



# Профілактика розвитку та прогресування доброякісних дисгормональних дисплазій молочних залоз у жінок після завершення лактації



I.A. Жабченко, д.мед.н., завідувач відділення патології вагітності і пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Останніми роками в Україні серед жінок репродуктивного віку значно зросла частота фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз (ФКХМЗ), яка може призводити до більш тяжкого захворювання – раку молочної залози (РМЗ). Існують літературні дані, згідно з якими РМЗ на фоні ФКХМЗ розвивається у 83% випадків. У 2,8% осіб з цією патологією РМЗ діагностується під час вагітності або в період лактації [3, 5, 12, 20].

Молочні залози (МЗ) – частина репродуктивної системи жінки. Вони є класичним органом-мішенню щодо дії принаймні 15 гормонів, серед яких найбільш значущими є статеві стероїди, пролактин, лютеїнізуючий гормон, соматотропний гормон, гормони щитовидної залози (тироксин, трийодтиронін), фолікулостимулюючий гормон, кортизол, інсулін, андрогени. МЗ у зв'язку з фізіологічними особливостями жіночого організму перебувають у стані змін процесів проліферації та інволюції відповідно до фаз менструального циклу (МЦ) та коливань концентрації статевих гормонів. Крім того, МЗ зазнають певних змін у різні вікові періоди, під час вагітності та лактації. Змінюються їх розміри та форма, співвідношення між залозистою, сполучною та жировою тканинами [5, 11, 12].

Якщо у здорових жінок період лактогенезу та лактопоезу вивчено достатньо, то у пацієнток з ФКХМЗ він майже не досліджувався. Саме під час періоду лактації відбуваються значні зміни в МЗ, тому від тривалості цього процесу залежить стан МЗ та репродуктивного здоров'я жінки у подальшому. Дослідженнями, проведеними в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доведено, що у пацієнток з ФКХМЗ відмічаються ускладнення не тільки під час вагітності та пологів, а й в період лактогенезу та лактопоезу [15, 18]. Це обумовило актуальність вивчення проблеми становлення та перебігу лактації у породіль з ФКХМЗ і необхідність

**вирішення питань раціонального підходу до грудного вигодовування та подовження терміну лактації для таких жінок.**

Лактація – це нейрогормональний процес, у якому проявляється тісний зв'язок нейроендокринних і поведінкових механізмів. Водночас лактація є законним процесом продовження вагітності. У становленні цього процесу обов'язковими є маммогенез – розвиток МЗ, лактогенез – початок секреції молока після пологів, та лактопоез – підтримка лактаційної функції. Із лактопоезом тісно пов'язаний процес виведення молока – лактокінез. Синхронність цих процесів забезпечується нейроендокринною регуляцією.

Для початку лактації 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. Післяпологова лактація здійснюється рефлекторним шляхом через взаємодію нейроендокринних та поведінкових механізмів. Основними гормонами, що відповідають за становлення та підтримку лактації, є пролактин та окситоцин [12, 15].

Гормон пролактин разом з естрогенами та прогестероном суттєво впливає на формування та функціональну активність МЗ, забезпечує стимуляцію процесу лактації. Окрім цього, пролактин збільшує кількість рецепторів естрогенів у МЗ, 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 фоні гіперпролактинемії [4, 5, 10, 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 у свою чергу запобігає розвитку післяпологових ускладнень (кровотечі, субінволюції матки, ендометріозу, маститу).

Інтенсивність смоктального рефлексу у дитини є найбільш вираженою в першу годину після пологів, тому прикладання новонародженого до грудей у цей час позитивно впливає на становлення лактації.

Грудне вигодовування впродовж 6-9 міс сприяє не тільки кращому перебігу післяпологового періоду, але й профілактиці мастопатій, пухлин МЗ, онкологічних захворювань матки та яєчників у майбутньому.

Існує низка чинників, пов'язаних зі здоров'ям вагітної і породіллі, які можуть становити певні перешкоди успішному грудному вигодовуванню. Основною порушень лактації, зокрема гіпогалакції, у цих жінок є поєднання факторів ризику на етапі маммогенезу (плацентарна дисфункція) і лактогенезу (пізніше прикладання дитини до грудей).

