

УДК 618.6/7:612.443:618.19-006.327

© Колектив авторів, 2011.

ГОРМОНАЛЬНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛАКТОПОЕЗУ У ПОРОДІЛЬ З ФІБРОЗНО-КІСТОЗНОЮ ХВОРОБОЮ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

І. А. Жабченко, З. Б. Хомінська, Л. В. Діденко, А. Г. Коломійцева, О. М. Бондаренко, О. Шекера
 Відділення патології вагітності та пологів (зав. відділенням – д.мед.н. І. А. Жабченко),
 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ.

HORMONAL PROVIDING OF LACTOPOESIS FOR POSTPARTUM WOMEN WITH BREAST FIBROSIS-CYSTIC DISEASE

I. A. Zhabchenko, Z. B. Hominskaja, L. V. Didenko, A. G. Kolomijtseva, O. M. Bondarenko, O. Schekera

SUMMARY

Determination of hormonal homeostasis is conducted in blood (estradiol, progesterone, prolactin, cortisol, hormones of thyroid, melatonin) for pregnant with breast fibrosis-cystic disease before labors, on a 5-6 day and in 3 months after labors. The decline of estradiol is educed in blood in 3 months after labors, that can be one of risk of development of hypogalactia and delactation factors for the inspected women.

ГОРМОНАЛЬНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛАКТОПОЕЗЫ У РОДИЛЬНИЦ С ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

И. А. Жабченко, З. Б. Хоминская, Л. В. Диденко, А. Г. Коломийцева, О. М. Бондаренко, О. Шекера

РЕЗЮМЕ

Проведено определение гормонального гомеостаза в крови (эстрадиол, прогестерон, пролактин, кортизол, гормоны щитовидной железы, мелатонин) у беременных с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез перед родами на 5-6 сутки и через 3 месяца после родов. Выявлено снижение эстрадиола в крови через 3 месяца после родов, что может быть одним из факторов риска развития гипогалактии и преждевременного прекращения лактации у обследованных женщин.

Ключові слова: фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз, вагітність, породіллі, гормони, лактація.

В останні роки значно зросла частота фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз у жінок репродуктивного віку [9]. Існують літературні дані про те, що рак молочної залози (РМЗ) на фоні мастопатії розвивається в 83,0% випадків [10]. У 2,8% жінок з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз (ФКХМЗ) РМЗ діагностується під час вагітності або одразу після пологів. Крім того, відомо, що вагітність, пологи та післяпологова лактація знижують чутливість до канцерогенів та ризик розвитку злоякісних процесів в молочних залозах [4, 5].

Лактація – це регульований нейрогормональний процес, в якому проявляється тісний зв'язок нейроендокринних і поведінкових механізмів. У функції лактації жінки виділяють ряд взаємозв'язаних стадій: маммогенез – морфофункціональна диференційовка молочної залози, яка відбувається під час вагітності: лактогенез – початок секреції молока (3-4 доба); лактопоез – виділення і підтримка молокоутворення, яке розпочинається з 5-7 доби.

Основну роль в підготовці і початку лактації відіграє пролактин. В комплексі з естрогенами, кортикостероїдами, інсуліном, соматотропним й тиреоїдними гормонами він забезпечує нормальний розвиток молочних залоз [11].

Синергістами пролактину в забезпеченні лактогенезу і підтримці лактації є гіпоталамічний тирео-

ропін-релізінг-гормон, гормони гіпофізу – соматотропний, аденокортикотропний, тиреотропний, а також окситоцин, вазопресин, кортизол, тироксин, паратгормон, плацентарний лактоген, ангіотензін, серотонін, інсулін, гістамін тощо [12]. Гормони щитовидної залози відіграють важливу роль в морфогенезі і функціональній диференцировці епітеліальних клітин молочної залози.

В літературі існують дані, що тиреоїдні гормони специфічно впливають на синтез і секрецію основних інгредієнтів молока. Про роль тиреоїдних гормонів в ендокринній регуляції лактогенезу свідчить присутність в тканинах молочної залози фактора, який пригнічує зв'язування тиреоїдних гормонів.

На об'єм грудного вигодовування впливає ціла низка факторів: наявність акушерської та ектрагенітальної патології, метод розродження та знеболювання під час пологів, вік породіллі (молодше 18 років та старше 35 років), ендокринні захворювання тощо [1, 7].

