

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-13>

## Незавершенный маммогенез при плацентарной недостаточности и ранняя гипогалактия

**Ю. Тезиков**, доктор медицинских наук, профессор,  
**И. Липатов**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Приходько**  
Самарский государственный медицинский университет  
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

*На основании оценки ультразвуковых морфотипов и доплерометрических характеристик молочных желез в конце беременности выделены гестационные предикторы ранней гипогалактии, ассоциированной с плацентарной недостаточностью; показана их высокая прогностическая значимость в соответствии с методологическими стандартами доказательной медицины.*

**Ключевые слова:** акушерство и гинекология, ранняя гипогалактия, плацентарная недостаточность, предикторы, эхографические морфотипы молочных желез, доплерография, плацентарный лактоген, неконъюгированный эстриол.

**Для цитирования:** Тезиков Ю., Липатов И., Приходько А. Незавершенный маммогенез при плацентарной недостаточности и ранняя гипогалактия // Вrach. – 2018; 29 (8): 50–53. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-13>

Грудное вскармливание максимально соответствует физиологическим потребностям новорожденного и, наряду с наследственным фактором, играет ключевую роль в формировании здоровья в постнатальном периоде [1]. Это обуславливает актуальность изучения снижения лактационной функции у родильниц, наиболее частой причиной которого становится ранняя гипогалактия [2]. В значительной степени лактационная функция зависит от структурной перестройки молочных желез в конце беременности. На гестационный маммогенез могут неблагоприятно подействовать осложнения беременности, наиболее распространенное из которых – плацентарная недостаточность (ПН) [3]. ПН, сопровождающаяся гормональной, эндотелиально-гемостазиологической, цитокиновой дисфункцией, кардинальным образом влияет на развитие системы «мать–плацента–плод–новорожденный» и может вызвать задержку предлактационной перестройки молочных желез [4]. В связи с этим определение прогностической значимости критериев незавершенного маммогенеза позволит выделить предикторы патологического лактогенеза на гестационном этапе с целью своевременного проведения патогенетических превентивных мероприятий.

Целью исследования было на основании особенностей ультразвуковых и доплерометрических характеристик молочных желез в конце беременности в сопоставлении с показателями синтетической функции плаценты у женщин с ПН установить гестационные предикторы ранней гипогалактии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основная группа (90 женщин с отягощенным ПН течением беременности) с учетом степени тяжести ПН была разделена на 2 подгруппы: А – 48 женщин с дисфункцией плаценты, Б – 42 женщины с декомпенсированной ПН (ДПН) и прогрессирующей ДПН. Группу контроля составили 40 здоровых женщин с физиологическим течением беременности и послеродового периода. Диагностику ПН проводили с использованием комплексной балльной шкалы оценки степени тяжести ПН с расчетом итогового показателя [5]. Для оценки завершенности предлактационной структурной перестройки молочных желез при доношенном сроке беременности (37–39 нед) и на 4–6-е сутки послеродового периода проводили УЗИ молочных желез и УЗ-доплерографию (УЗДГ) их сосудов (*a. thoracica lateralis*) с определением систолического индекса (S/D) при использовании системы Voluson E8 GE (США). Синтетическую функцию плаценты оценивали по уровням плацентарного лактогена (ПЛ), прогестерона, неконъюгированного эстриола (НЭ) методом иммуноферментного анализа (ИФА); Cobas e411 HITACHI (Hoffman Le Roche, Швейцария).

Оценка течения лактогенеза и верификация диагноза гипогалактии проводили на основании определения суточного объема молока и его соответствия потребностям новорожденного по формуле Г.И. Зайцевой [2]; учитывали также уровень основного стимулятора лактации пролактина (ПРЛ) на 2-е и 5–6-е сутки послеродового периода [1].

Для обработки результатов использовались программа SPSS Statistics 21, методы дескриптивной статистики и корреляционного анализа. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Прогностическая значимость предикторов ранней гипогалактии рассчитывалась с применением тестов клинической эпидемиологии: чувствительность (Se), специфичность (Sp), предсказательная вероятность положительного и отрицательного результатов (соответственно  $^+PV$  и  $^-PV$ ), диагностическая точность метода (P) [6].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам УЗИ молочных желез в контрольной группе у всех беременных на эхомаммограмме было выявлено крупносетчатое строение ткани железы, что определено как УЗ-морфотип беременности, а в послеродовом периоде отмечены утрата сетчатого строения и

появление большого количества расширенных протоков – лактационный УЗ-морфотип. Данная динамика эхографической картины подтверждает полноценность предлактационной перестройки молочных желез при неосложненном течении беременности. Ранняя гипогалактия в данной клинической группе не диагностировалась.