Секреторна функція МЗ в період лактації 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 лактації у жінок часто пов'язані з пізнім прикладанням новонародженого до грудей у зв'язку з підвищенням частоти кесаревого розтину, патологічних пологів та порушеннями психоемоційного стану породілей. Недостатня секреція молока у жінок 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 лактації тісно пов'язане з інволюцією статевих органів породілей. Швидкість процесів інволюції матки залежить від багатьох причин, а саме: індивідуальних особливостей організму жінки, перенесених оперативних втручань, тривалості пологів, ендокринних впливів, тривалості годування груддю, маси тіла плода, харчування тощо.

Незбалансоване, хаотичне, надмірне або недостатнє вживання їжі під час вагітності призводить до порушень травної системи та загострення хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Сучасні продукти харчування, які вживають вагітні та породіллі, проходять термічну обробку при високій температурі, містять у своєму складі багато шкідливих речовин (барвники, згущувачі, стабілізатори, емульгатори, модифікований крохмаль, соя), мають тривалий термін зберігання у вакуумних упаковках. Досить часто з метою економії перевага надається дешевим неякісним продуктам. Усе це негативно відображається на стані здоров'я сучасної жінки.

Відомо також, що до підвищення ризику розвитку захворювань МЗ та гіпогалакції призводять несприятливі фактори навколишнього середовища. Існують достовірні дані, що захворювання МЗ зустрічаються у 2-2,5 рази частіше у жительок міста, ніж у жінок, які проживають у сільській місцевості [5, 12].

Період лактації у пацієнок з ФКХМЗ проходить не тільки з істотними порушеннями в тканинах МЗ, а й зі значними змінами в гормональному балансі, психоемоційному та мікробіологічному статусі.

Результати проведених комплексних досліджень за 2010-2012 рр. в ДУ «ІПАГ НАМН України» свідчать про те, що породіллі з ФКХМЗ потребують уваги лікарів не тільки під час вагітності, а й у період лактації та після її завершення [14, 15, 18].

**Одержані нами дані щодо гормонального забезпечення жінок із ФКХМЗ свідчать про стан гіперестрогенії через 6 та 9 міс після пологів та підвищення концентрації пролактину в крові в перший період спостереження. Такі зміни одночасно з тенденцією до зниження рівня прогестерону в грудному молоці через 9 міс після пологів та зростання вмісту пролактину через 6 міс після пологів свідчать про наявність гормонального дисбалансу в обстежених пацієнок з ФКХМЗ.** Виявлені гормональні порушення можуть сприяти прогресуванню ФКХМЗ у цього контингенту хворих та розвитку гіпогалакції з її негативними наслідками як для матері, так і для дитини.

На основі результатів проведених досліджень розроблено комплекси організаційних та лікувально-профілактичних заходів для осіб з ФКХМЗ, спрямованих на запобігання ускладненням під час вагітності, пролонгування лактації у них як методу профілактики подальшого прогресування проліферативних процесів у МЗ, а також на профілактику і лікування ФКХМЗ після завершення лактації [15, 18].

Оскільки комплекси організаційних та лікувально-профілактичних заходів для пацієнок з ФКХМЗ під час вагітності та лактації вже достатньо висвітлені нами в попередніх публікаціях [14, 18], слід більш детально зупинитися на заходах щодо профілактики прогресування вже існуючих змін у МЗ після завершення лактації та запобігання виникненню дисгормональних дисплазій МЗ (ДДМЗ) у здорових жінок з коротким (менше 3 міс) періодом лактації. Реалізація такого підходу сприятиме своєчасному виявленню, лікуванню та запобігання розвитку як доброякісних, так і злоякісних пухлин МЗ, що є дуже актуальною проблемою у нашій країні.