Ендокринна патологія, особливо поєднання діабету з гіпотиреозом, сприяє розвитку гіпогалактиї у 56,7% породіль [7]. Існують літературні дані про те, що гіпотиреоз взагалі призводить до стійких порушень репродуктивної функції жінки [6, 8, 10]. За даними деяких авторів, гормональні параметри функціональної активності щитовидної залози необхідно

розглядати як прогностичні маркери лактаційної функції у жінок з пізнім гестозом [3]. У породіль з ФКХМЗ до теперішнього часу не вивчався гормональний гомеостаз стероїдних гормонів, пролактину, щитовидної залози в період лактогенезу та лактопоезу, не вивчено роль зазначених гормонів впродовж періоду лактації, оскільки саме термін тривалості лактації у таких породіль має прогностичне значення для їх здоров'я.

В процесах лактогенезу та лактопоезу активну участь бере мелатонін – гормон епіфізу мозку. В останні роки було з'ясовано, що шишковидна залоза містить метиліндоли і пептиди. За фізіологічними особливостями та за місцем їх продукції пептиди поділені на 3 групи: 1 група – нейрогіпофізарні речовини: аргінін, вазопресин, окситоцин, нейрофізин, ЛПРГ – вони передають інформацію від мозку до епіфізу; 2 група – аденогіпофізарні гормони, які кумулюються в епіфізі: ЛГ, ФСГ, СТГ, пролактин тощо; 3 група – пептиди (мелатонін), які синтезуються в шишковидній залозі та мають низьку молекулярну масу (моноаміни і поліпептидні гормони).

При введенні їх до організму відмічається швидке зниження ЛГ і пролактину. Дія епіфізу на ЛГ і пролактин відбувається через обмін гіпоталамічних катехоламінів. Крім цього доведено, що шишковидна залоза не є основним місцем біосинтезу мелатоніну. Виявлено, що секреція його відбувається «Ес» клітинами шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, тімусу, бронхів, трахеї, ендометрію, плаценти та іншими клітинами APUD-системи. Вміст мелатоніну в плазмі крові коливається від 5-15 до 30-80 пг/мл і пов'язаний з часом доби та пори року: в січні-лютому – більш високий, в травні – низький, та більш високий у 2 години ночі. Метаболізм мелатоніну відбувається в печінці з утворенням 6-гідрооксимелатоніну, і екскреція відбувається у вигляді 6-гідроокси-мелатоніну сульфату з сечею і біля 20% – з калом. Дослідженнями [2] доведено, що у хворих з ПКЯ та гіперпролактинемією підвищена екскреція мелатоніну, серотоніну і знижена активність медіаторної ланки симпатоадреналової системи.

Таким чином, мелатонін приймає участь через систему нейротрансмітерів в регуляції репродуктивної системи жінки і відіграє патогенетичну роль в розвитку галактореї, яка часто спостерігається у жінок з ФКХМЗ. Мелатонін володіє вираженими антиоксидантними властивостями, пригнічує викид адреноркортикотропного гормону і, таким чином, змінює

концентрацію кортизолу [2]. Враховуючи, що під час вагітності та після пологів відбуваються зміни психоемоційного стану жінки та зміни концентрації гормонів, які забезпечують адекватні реакції вагітних та породіль на стресові ситуації, можна вважати, що концентрація мелатоніну відіграє важливу роль в нормалізації гормонального і психоемоційного стану жінки після пологів та сприяє повноцінній лактації. У жінок з ФКХМЗ в період лактації функція епіфізу не вивчалась, не вивчено взаємозв'язок мелатоніну з пролактином та іншими гормонами, які беруть участь в процесі лактації.

Мета дослідження – вивчити гормональний гомеостаз у жінок з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз наприкінці вагітності та в період лактогенезу і лактопоезу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено у 24 вагітних з ФКХМЗ напередодні пологів та у 15 породіль на 5-6 добу після пологів і через 3 місяці після пологів (група 1). Групу порівняння склали 12 вагітних без патології молочних залоз напередодні пологів та 10 породіль на 5-6 добу після пологів і через 3 місяці після пологів (група 2).

Вивчались концентрації естрадіолу (E_2) та прогестерону (П) в крові. Окрім цього визначалась концентрація кортизолу (К) у крові із використанням тест-систем фірми ГП ХОП ІБОХ (Білорусь) радіоімунологічним методом, лічильник Гама-12. Концентрація пролактину визначалась імуноферментним методом із використанням стандартної тест-системи виробництва ХЕМА (Росія), фотометр – MSR-1000.

