

УДК 618.19-007.17-008.846.9

© Колектив авторів, 2013.

ПРОФІЛАКТИКА ДОБРОЯКІСНИХ ДИСГОРМОНАЛЬНИХ ДИСПЛАЗІЙ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ У ЖІНОК ПІСЛЯ ЗАВЕРШЕННЯ ЛАКТАЦІЇ

І. А. Жабченко, Л. В. Діденко, О. І. Буткова, Г. Є. Яремко, Т. М. Коваленко, І. О. Шекера
Наукове відділення патології вагітності та пологів (зав. – д.мед.н. І. А. Жабченко), Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (директор – професор, академік НАМН України Ю. Г. Антипкін); 04050, Україна, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; E-mail: ipag@ukr.net

PROPHYLAXIS OF BREAST DYSHORMONAL DYSPLASIA FOR WOMEN AFTER COMPLETION OF LACTATION

I. A. Zhabchenko, L. V. Didenko, O. I. Butkova, G. E. Yaremko, T. M. Kovalenko, I. O. Shekera

SUMMARY

The article presents data on the hormonal control and lactation course for women with breast dyshormonal dysplasia (BDD). It is shown that women with BDD are featured with an early development of hypogalactia and a short term of breast-feeding, which is conditioned by a hormonal disbalance. In such situations, development of proliferative processes in the mammary glands and violation of the menstrual function renewal are possible.

A nosotropically purposeful complex of measures is proposed for prophylaxis of occurrence and progress of proliferative processes in the mammary glands for patients with BDD and a short (under three months) lactation period; the efficiency of this complex is demonstrated.

ПРОФИЛАКТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ДИСПЛАЗИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ЛАКТАЦИИ

И. А. Жабченко, Л. В. Диденко, О. И. Буткова, А. Е. Яремко, Т. М. Коваленко, И. О. Шекера

РЕЗЮМЕ

В статье приведены данные о гормональной регуляции и течении лактации у женщин с доброкачественными дисплазиями молочных желез (ДДМЖ). Показано, что для женщин с ДДМЖ характерно раннее развитие гипогалактии и короткий срок грудного вскармливания, обусловленные гормональным дисбалансом. При этом может наблюдаться прогрессирующее пролиферативное поражение молочных желез и нарушение восстановления менструальной функции.

Предложен патогенетически обоснованный комплекс мероприятий по профилактике развития и прогрессирования пролиферативных процессов в молочных железах у пациенток с ДДМЖ и коротким (менее 3 месяцев) периодом лактации и показана его эффективность.

Ключові слова: лактація, гормони, молочні залози, дисгормональні дисплазії, проліферативні процеси, профілактика.

В останні роки в Україні серед жінок репродуктивного віку значно зросла частота фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз (ФКХМЗ), що в подальшому може призводити до більш тяжкого захворювання – раку молочної залози. Існують літературні дані, що рак молочної залози на фоні ФКХМЗ розвивається у 3-5 разів частіше, ніж у жінок з інтактними молочними залозами, у 2,8% жінок з цією патологією рак молочної залози діагностується під час вагітності або в період лактації [2, 4, 12, 19].

Молочні залози (МЗ) є частиною репродуктивної системи жінки та являють собою класичний «орган-мішень» щодо дії принаймні 15 гормонів. МЗ жінок у зв'язку з фізіологічними особливостями організму жінки, перебувають у стані змін процесів проліферації та інволюції відповідно до фаз менструального циклу та коливань концентрації статевих гормонів.

Крім того, відбуваються зміни у зв'язку з віком жінки, періодами вагітності і лактації. Розміри та форма МЗ, співвідношення між залозистою, сполучною та жировою тканиною в них змінюється в залежності від віку, під час вагітності та лактації [4, 10, 12].