За останнє десятиріччя спостерігається підвищення частоти доброякісних захворювань МЗ з одночасним помолодшенням контингенту хворих [5, 12, 18]. Іноді першим сигналом про порушення у цій сфері виступає болючість МЗ – мастодинія, яка може бути як циклічною, тобто залежати від фаз МЦ, так і нециклічною, що супроводжує інші захворювання. Циклічна форма мастодинії тісно пов'язана з гормональним балансом жінки та з'являється при виникненні абсолютної або відносної гіперестрогенії у другу фазу МЦ за рахунок збільшення кількості



електролітів (натрію) у клітині, які, утримуючи молекули води, сприяють формуванню набряків тканин та появі болю [9, 13, 17]. Досить часто цей симптом спостерігається у жінок з недостатністю лютеїнової фази та проблемою неплідності. На фоні дифузної доброякісної дисплазії МЗ (мастопатії) циклічна мастодія зустрічається у 40-50% пацієнток. Часто вона є одним із перших проявів дифузної мастопатії та зникає, коли захворювання набуває більш вираженої форми (перехід у кістозно-вузлову форму) [5, 17].

Характерною рисою МЗ є складність чіткої диференціації фізіологічних та патологічних змін. Передусім, це пов'язано з тим, що цей орган ніколи не перебуває у стані морфофункціональної стабільності. Це обумовлено високою чутливістю МЗ до гормональних чинників, а також впливом на їх структуру як генітальної, так і екстрагенітальної (соматичної та ендокринної) патології та, особливо, психоемоційного статусу пацієнтки [5, 10-12]. Вагітність і лактація – це також динамічні процеси, під час яких відбуваються постійні гормональні зміни відповідно до строку гестації та потреб організму жінки, плода та новонародженого. **За наявності вищезазначених чинників ризику та дисбалансу у співвідношенні естрогени/прогестерон у пацієнток можуть посилюватися патологічні зміни в МЗ на фоні фізіологічної проліферації при підготовці до лактогенезу та лактопоезу, а при нетривалому періоді грудного вигодовування – і після завершення лактації.** У тканинах МЗ постійно присутня певна концентрація прогестерону та естрадіолу, що чинять свій вплив за рахунок взаємодії з відповідними рецепторами. Слід зазначити, що рівень прогестерону в МЗ у 2-10 разів вищий, ніж у плазмі крові [5, 12].

Досить часто саме виражена мастодія змушує жінку звернутися до акушера-гінеколога. Особливо вираженою мастодія є при дифузній формі мастопатії впродовж другої фази МЦ, а також у I та II триместрах вагітності та може супроводжуватися зниженням якості життя жінок, що потребує медикаментозного втручання. Саме з цих міркувань важливим для пацієнток з мастодією на фоні ДДМЗ є зменшення кількості пероральних та парентеральних лікарських засобів без зниження якості лікування. У такому випадку обґрунтованим є використання трансдермальної форми введення гормону прогестерону у вигляді 1% гелю (прожестожель). Ця форма дає змогу досягти високих концентрацій прогестерону саме в тканинах МЗ та зменшити больовий синдром і набряк у них без впливу на матку та шлунково-кишковий тракт [1, 6, 16, 21].

Одним із загальноновизнаних 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 дисгормональних процесах МЗ ці порушення зустрічаються у 50-70% хворих [5]. Печінка має важливе значення як регулятор різноманітних процесів, що

пов'язані з обміном стероїдів, синтезом холестерину та гормонів зв'язуючих білків крові, механізмами інактивації та виведення із жовчю естрогенів (у вигляді ефірів із сірчаною та глюкуроною кислотою) та прогестерону (шляхом трансформації останнього у неактивний прегнандіол) [19]. Хронічна дисфункція печінки посилює місцеві тканинні розлади в МЗ, а також призводить до поглиблення вже існуючого гормонального дисбалансу. Визнано патологічний вплив гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, підвищення рівня ліпопротеїнів дуже низької щільності з одночасним зниженням концентрації ліпопротеїнів високої щільності в крові на стан МЗ та процеси канцерогенезу [19]. Водночас у розвитку ФКХМЗ значна роль відводиться дисфункції кишечника (хронічні закрепи, порушення мікрофлори, нестача клітковини в споживаних харчових продуктах). При цьому можлива реабсорбція з кишечника естрогенів, які вже були виведені з жовчю [5].

Враховуючи комплексний взаємний вплив змін гормонального статусу у жінок з ФКХМЗ та порушень в роботі шлунково-кишкового тракту і печінки з наступним розвитком негативних наслідків щодо перебігу основного захворювання та загального стану пацієнток, виникає необхідність в розробці лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію гормонального фону, нормалізацію функцій органів шлунково-кишкового тракту та покращення якості життя хворих з мастодією на фоні доброякісних дисгормональних захворювань МЗ після завершення лактації.