Для оцінки функціонального стану щитовидної залози проведено визначення концентрації тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (T_4), та трийодтироніну (T_3) у сироватці крові радіоімунологічним методом з використанням стандартних тест-систем виробництва ГДБ ІБОХ НАНБ (Білорусь), лічильник Гама-12.

Для оцінки функціонального стану епіфізу досліджено концентрацію мелатоніну радіоімунологічним методом з використанням тест-системи фірми «BIOSOURCE», Бельгія (лічильник Гама-12), наприкінці вагітності, на 6 добу після пологів і через 3 місяці лактації.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень щодо рівнів естрадіолу, прогестерону, пролактину та кортизолу в крові обстежених жінок наведено в таблиці 1.

Таблиця 1
Показники гормонального балансу вагітних жінок із фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз в пізні терміни вагітності

Група	n	Гормональний показник			
		E_2 , нмоль/л	П, нмоль/л	ПРЛ, нг/мл	К, нмоль/л
1	24	56,8±3,5	536,2±51,4	243,3±27,4	872,1±32,4
2	12	51,5±1,5	535,6±57,5	222,2±39,4	767,0±87,0

Як видно з представлених даних, достовірних змін гормональних показників у вагітних з ФКХМЗ відносно таких у жінок без патології молочних залоз в 35-40 тижнів вагітності не спостерігалось. Проте, у жінок основної групи мала місце певна тенденція до підвищення концентрації естрадіолу, кортизолу та пролактину. Індивідуальний аналіз показників визначив, що секреція пролактину була вище за 250 нг/мл у 52,1% випадків у жінок з захворюванням молочних залоз і у 33,3% – у жінок без патології молочних залоз ($p < 0,05$).

На 6-7 добу після пологів (табл. 2) визначалось суттєве зниження концентрації в крові всіх досліджених гормонів до рівня невагітних жінок. Так, E_2 напередодні пологів був у жінок з захворюванням молочних залоз $56,8 \pm 3,5$ нмоль/л, а після пологів – $0,48 \pm 0,06$ нмоль/л ($p < 0,05$), прогестерон – $536,2 \pm 54,4$ нмоль/л і $11,9 \pm 3,4$ нмоль/л ($p < 0,05$), пролактин – $243,3 \pm 27,4$ нг/мл і $106,1 \pm 10,1$ нг/мл ($p < 0,05$) і кортизол – $872,1 \pm 32,4$ нмоль/л і $357,1 \pm 20,3$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показники гормонального балансу жінок із фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз на 6-7 добу після пологів

Група	n	Гормональний показник			
		E_2 , нмоль/л	П, нмоль/л	ПРЛ, нг/мл	К, нмоль/л
1	15	$0,48 \pm 0,06$	$11,9 \pm 3,4$	$106,1 \pm 10,1$	$357,1 \pm 20,3$
2	10	$0,44 \pm 0,06$	$9,1 \pm 2,8$	$103,4 \pm 21,8$	$346,2 \pm 39,4$

Така ж тенденція спостерігалась і у жінок без патології молочних залоз (табл. 1, 2). Це було обумовлено виведенням після пологів з організму породіль гормонів фетоплацентарного комплексу. Концентрація естрадіолу в крові жінок з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз знижувалась у 118,3 разів, у здорових жінок – у 117 разів у порівнянні з показниками в 35-40 тижнів вагітності. Концентрація прогестерону зменшувалась відповідно в 45,0 і 58,8 рази і досягала у жінок з патологією молочних залоз $11,9 \pm 3,4$ нмоль/л, а без такої патології – $9,1 \pm 2,8$ нмоль/л. Кон-

центрація кортизолу у жінок з патологією молочних залоз зменшувалась в 2,4 рази, у здорових жінок – в 2,2 рази; пролактину – в 2,2 та 2,1 рази відповідно. Достовірної різниці між гормональними показниками жінок першої та другої групи на 6-7 добу після пологів не було.

Через 3 місяці після пологів (табл. 3) концентрація естрадіолу в крові жінок з ФКХМЗ достовірно підвищувалась відносно показників на 6-7 добу після пологів та жінок без патології молочних залоз ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Показники гормонального балансу жінок із фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз через 3 місяці після пологів

Група	n	Гормональний показник			
		E_2 , нмоль/л	П, нмоль/л	ПРЛ, нг/мл	К, нмоль/л
1	15	$(0,864 \pm 0,06)^*$	$1,7 \pm 0,6$	$23,0 \pm 11,5$	$368,3 \pm 41,2$
2	10	$0,390 \pm 0,01$	$1,65 \pm 0,4$	$36,2 \pm 7,9$	$329,4 \pm 42,9$

Примітка: * – різниця достовірна відносно показників жінок другої групи, $p < 0,05$.

