфере. В редких случаях аналогичный синдром может развиваться при нормальном сывороточном уровне ПРЛ, обладающего чрезмерной биологической активностью или вследствие повышенной чувствительности рецепторов органов-мишеней к нормальному уров-

ню ПРЛ (ПРЛ свойственен молекулярный полиморфизм; различают моно-, ди- и полимерные фракции ПРЛ, отличающиеся по своей биологической активности).

После обнаружения галактореи для установления ее генеза больные обследуются по определенной схеме. Лечение галактореи зависит от ее причины. Наиболее эффективными препаратами при гиперпролактинемии являются производные спорыньи. Один из них – парлодел, стимулируя гипофизарные дофаминные рецепторы, блокирует синтез и выделение ПРЛ. Лечение парлоделом длительное.

Нами изучались особенности галактореи у больных саркоидозом. Обследовано 50 больных саркоидозом в возрасте от 17 до 60 лет. Из них 40 женщин и 10 мужчин. У всех имелись легочно-медиастинальные проявления болезни. Диагноз у всех подтвержден морфологически. Галакторея выявлена у 10 женщин. У 3 она была обусловлена причинами, не связанными с саркоидозом: у одной – с перенесенной год назад беременностью, у другой – с внутриматочным контрацептивом, у третьей развилась в послеоперационном периоде после диагностической торакотомии. У остальных 7 женщин, у которых галакторея была выявлена одновременно с саркоидозом, других причин для ее возникновения не было. Выраженность саркоидозной галактореи составляла 1-2 капли при надавливании на сосок. У 5 больных галакторея была двусторонней, у 2 обнаруживалась с одной стороны. Обследование их проводилось по следующей схеме.

Всем больным помимо общеклинического и специального для пациентов с торакальным саркоидозом исследования проводились консультации невропатолога, эндокринолога и гинеколога, в динамике эхотомография щитовидной железы, молочных желез, матки, яичников, лабораторные исследования гормонов сыворотки крови (ПРЛ, ФЛГ, ЛГ, ТТГ, T_3 , T_4 , эстрадиол, тестостерон), нейроофтальмологическое обследование, КТ, МРТ и дуплексное сканирование сосудов головного мозга.

У всех 7 больных галакторея сочеталась с неврологической симптоматикой, обусловленной гранулематозным поражением ЦНС: в виде синдрома рассеянного минипоражения – у 3, мозжечкового синдрома – у 1, асимметричного сужения полей зрения – у 1, синдрома “пустого” турецкого седла – у 1, синдрома дисциркуляторной энцефалопатии – у 1 (подтверждена данными транскраниальной доплерографии). У 4 женщин с двухсторонней галактореей зарегистрированы нарушения менструального цикла в виде опсоменореи, укорочения лютиновой фазы, ановуляции. Повышение уровня сывороточного ПРЛ было зафиксировано у 1 больной, у остальных при однократном в сутки определении он не выходил за пределы нормы (в этих случаях галакторея могла быть обусловлена транзиторной гиперпролактинемией или повышением чувствительности рецепторов органов-мишеней к ПРЛ).

На фоне кортикостероидной терапии галакторея прекратилась у 3 боль-

ных. У 4 женщин с нарушениями менструального цикла галакторея и дисменорея, несмотря на проводимое лечение, продолжались.

Приводим клиническое наблюдение саркоидоза, сопровождавшегося гиперпролактинемической галактореей.

Больная К., 31 года, поступила в Рязанский противотуберкулезный диспансер 14.10.97 г. с жалобами на болезненные уплотнения кожи и подкожной клетчатки на голенях и бедрах; ощущение “заложенности” в груди; психастению (раздражительность, вспыльчивость, плаксивость, подавленное настроение); нарушение регулярности менструального цикла в течение последнего года (сначала меноррагии через 2-4 недели, позже – с лета 1997 года – задержки менструаций до 2 месяцев).

Считает себя больной с середины сентября 1997 года, когда на коже нижней трети голени появились симметричные болезненные багрового цвета уплотнения, голеностопная артралгия с отеками вокруг суставов, повысилась температура тела до $37,5^{\circ}\text{C}$. Обращалась к дерматологу, ревматологу. На фоне назначенного лечения артралгия и отеки исчезли, температура тела нормализовалась, уплотнения на голенях стали менее болезненными, но распространились на область бедер. После флюорографического обследования и выявления увеличенных лимфоузлов средостения больная направлена в противотуберкулезный диспансер.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Температура тела