Якщо у здорових жінок період лактогенезу та лактопоезу вивчено достатньо, то у жінок з ФКХМЗ цей період майже не вивчався. А саме під час періоду лактації жінки, коли відбуваються значні зміни в МЗ, від її тривалості залежить у подальшому стан МЗ та репродуктивного здоров'я. Дослідженнями, проведеними в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (ДУ «ІПАГ НАМН України»), доведено, що у жінок з ФКХМЗ відмічаються ускладнення не тільки в період вагітності та пологів, а й в період лактогенезу та лактопоезу [15, 17]. Це обумовило актуальність

вивчення проблеми становлення та перебігу лактації у породіль з ФКХМЗ і потребувало вирішення питань раціонального підходу до грудного вигодовування та подовження терміну лактації для таких жінок.

Лактація (Л) – це нейрогормональний процес, в якому проявляється тісний зв'язок нейроендокринних і поведінкових механізмів. Водночас Л є закономірним продовженням вагітності. В її механізмі виділяють маммогенез – розвиток МЗ, лактогенез – початок секреції молока після пологів, та лактопоез – підтримка лактаційної функції. З лактопоезом тісно пов'язаний процес виведення молока – лактокінез. Синхронність цих процесів забезпечується нейроендокринною регуляцією. Для початку Л потрібна сумісна дія на МЗ естрогенів, прогестерону, плацентарного лактогену та високий рівень пролактину, що залежить від функціональної активності фетоплацентарного комплексу і гіпоталамо-гіпофізарної системи матері під час вагітності. Післяродова Л здійснюється рефлекторним шляхом через взаємодію нейроендокринних та поведінкових механізмів. Основними гормонами, які відповідають за становлення та підтримку лактації, є пролактин та окситоцин [12, 15].

Гормон пролактин разом з естрогенами та прогестероном спричиняє суттєвий вплив на формування та функціональну активність молочних залоз, забезпечує стимуляцію процесу лактації. Окрім цього, пролактин підвищує кількість рецепторів естрогенів у молочній залозі, підвищує їх чутливість до найактивнішої фракції естрогенів – естрадіолу, що, у свою чергу, може сприяти розвитку проліферативних процесів у тканинах залози. У більшості пацієнток розвиток та прогресування мастопатії відбувається саме на тлі гіперпролактинемії [3, 4, 8, 12].

Другим важливим нейрогуморальним механізмом лактопоезу є рефлекс виведення молока під впливом окситоцину. Окситоцин виробляється значно швидше, ніж пролактин, і стимулює виведення молока з альвеол під час годування. Крім того, він сприяє активному скороченню матки після пологів, що, в свою чергу, попереджує розвиток післяпологових ускладнень. Інтенсивність смоктального рефлексу у дитини є найбільш вираженою в першу годину після пологів, а тому прикладання дитини до грудей в цей час позитивно впливає на становлення Л.

Грудне вигодовування протягом 6-9 місяців сприяє не тільки кращому перебігу післяпологового періоду, але й профілактиці мастопатій, пухлин МЗ, онкологічних захворювань матки та яєчників у майбутньому. Існує ціла низка чинників, пов'язаних із здоров'ям вагітної жінки і породіллі, які можуть становити певні перешкоди успішному грудному вигодовуванню. Основою порушень Л, в тому числі і гіпогалакції, у цих жінок є поєднання чинників ризику на етапі маммогенезу (плацентарна дисфункція) і лактогенезу (пізні прикладання дитини до грудей).

Секреторна функція МЗ в період Л тісно пов'язана з активністю плацентарної системи під час вагітності: при тих чи інших захворюваннях змінюється функціональна активність плацентарного комплексу і порушується цілісність системи мати-плацента-плід. Вагітні зі зниженою функцією плацентарного комплексу належать до групи високого ризику розвитку гіпогалакції. Як відомо, у 30,0% вагітних з ФКХМЗ мають місце ознаки плацентарної дисфункції. Крім того, порушення Л у жінок часто пов'язані з пізнім прикладанням новонародженого до грудей у зв'язку зі збільшенням частоти кесаревого розтину, патологічних пологів та порушеннями психоемоційного стану породіль. Недостатня секреція молока у породілей після операції кесарева розтину пов'язана з підвищеною крововтратою, напруженням пристосувальних реакцій для підтримки гомеостазу, низьким рівнем пролактину в крові в період лактогенезу [15]. Становлення повноцінної Л тісно пов'язане з інволюцією статевих органів породілей. Швидкість процесів інволюції матки залежить від багатьох причин, а саме: індивідуальних особливостей організму породіллі, перенесених оперативних втручань, тривалості пологів, ендокринних впливів, тривалості годування груддю, маси плода, харчування тощо.