Концентрація прогестерону в крові жінок обох груп знижувалась і достовірно не відрізнялась між собою ($p > 0,05$). Також зменшувались і показники секреції пролактину. При цьому достовірної різниці між показниками груп не було, хоча намітилась деяка тенденція до зменшення показника при наявності патології молочних залоз. Секреція кортизолу через 3 місяці після пологів відповідала такій на 6-7 добу після пологів і була близькою в обох групах.

Дослідження тиреоїдного гомеостазу в пізні терміни вагітності показало, що у жінок із ФКХМЗ достовірних відмінностей у показниках функції щитовидної залози не визначалось. Проте, спостерігалась тенденція до підвищення концентрації ТТГ в крові відносно жінок групи порівняння: $(2,37 \pm 0,20)$ мМО/л проти $(2,04 \pm 0,27)$ мМО/л ($p > 0,05 < 0,1$). Відповідно до цього намітилась певна тенденція до зниження концентрації тиреоїдних гормонів T_4 та T_3 в крові жінок основної групи (табл. 4).

Таблиця 4

Показники тиреоїдного гомеостазу та концентрації мелатоніну в крові у жінок із ФКХМЗ в пізні терміни вагітності

Група	n	Гормональний показник			
		ТТГ, мМО/л	T_4 , нмоль/л	T_3 , нмоль/л	М, пг/мл
1	24	$2,37 \pm 0,20$	$151,5 \pm 9,4$	$2,38 \pm 0,10$	$48,3 \pm 5,3$
2	12	$2,04 \pm 0,27$	$170,6 \pm 10,2$	$2,7 \pm 0,20$	$48,2 \pm 5,0$

Одержані дані свідчили про наявність прихованого гіпотиреозу у частини жінок із ФКХМЗ в пізні терміни гестації. Це підтверджувалося індивідуальним аналізом показників, який визначив, що концентрація T_4 нижча за 160 нмоль/л мала місце у 75,0% вагітних першої групи та тільки у 33,3% жінок другої групи. Концентрація T_3 нижча за 2,8 мМ/л у жінок першої групи спостерігалась у 83,3% випадків, у жінок другої групи – тільки у 33,3% спостережень ($p < 0,05$). Межі коливань ТТГ для жінок із ФКХМЗ склали (0,85-3,9) мМО/л, у жінок без патології молочних залоз – (0,55-3,7) мМО/л, для T_4 – відповідно (90,8-270,4) нмоль/л та (107,1-222,7) нмоль/л, для T_3 – відповідно (1,8-3,1) нмоль/л та (1,6-4,1) нмоль/л.

В пізні терміни гестації секреція мелатоніну у жінок обох груп була однаковою і складала (48,3±5,3) пг/мл у жінок першої групи та (48,2±5,0) пг/мл ($p > 0,05$) – у жінок другої групи (табл. 4).

Через 6-7 днів після пологів показники ТТГ та T_4 в крові жінок обох груп не різнилися між собою. Визначалась певна тенденція до зниження концентрації ТТГ у породіль із ФКХМЗ відносно відповідного показника в пізні терміни гестації, натомість концентрація тироксину в їх крові мала тенденцію до підвищення. Таким чином, проявів гіпотиреозу у породіль з ФКХМЗ через 6-7 днів після пологів не визначалось (табл. 5).

Таблиця 5

Показники тиреоїдного гомеостазу та концентрації мелатоніну в крові у жінок із ФКХМЗ через 6-7 днів після пологів

Група	n	Гормональний показник		
		ТТГ, мМО/л	T_4 , нмоль/л	M, пг/мл
1	15	1,64±0,40	186,3±8,1	26,4±2,9
2	4	2,16±0,24	172,6±9,7	27,1±2,9

Концентрація мелатоніну в крові жінок обох груп знижувалась на 54,6% у жінок першої та 56,2% другої групи і була близькою як у жінок із ФКХМЗ, так і без патології молочних залоз (табл. 5).

Через три місяці після пологів достовірної різниці між концентрацією ТТГ та T_4 в крові жінок

обох груп не відзначалось. Концентрація T_4 в крові в цей період обстеження знижувалась до показників, притаманних невагітним жінкам. Показник концентрації ТТГ у жінок основної групи склав (2,16±0,11) мМО/л, що відповідало стану еутиреозу (табл. 6).