Запобігти основним негативним наслідкам раннього завершення лактації у жінок, у яких зберігаються ознаки ДДМЗ, можливо за допомогою призначення їм у цей період фітопрепарату мастодіон, основу якого становить прутняк звичайний (*Vitex agnus castus*).

Препарат позитивно впливає на гормональний фон жінки двома основними шляхами:

- виражений допамінергічний вплив на лакто-трофні клітини гіпофіза 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 МЦ, ДДМЗ, лейоміома матки тощо), тим самим корегуючи гормональний дисбаланс у вигляді відносної або абсолютної гіперестрогенії [11].

Згідно з результатами останніх мультицентрових досліджень, після терапії мастодіоном впродовж 3 міс значно зменшувались явища циклічної масталгії, відновлювався нормальний МЦ, знижувався рівень пролактину в крові [11, 12]. Саме такий позитивний вплив препарату дає підстави рекомендувати його до застосування протягом тривалого часу жінкам з ДДМЗ після завершення лактації, особливо при її нетривалому перебігу, за наявності гіпогалакції та у випадках, коли навіть грудне



вигодовування дитини до 9-12 міс і довше не сприяло істотному зменшенню об'ємних утворень у МЗ.

На фоні прийому мастодінону відбувається нормалізація гормонального балансу в організмі жінки, що є гарантією профілактики прогресування проліферативних процесів у МЗ, мастодинії та, як наслідок, покращення якості життя [2, 8, 9, 11].

Ще одним важливим аспектом для профілактики прогресування ДДМЗ та інших дисгормональних процесів в жіночому організмі після завершення лактації є запобігання небажаній вагітності. Застосування з цією метою сучасних адекватних гормональних контрацептивів може суттєво допомогти у вирішенні цього завдання.

**Так, враховуючи необхідність мінімізації естрогенних впливів на організм жінок з доброякісними утвореннями органів репродуктивної системи (ДДМЗ, лейоміома матки), їм можна рекомендувати як з контрацептивною, так водночас і 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 важливим для пацієнок із ДДМЗ ефектів Лактинету є зниження рівня естрадіолу в крові до величини, характерної для ранньої фолікулінової фази, що сприяє 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 також є його мінімальний андрогенний ефект та значна спорідненість до прогестеронових рецепторів. Біодоступність дезогестрелу становить 80% завдяки повільному метаболізму в печінці з наступним перетворенням його на активний метаболіт 3-кетодезогестрел, результатом чого є поступове зниження рівня естрогенів у плазмі крові. Препарат також має незначні антиестрогенні властивості.

Усе вищезазначене дає змогу рекомендувати Лактинет пацієнткам з доброякісними дисплазіями МЗ в період лактації та після її завершення, що забезпечить надійну контрацепцію водночас із позитивним впливом на клітини МЗ.

Окремо слід зазначити, що негативні наслідки не тривалій лактації можуть проявитися і у здорових жінок у вигляді розвитку ознак ДДМЗ. Тому цим пацієнткам із профілактичною та контрацептивною метою слід також рекомендувати засоби гормональної контрацепції. Серед них у даній ситуації найбільш прийнятним є Ліндинет 20, що містить мінімальну кількість естрогенів (етинілестрадіолу 20 мкг) та сучасний прогестин (гестодену 75 мкг), властивості якого на сучасному етапі добре вивчені. До переваг препарату слід віднести його високий антиовуляторний індекс, антимінералокортикоїдний ефект, відсутність впливу на активність  $\alpha$ - та  $\beta$ -естрогенних рецепторів. Саме завдяки гестодену препарат чинить антипроліферативну дію, дає змогу запобігти виникненню ДДМЗ та знизити ризик розвитку РМЗ на 52% [7, 10, 12]. Його застосування також є доцільним

у жінок із дифузною формою ФКХМЗ. На фоні прийому Ліндинету 20 у них слід очікувати гальмування подальших проліферативних змін у тканинах МЗ і запобігання переходу до наступних стадій захворювання з утворенням кіст та вузлів.