Відомо також, що до підвищення ризику розвитку захворювання МЗ та гіпогалакції ведуть несприятливі фактори довкілля. Є достовірні дані, що захворювання МЗ зустрічаються в 2-2,5 рази частіше у мешканок міст, ніж у жінок, що проживають у сільській місцевості [4, 12].

Період Л у жінок з ФКХМЗ перебігає зі значними порушеннями не тільки в тканинах МЗ, а й значними змінами в гормональному балансі, психоемоційному та мікробіологічному статусі таких хворих. Результати проведених комплексних досліджень за 2010-2012 роки в ДУ «ПАГ НАМН України» свідчать про те, що породіллі з ФКХМЗ потребують уваги не тільки під час вагітності, а й під час Л та після її завершення [14, 15, 17]. Одержані нами дані щодо гормонального забезпечення жінок із ФКХМЗ свідчать про стан гіперестрогенії через 6 та 9 місяців після пологів та збільшення концентрації пролактину в крові в перший період спостереження. Такі зміни поруч із тенденцією до зниження концентрації прогестерону в грудному молоці через 9 місяців після пологів та підвищення концентрації пролактину через 6 місяців після пологів свідчать про наявність гормонального дисбалансу в обстежених жінок з ФКХМЗ. Виявлені гормональні порушення можуть сприяти прогресуванню ФКХМЗ у обстеженого контингенту жінок та розвитку гіпогалакції з її негативними наслідками як для матері, так і для дитини.

На основі проведених досліджень розроблено комплекси організаційних та лікувально-профілактичних заходів для жінок з ФКХМЗ, спрямовані на

попередження ускладнень впродовж вагітності, пролонгування лактації у цих жінок, як метод профілактики подальшого прогресування проліферативних процесів у молочних залозах, та профілактику і лікування ФКХМЗ після завершення лактації [15, 17].

Оскільки комплекси організаційних та лікувально-профілактичних заходів для жінок з ФКХМЗ під час вагітності та лактації вже достатньо висвітлено нами в попередніх публікаціях [14, 17], слід більш докладно зупинитися на заходах щодо профілактики прогресування вже існуючих змін в МЗ після завершення Л та попередження розвитку дисгормональних дисплазій молочних залоз (ДДМЗ) у здорових жінок з коротким (менше 3 місяців) періодом лактації. Такий підхід має зробити свій значний внесок у своєчасне виявлення, лікування та попередження як доброякісних, так і злоякісних пухлин МЗ, що є дуже актуальним для нашої країни.

За останнє десятиріччя спостерігається збільшення частоти доброякісних захворювань МЗ з одночасним зменшенням віку хворих [4, 12, 17]. Іноді першим сигналом про негаразд у цій сфері виступає болючість МЗ – мастодинія, яка може бути як циклічною, тобто пов'язаною з фазами менструального циклу, так і нециклічною, що супроводжує інші захворювання. Досить часто цей симптом спостерігається у жінок з недостатністю лютеїнової фази та проблемою неплідності. На фоні дифузної ДДМЗ (мастопатії) циклічна мастодинія зустрічається у 40-50% пацієнток, досить часто є одним з перших проявів дифузної мастопатії та зникає, коли захворювання набуває більш вираженої форми (перехід до кісточно-вузлової форми) [4, 9].