В основной группе УЗ-морфотип беременности был выявлен лишь у 33 (36,7%) наблюдаемых. При этом преобладала (у 57 женщин, что составило 63,3%) эхографическая картина мелкосетчатого строения, физиологическая для обследованных репродуктивного возраста вне беременности – репродуктивный УЗ-морфотип. Разница между группами сравнения была статистически значимой ( $\chi^2=17,21$ ;  $p<0,05$ ). При этом в подгруппе Б репродуктивный УЗ-морфотип, свидетельствующий об отсутствии полноценной гестационной перестройки молочных желез, был выявлен у 30 (71,4%) женщин с ДПН и прогрессирующей ДПН. Продемонстрирована сильная корреляционная связь ( $k=0,85$  при  $p<0,05$ ) между частотой аномального эхоморфотипа молочных желез в конце беременности и степенью тяжести ПН, что укладывается в концепцию функциональной системы «плацента–молочные железы» [4]. В пуэрперальном периоде в основной группе лактационный УЗ-морфотип отмечен у 26 (28,8%) родильниц, у 64 (71,2%) обследованных было выявлено крупносетчатое строение ткани железы с большим количеством расширенных протоков – УЗ-морфотип беременности с расширенными протоками ( $\chi^2=19,16$ ;  $p<0,05$  по сравнению с контролем). В подгруппе Б данный эхографический тип отмечался в 78,6% наблюдений, т.е. в 1,2 раза чаще, чем в подгруппе А (в 64,6% случаев), что подтверждает антенатальное плацента-ассоциированное программирование состояния молочных желез. Полученные УЗ-данные свидетельствуют о грубой задержке структурной перестройки молочных желез к лактации у женщин с ПН.

При УЗДГ у женщин с ПН выявлено значительное усиление сосудистого сопротивления в латеральных грудных артериях по сравнению со здоровыми женщинами при доношенном сроке гестации (табл. 1). Разница по S/D составила в среднем в основной группе 1,4 раза ( $p<0,05$ ), в подгруппе Б – 1,6 раза ( $p<0,05$ ) по сравнению с контролем. В пуэрперальном периоде по S/D прослеживалась аналогичная закономерность. Выявленные гемодинамические из-

менения свидетельствуют о генерализации характерного для ПН сосудистого спазма с вовлечением молочных желез, что не может не отразиться на предлактационной подготовке.

Синтетическую функцию плаценты оценивали по уровню ПЛ, прогестерона и НЭ (табл. 2). Данные биологически активные вещества отражают функциональное состояние системы «мать–плацента–плод» и одновременно активируют вторичные мессенджеры гестационного маммогенеза [4]. Выявлено достоверное снижение гормональных показателей у женщин с ПН по сравнению с контролем. В подгруппе Б с тяжелыми формами ПН уровень ПЛ, прогестерона и НЭ был по всем показателям понижен более чем в 2 раза по сравнению с контролем, в подгруппе А – в 1,4 раза ( $p<0,05$ ). Полученные данные обосновывают снижение синтетической функции плаценты при ПН, что вызывает дисбаланс в эндокринной регуляции маммогенеза, нарушения течения лактогенеза и лактопоэза. Корреляционный анализ между показателями эндокринной функции плаценты и УЗ-морфотипами молочных желез, S/D свидетельствует о наличии средней силы и сильной ассоциативной связи ( $k = 0,61-0,83$ ;  $p<0,05$ ).

Объем суточной секреции молока в динамике лактогенеза оказался в основной группе значительно понижен (на 4-е сутки –  $191\pm 24$  мл, в то время как в контроле –  $325\pm 26$  мл, на 6-е сутки – соответственно  $278\pm 30$  и  $532\pm 38$  мл), наиболее выраженный дефи-

Таблица 1

Показатели S/D в *a. thoracica lateralis* у женщин с ПН и физиологической гестацией (Ме [Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>])

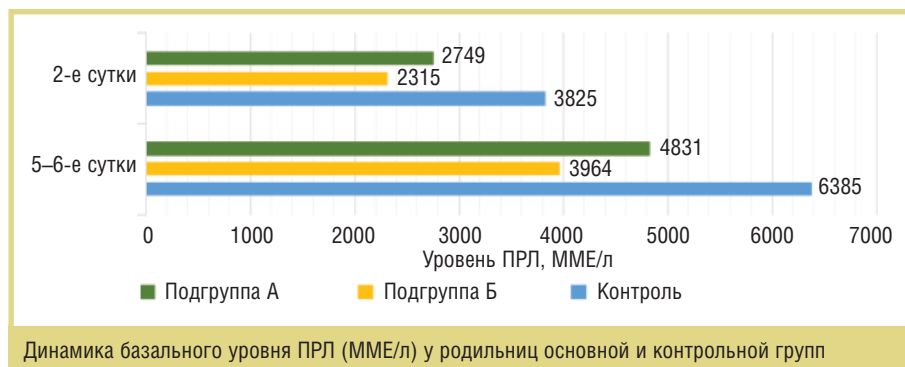
Молочная железа	Основная группа		Контрольная группа
	подгруппа А	подгруппа Б	
Доношенный срок беременности			
Правая	2,12* [2,05–2,17]	2,95* [2,84–3,11]	1,87 [1,77–1,98]
Левая	2,09 * [2,01–2,15]	2,78* [2,65–2,97]	1,74 [1,63–1,87]
Послеродовый период			
Правая	1,82* [1,65–1,96]	2,34* [1,79–2,81]	1,51 [1,43–1,62]
Левая	1,89* [1,71–2,02]	2,36* [1,85–2,87]	1,55 [1,47–1,64]