Таблиця 6

Концентрація ТТГ та T_4 в крові жінок із ФКХМЗ через 3 місяці після пологів

Група	n	Гормональний показник	
		ТТГ, мМО/л	T_4 , нмоль/л
1	4	2,16±0,11	143,8±8,5
2	2	2,02±1,33	155,6±5,1

ВИСНОВКИ

1. У жінок з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз наприкінці вагітності має місце тенденція до збільшення концентрації естрадіолу, пролактину та кортизолу в крові в порівнянні з вагітними без наявності патології молочних залоз.

2. Після пологів на 6-7 добу у всіх обстежених породіль знижується концентрація естрадіолу, прогестерону та кортизолу в крові до показників у здорових невагітних жінок.

3. Через 3 місяці після пологів у жінок із фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз концентрація естрадіолу у крові достовірно підвищена, що відображує потенційний ризик щодо розвитку гіпогалакції та прогресування патології молочних залоз. Інші гормональні показники не відрізняються від таких у жінок без патології молочних залоз.

4. Концентрація пролактину в крові після пологів знижується меншою мірою і залишається

високою, що вказує на роль гормону в становленні процесу лактації.

5. У жінок із ФКХМЗ напередодні пологів визначається тенденція до збільшення секреції ТТГ та зниження концентрації тиреоїдних гормонів в крові, що може репрезентувати стан прихованого гіпотиреозу.

6. В перші три місяці після пологів тиреоїдний статус жінок із ФКХМЗ за показниками ТТГ та T_4 в крові не відрізняється від такого у жінок без патології молочної залози.

7. Концентрація гормону епіфізу – мелатоніну в крові породіль із ФКХМЗ на 6-7 день після пологів достовірно знижується відносно показників в пізні терміни вагітності і відповідає показникам жінок без патології молочних залоз.

8. Дослідження гормонального гомеостазу у породіль з ФКХМЗ слід продовжити через 6 та 12 місяців після пологів з метою з'ясування його ролі у підтримці лактації та впливі на стан молочних залоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абляева Э. Ш. Прогнозирование и профилактика гипогалактии у женщин с ожирением : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Э. Ш. Абляева. – Ташкент, 1990. – 18 с.
2. Арушанян Э. Б. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина / Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 3. – С. 65–68.
3. Гилязутдинов И. А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве / И. А. Гилязутдинов, З. Ш. Гилязутдинова. – М.: МЕД-пресс-информ, 2006. – С. 415.
4. Жук С. И. Состояние молочных желёз и репродуктивная функция / С. И. Жук, С. Н. Косьянко, В. А. Кулик // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 6-7. – С. 20–23.
5. Захарова О. В. Физиология и патология лактации / О. В. Захарова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 59–69.
6. Зелинский А. А. Субклинический гипотиреоз у женщин с нарушением репродуктивной функции / А. А. Зелинский, Е. В. Коноваленко // Зб. наук. праць Асоц. акушер.-гінекол. України. – К.: «Інтермед», 2005. – С. 539–543.
7. Кокорина Э. И. Кортикальная регуляция лактогенеза и лактопоза / Э. И. Кокорина // Физиологический журнал им. Сеченова. – 1991. – Т. 77. – С. 96–102.
8. Ольшевская Е. В. Влияние функциональной активности щитовидной железы на качественные параметры лактации у женщин с поздними гестозами / Ольшевская Е. В. // Зб. наук. праць. Асоц. акушер.-гінекол. України. – К.: Абрис, 2000. – С. 270–271.
9. Особливості перебігу вагітності, пологів та гормонального статусу жінок з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз / І. А. Жабченко, Л. В. Діденко, А. Г. Коломійцева [та ін.] // Проблеми, досягнення і перспективи медикобіологічних наук і практичного здравоохранення : тр. КГМУ ім. С. І. Георгієвського. – 2010. – Т. 149. – С. 62–67.
10. Татарчук Т. Ф. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины. Клиническая лекция / Т. Ф. Татарчук, Ю. В. Давыдова, Н. Ю. Косянчук // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 3 (9). – С. 66–70.
11. Щербаков А. Ю. Особенности лактационной функции родильниц / А. Ю. Щербаков // Международный медицинский журнал. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 56–59.
12. Чернуха Е. А. Нормальный и патологический послеродовой период / Чернуха Е. А. – М.: Группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 271 с.