Характерною рисою молочної залози є складність чіткої диференціації фізіологічних та патологічних змін, що пов'язано, перед усім, з тим, що цей орган ніколи не перебуває у стані морфофункціональної стабільності у зв'язку з високою чутливістю до гормональних чинників, а також у зв'язку з впливом на її структуру як генітальної, так і екстрагенітальної (соматичної та ендокринної) патології та, особливо, психоемоційного статусу [4, 8, 10, 12]. Вагітність та лактація представляють собою також динамічні процеси, під час яких відбуваються постійні гормональні зміни відповідно терміну гестації та потребам організму жінки, плода та новонародженого. При наявності зазначених раніше факторів ризику та дисбалансу у співвідношенні естрогенів/прогестерон у жінок можуть посилюватися патологічні зміни в МЗ на тлі фізіологічної проліферації при підготовці до лактогенезу та лактопоезу, а при нетривалому періоді грудного вигодовування – і після завершення Л. У тканинах МЗ постійно присутні певні концентрації прогестерону та естрадіолу, які спричиняють свою дію за рахунок взаємодії з відповідними рецепторами. Слід зазначити, що концентрація прогестерону в МЗ у 2-10 разів вища, ніж у плазмі

крові [4, 12]. Важливим для жінок з мастодинією на тлі ДДМЗ є зменшення кількості пероральних та парентеральних лікарських препаратів без зниження якості лікування, чому в даній ситуації цілком відповідає трансдермальна форма введення гормону прогестерону у вигляді 1% гелю (прожестожель). Ця форма дозволяє досягти високих концентрацій прогестерону саме в тканинах МЗ та зменшити больовий синдром і набряк в них без впливу на матку та шлунково-кишковий тракт [1, 5, 16, 20].

Одним з загальновизнаних чинників ризику розвитку патології МЗ, як гормонозалежних процесів, є порушення функції печінки та жовчовивідних шляхів, оскільки синтез та обмін стероїдних гормонів відбувається саме за участю цих органів. При ДДМЗ ці порушення зустрічаються у 50-70% хворих [4]. Печінка має важливе значення як регулятор різноманітних процесів, що пов'язані з обміном стероїдів, синтезом холестерину та гормонзв'язуючих білків крові, механізмами інактивації та виведення із жовчю естрогенів та прогестерону [18]. Хронічна дисфункція печінки посилює місцево-тканинні розлади в МЗ, а також призводить до поглиблення вже існуючого гормонального дисбалансу. Водночас у розвитку ФКХМЗ значна роль належить порушеній функції кишечника (хронічні запори, порушення мікрофлори, нестаток клітковини в харчових продуктах). При цьому можлива реабсорбція з кишечника естрогенів, які вже були виведені з жовчю [4].

Запобігти основним негативним наслідкам раннього завершення Л у жінок, у яких зберігаються ознаки ДДМЗ, можливо за рахунок призначення їм у цей період фітопрепарату мастодинон (Bionigica SE, Німеччина), спеціальний екстракт, основу якого складає прутняк звичайний (*Vitex Agnus castus*). Препарат спричиняє свій позитивний вплив на гормональний фон жінки двома основними шляхами: виражений допамінергічний вплив на лактотрофні клітини гіпофізу забезпечує нормалізацію вмісту пролактину в крові на фоні помірної гіперпролактинемії (не більше 1000 мМО/мл у двох окремо взятих пробах); екстракт плодів *Vitex agnus-castus* нормалізує концентрацію прогестерону при його дефіциті (недостатність лютеїнової фази менструального циклу (МЦ), ДДМЗ, лейоміома матки тощо), тим самим корегуючи гормональний дисбаланс у вигляді відносної або абсолютної гіперестрогенії [10]. За даними останніх європейських плацебо-контрольованих досліджень, терапія мастодиноном впродовж 3 місяців значно зменшувала явища циклічної масталгії, відновлювала нормальний МЦ, знижувала рівень пролактину в крові [10, 12]. Саме такий позитивний ефект препарату дає підстави рекомендувати його до застосування впродовж тривалого часу жінкам з ДДМЗ після завершення лактації, особливо при її нетривалому перебігу, гіпогалакції, та у випадках, коли навіть грудне вигодовування дитини до 9-12 місяців

та довше не сприяло суттєвому зменшенню об'ємних утворень у МЗ. На тлі його прийому відбувається нормалізація гормонального балансу в організмі жінки, що є гарантією профілактики прогресування проліферативних процесів у МЗ, мастодинії та, як наслідок, покращення якості життя [6, 7, 10, 11].