нормальная. На коже голеней и нижней трети бедер сине-багровые пятна от 2 до 7 см, с уплотнением подкожно-жировой клетчатки под ними, болезненные при пальпации. Отеков нет. Движения в голеностопных суставах в полном объеме, безболезненные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС до 72 уд. в 1 мин., АД-120/80 мм рт. ст. Со стороны органов пищеварения и мочевыделительной системы патологии при физикальном обследовании не отмечалось. При пальпации молочные железы мягкие, безболезненные, без патологических образований. Обнаружена двухсторонняя галакторея – при сдавлении сосков выделяется 1-2 капли жидкости млечного вида. Микроскопическое исследование отделяемого из сосков: клетки тип молозивных телец, капли нейтрального жира, других клеточных элементов не обнаружено. Общий анализ крови, мочи, биохимические показатели крови в норме. При исследовании уровня гормонов (ПРЛ, ФСГ, ЛГ, ТТГ, эстрадиол, T_3 , T_4) выявлено повышение в сыворотке крови уровня ПРЛ до 1692,5 мкед/мл (при норме у женщин 72-480 мкед/мл). На рентгенограмме органов грудной клетки отмечается расширение корней легких за счет увеличения лимфоузлов бронхопульмональной и паратрахеальной групп. При фибробронхоскопии зафиксировано сдавление извне шпор верхнедолевого бронха, верхнезонального бронха и бронха 6 сегмента слева увеличенными лимфатическими узлами. Произведена игло-

вая аспирационная биопсия тканей увеличенных лимфоузлов. В цитологических мазках на фоне интенсивной гиперплазии элементов лимфоидной ткани встречаются единичные, моноцитоподобного вида эпителиоидные клетки и скопления их. Гинекологический статус – менструации с 12 лет, по 5 дней, установились сразу, умеренные, безболезненные; беременность одна, закончившаяся срочными нормальными родами (сыну 9 лет). В течение последнего года дисменорея. При мануальном исследовании отклонений от нормы не обнаружено. Кривая базальной температуры монофазная, на уровне $36,8^{\circ}\text{C}$. Окулистом обнаружено расширение и извитость вен сетчатки (артерии без патологии); при этом поля зрения не изменены. Неврологический статус – снижение прямой реакции левого зрачка на свет (содружественная сохранена), гипестезия левой половины лица, отклонение кончика языка влево, правосторонний горизонтальный нистагм вправо 1 степени, патологических рефлексов нет. Данные ультразвукового исследования щитовидной, молочных желез, органов брюшной полости и малого таза. В щитовидной железе патологии не выявлено, объем 12 куб. см. Левая молочная железа без особенностей, в правой отмечается расширение млечных протоков (по сравнению с левой). Органы брюшной полости без патологических образований. При сканировании матки и яичников (на 13 день менструального цикла) эндометрий без признаков пролиферации (что не соответствует дню менструального цикла), в яичниках нет признаков зре-

ющего фолликула. Выполнена МР-томография головного мозга – патологических образований в нем не обнаружено.

Клинический диагноз – саркоидоз с вовлечением внутригрудных лимфатических узлов, ЦНС, сопровождающийся синдромом гиперпролактинемии с галактореей, нарушением менструального цикла и ановуляцией.

Начата кортикостероидная терапия преднизолоном с 30 мг в сутки с последующим снижением дозы на 2,5 мг каждые 2 недели. После завершения 8 месячного лечения размеры корней легких нормализовались, однако менструальный цикл не восстановился, базальная температура остается монофазной, двухсторонняя галакторея (1-2 капли при сдавлении сосков) сохраняется. Повторно определен спектр гормонов сыворотки крови: ПРЛ=3183,21 мкед/мл, ФСГ=2,87 мкед/мл (при норме=3,0–11,0), эстрадиол=15,36 пг/мл (при норме=25–100). Выполнена биопсия эндометрия. Результаты ее свидетельствовали о яичниковой недостаточности. С января 1999 года начато лечение парлоделом (в это время уровень ПРЛ = 1385,3 мкед/мл) с 2,5 мг с постепенным повышением дозировки до 10 мг в сутки. На 10 день лечения ПРЛ сыворотки крови 502 мкед/мл. На 3 месяце лечения по данным базальной температуры отмечена овуляция. Доза парлодела после нормализации ПРЛ снижена до поддерживающей, сначала до 5 мг, затем до 2,5 мг в сутки. Поддерживающую

терапию больная получала в течение 8 месяцев (весь курс 11 месяцев). Для контроля за лечением повторно выполнены УЗИ матки и яичников: эндометрий выглядит функционально зрелым, в яичнике зреющий фолликул. Биопсия эндометрия – нормальная гистологическая картина функционального эндометрия. Парлодел отменен.

На основании анализа нашего материала можно сделать следующие выводы:

- 1) галакторея отмечалась у 14% обследованных больных саркоидозом и во всех случаях являлась отражением специфических нейроэндокринных расстройств, вызываемых этой болезнью;
- 2) выраженность галактореи при саркоидозе невелика и она может быть выявлена лишь активными диагностическими действиями;
- 3) галакторея – легко определяемый объективный клинический симптом, позволяющий судить о нейроэндокринных нарушениях при саркоидозе без привлечения сложных параклинических методов;
- 4) изолированная галакторея на фоне кортикостероидной терапии прекращается, а сочетанная с другими расстройствами устойчива к ней и для ее устранения требуются другие лечебные подходы.

A GALACTORRHEA IN THE SARCOIDOSIS PATIENTS

[Stroev E.A.], Dobin V.L., Astakhov V.I.,
Batova E.V.

The features of a galactorrhea in the sarcoidosis patients are reported in the article.