Використання зазначених медикаментозних засобів в осіб із ДДМЗ можливе лише при індивідуалізованому підході до кожної пацієнтки після проведення повного клініко-лабораторного та інструментального обстеження та консультації маммолога. З такими жінками слід проводити роз'яснювальну роботу щодо необхідності дотримання принципів здорового способу життя, харчування, регулярного обстеження в акушера-гінеколога та маммолога, проведення УЗД та маммографічного обстеження, навчання їх методиці самообстеження МЗ. Тільки за допомогою комплексного підходу можна не допустити прогресування ДДМЗ у таких пацієнок, а також забезпечити профілактику ФКХМЗ у здорових жінок.

### Список використаної літератури

1. Влияние препаратов гестагенового ряда на морфо-функциональное состояние молочных желез / Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Ильин И.Б. и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – Вып. 2, Т. XLIX. – С. 75-82.
2. Волошина Н., Пашенко С., Кебало Д., Макарова Ж. Негормональная терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (27). – С. 127-130.
3. Жабченко И.А. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 4 (22). – С. 119-129.
4. Занина Н.В. Влияние исходной гиперпролактинемии на акушерские и перинатальные исходы родоразрешения // Репрод. здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 106-108.
5. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатии и рак молочной железы. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с.
6. Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Ильин А.Б. и др. Влияние препаратов гестагенового ряда на морфофункциональное состояние молочных желез // Журнал акушерских и женских болезней. – 2002. – № 2. – С. 75-84.
7. Коган И.Ю. Фиброзно-кистозные изменения молочных желез (мастопатия) и гормональная контрацепция // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 35-40.
8. Кузмина С., Алибахшова Ф., Ипен С. Опыт использования фитопрепаратов при патологии молочных желез у женщин с бесплодием // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2 (31). – С. 109-110.
9. Ласачко С.А., Квашенко В.П., Яшина Е.Г. Диагностика и возможности терапии мастодинии в практике акушера-гинеколога // Новости фармации и медицины. – 2007. – № 3 (207). – С. 8.
10. Луценко Н.С. Мастопатия: проблемы и решения // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 55-58.
11. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям (методическое письмо) / Радзинский В.Е., Ордянич И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. – 16 с.
12. Радзинский В.Е. Молочные железы и гинекологические болезни: М., «Медиабюро Статус презенс», 2010. – 304с.
13. Сеницын В.А., Руднева Т.В. Лечение больных с фиброзно-кистозной мастопатией, сопровождающейся болевым синдромом // Жіночий лікар. – 2007. – № 6. – С. 31-33.
14. Спосіб профілактики ускладнень в післяпологовому періоді у жінок з фіброзно-кистозною хворобою молочних залоз / Жабченко І.А., Буткова О.І., Хомінська З.Б. та ін. // Патент на корисну модель № 75384 від 26.11.2012. Бюл. № 22. – 4 с.
15. Стан лактогенезу та лактопоезу у жінок з фіброзно-кистозною хворобою молочних залоз / Жабченко І.А., Хомінська З.Б., Шекера І.О. та ін. // Матеріали XIV Конгресу СФУЛТ, 04-06 жовтня 2012 р. – С. 84-85.
16. Тарутинов В.И., Лигирда О.Ф. Возможности применения препарата «Прожестожель 1%» при лечении дисгормональной гиперплазии молочных желез с масталгией // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 5-6 (15). – С. 54-56.
17. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П., Ефименко О.А., Косей Н.В. Мастодиния в структуре предменструальных нарушений // Здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 116-118.
18. Фіброзно-кистозна хвороба молочних залоз і вагітність (методичні рекомендації) / Під ред. д.мед.н. Жабченко І.А. – К., 2010. – 20 с.
19. Хаецкий И.К., Корицкая Л.Н. Ретиноиды, гепатобилиарные нарушения и опухоли молочной железы // Doctor. – 2003. – № 4. – С. 53-55.
20. Porter P. «Европеизация» риска развития рака молочной железы // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 3 (12). – С. 70-71.
21. Schindler A.E. Dydrogesterone and other progestins in benign breast disease: an overview // Arch. Gynecol. Obstet. – 2010. – № 11. – P.486-490.

①