Ще одним важливим аспектом для профілактики прогресування ДДМЗ та інших дисгормональних процесів в організмі жінок після завершення лактації є запобігання небажаної в цей час вагітності. Застосування з даною метою сучасних адекватних гормональних контрацептивів може суттєво допомогти у вирішенні цих задач. Так, враховуючи необхідність мінімізації естрогенних впливів на організм жінок з доброякісними утвореннями органів репродуктивної системи (ДДМЗ, лейоміома матки), можна рекомендувати як з контрацептивною, так і водночас з протективною метою, дезогестрелвмісний препарат лактинет (75 мкг). Він активно пригнічує овуляцію (на відміну від попередньої генерації міні-пілі) та сприяє згущенню цервікального слизу. Ще одним з важливих для жінок з ДДМЗ ефектів лактинету є зниження рівня естрадіолу в крові до величини, характерної для ранньої фолікулінової фази, що сприятиме профілактиці проліферативних процесів у клітинах МЗ та тривалій лактації. Індекс Перля для лактинету становить 0,4, що відповідає необхідним для контрацептиву вимогам. Перевагами даного препарату є також його мінімальний андрогенний ефект та значна спорідненість до прогестеронових рецепторів. Біодоступність дезогестрелу становить 80% за рахунок повільного метаболізму в печінці з наступним перетворенням його на активний метаболіт 3-кето-дезогестрел, результатом чого є поступове зниження рівня естрогенів у плазмі крові. Препарат також має незначні антиестрогенні властивості. Усе зазначене дозволяє рекомендувати лактинет жінкам з ДДМЗ у період Л та після її завершення, що дозволяє забезпечити надійну контрацепцію водночас із позитивним впливом на клітини МЗ.

Окремо слід зазначити, що негативні наслідки нетривалої Л можуть проявитися і у здорових жінок у вигляді розвитку ознак ДДМЗ. Тому цим жінкам із профілактичною та контрацептивною метою слід також рекомендувати засоби гормональної контрацепції. Серед них у даній ситуації найбільш прийнятним є ліндинет 20, до складу якого входять мінімальна кількість естрогенів (етинілестрадіол 20 мкг) та сучасний прогестин (гестоден 75 мкг), властивості якого є вже добре вивченими. До переваг препарату слід віднести його високий антиовуляторний індекс, антимінералокортикоїдний ефект, відсутність впливу на активність α - та β -естрогенових рецепторів. Саме за рахунок гестодену препарат спричиняє свою антипроліферативну дію та дозволяє попереджувати розвиток ДДМЗ і знизити ризик розвитку раку МЗ на 52% [6, 8, 12]. Його застосування є також доцільним

у жінок з дифузною формою ФКХМЗ, оскільки у них слід очікувати гальмування подальших проліферативних змін у тканинах МЗ і попередження переходу до подальших стадій захворювання з утворенням кіст та вузлів.

Застосування зазначених медикаментозних засобів у жінок з ДДМЗ стає можливим лише при індивідуалізованому підході до пацієнтки після проведення її повного клініко-лабораторного та інструментального обстеження та консультації маммолога. Слід проводити з такими жінками роз'яснювальну роботу щодо дотримання принципів здорового способу життя, харчування, регулярного обстеження у акушера-гінеколога та маммолога, проведення ультразвукового дослідження та маммографічного обстеження, навчання їх методиці самообстеження МЗ. Тільки комплексний підхід дозволить не допустити прогресування ДДМЗ у таких пацієнток, а також сприятиме профілактиці ФКХМЗ у здорових жінок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние препаратов гестагенового ряда на морфо-функциональное состояние молочных желез / Е. Ф. Кира, С. В. Бескровный, И. Б. Ильин [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – Вып. 2, Т. XLIX. – С. 75–82.
2. Жабченко И. А. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью / И. А. Жабченко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 4 (22). – С. 119–129.
3. Занина Н. В. Влияние исходной гиперпролактинемии на акушерские и перинатальные исходы родоразрешения / Н. В. Занина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 106–108.
4. Зотов А. С. Мастопатии и рак молочной железы / А. С. Зотов, Е. О. Белик. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с.
5. Коган И. Ю. Фиброзно-кистозные изменения молочных желез (мастопатия) и гормональная контрацепция / И. Ю. Коган // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 35–40.
6. Куземина С. Опыт использования фитопрепаратов при патологии молочных желез у женщин с бесплодием / С. Куземина, Ф. Алибахшова, С. Ипен // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2 (31). – С. 109–110.
7. Ласачко С. А. Диагностика и возможности терапии мастодинии в практике акушера-гинеколога / С. А. Ласачко, В. П. Квашенко, Е. Г. Яшина // Новости фармации и медицины. – 2007. – № 3 (207). – С. 8.
8. Луценко Н. С. Мастопатия: проблемы и решения / Н. С. Луценко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 55–58.
9. Мастодиния в структуре предменструальных нарушений / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский, О. А. Ефименко [и др.] // Здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 116–118.

10. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям (методическое письмо) / В. Е. Радзинский, И. М. Ордянец, М. Н. Масленникова, Е. А. Павлова. – М. : редакция журнала StatusPraesens, 2012. – 16 с.
11. Негормональная терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез / Н. Волошина, С. Пашенко, Д. Кебало [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (27). – С. 127–130.
12. Радзинский В. Е. Молочные железы и гинекологические болезни / В. Е. Радзинский. – М. : «Медиабюро Статус презенс», 2010. – 304 с.
13. Синицын В. А. Лечение больных с фиброзно-кистозной мастопатией, сопровождающейся болевым синдромом / В. А. Синицын, Т. В. Руднева // Жіночий лікар. – 2007. – № 6. – С. 31–33.
14. Спосіб профілактики ускладнень в післяпологовому періоді у жінок з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз : пат. № 75384 Україна / І. А. Жабченко, О. І. Буткова, З. Б. Хомінська [та ін.] ; від 26.11.2012, Бюл. № 22. – 4 с.
15. Стан лактогенезу та лактопоезу у жінок з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз / І. А. Жабченко, З. Б. Хомінська, І. О. Шекера [та ін.] // XIV Конгрес Світової федерації укр. лікарських товариств, Донецьк, 04-06 жовтня 2012 р. : матеріали / Національний медичний університет ім. М. Горького. – Донецьк, 2012. – С. 84–85.
16. Тарутинов В. И. Возможности применения препарата «Прожестожель 1%» при лечении дисгормональной гиперплазии молочных желез с масталгией / В. И. Тарутинов, О. Ф. Лигирда // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 5-6 (15). – С. 54–56.
17. Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз і вагітність : методичні рекомендації / ДУ «ІПАГ НАМН України» ; під ред. І. А. Жабченко. – К., 2010. – 20 с.
18. Хаецкий И. К. Ретиноиды, гепатобилиарные нарушения и опухоли молочной железы / И. К. Хаецкий, Л. Н. Корицкая // Doctor. – 2003. – № 4. – С. 53–55.
19. Porter P. «Европеизация» риска развития рака молочной железы / P. Porter // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 3 (12). – С. 70–71.
20. Schindler A. E. Dydrogesterone and other progestins in benign breast disease an overview / A. E. Schindler // Arch. Gynecol. Obstet. – 2010. – № 11. – P. 486–490.