*Примечание.* \* –  $p<0,05$ . Здесь и в табл. 2 – по сравнению с контролем.

Таблица 2

Содержание ПЛ, прогестерона и НЭ у женщин с ПН и физиологической гестацией (Ме [Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>])

Молочная железа	Основная группа		Контрольная группа
	подгруппа А	подгруппа Б	
ПЛ, мг/л	7,2* [6,5–7,9]	4,1* [3,2–5,8]	9,1 [8,3–10,4]
Прогестерон, нг/мл	101* [89–113]	67* [58–79]	142 [128–157]
НЭ, нг/мл	16,1* [15,3–17,2]	11,4* [8,2–13,5]	22,3 [18,7–26,8]



цит выявлен в подгруппе Б с тяжелыми формами ПН (на 4-е сутки –  $141 \pm 22$  мл, на 6-е сутки –  $217 \pm 29$  мл). Разница между основной и контрольной группами по объему секрета молочных желез составила: на 4-е сут пуэрперального периода – 1,7 раза, на 6-е сутки – 1,9 раза ( $p < 0,05$ ). Выявлены также статистически значимые различия между группами по базальному уровню ПРЛ (см. рисунок). В основной группе отмечалось физиологическое повышение уровня ПРЛ со 2-х к 5–6-м суткам пуэрперального периода. В группе родильниц с ПН в период беременности повышение базального уровня ПРЛ в динамике было значительно менее выраженным. Разница с контрольной группой на 5–6-е сутки после родоразрешения составила: 1,3 раза – в подгруппе А и 1,6 раза – в подгруппе Б ( $p < 0,05$ ). Выявленные различия между группами объясняются недостаточностью синтезирующего и рецепторного звеньев выработки ПРЛ у женщин с ПН, что находит свое отражение в снижении лактационной функции молочных желез. Однако несмотря на выявленную закономерность в нарастании уровня ПРЛ в послеродовом периоде в зависимости от течения гестации, выделение данного показателя в качестве предиктора ранней гипогалактии следует считать нецелесообразным с учетом запоздалой диагностики нарушенного становления лактации.

Полученные нами данные позволили говорить о частой (72%) реализации ранней гипогалактии у родильниц с отягощенным ПН течением беременности: в подгруппе А с дисфункцией плаценты – 65%, в подгруппе Б с тяжелыми формами ПН – 81%. Корреляционный анализ между частотой нарушений структурно-функциональной перестройки молочных желез на гестационном этапе и частотой реализации ранней гипогалактии выявил сильную положительную ассоциативную связь ( $k = 0,83-0,96$ ;  $p < 0,05$ ), свидетельствующую о патогенетической связи структурной предлактационной перестройки молочных желез с их секреторной активностью.

Для оценки прогностической значимости выделенных гестационных УЗ-предикторов ранней гипогалактии были рассчитаны тесты клинической эпидемиологии. Основные операционные характеристики

для репродуктивного УЗ-морфотипа составили: Se – 87%, Sp – 91%, +PV – 84%, -PV – 81%, P – 85% ( $p < 0,05$ ); для повышенного значения S/D: Se – 88%, Sp – 93%, +PV – 85%, -PV – 83%, P – 87% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о высокой прогностической значимости данных предикторов патологического лактогенеза. Тесты клинической эпидемиологии в отношении маркеров эндокринной функции плаценты показали их невысокую

прогностическую значимость (ПЛ, прогестерон, НЭ): Se – 42–67%; Sp – 48–64%; +PV – 52–65%; -PV – 46–59%; P – 44–63% ( $p < 0,05$ ), что можно объяснить большим разбросом показателей плацентарных гормонов в конце беременности.

Таким образом, у женщин с ПН выявляется выраженная задержка морфофункциональной перестройки молочных желез в конце беременности, проявляющаяся в сохранении эхографической картины репродуктивного УЗ-морфотипа и повышении сосудистой резистентности в латеральных грудных артериях. Выявленные нарушения служат следствием пониженной синтетической функции плаценты при ПН и подтверждают значение антенатального программирования лактационной функции. Разработанные предикторы ранней гипогалактии обладают высокой прогностической значимостью и могут служить диагностически значимыми критериями для стратификации беременных по риску развития ранних нарушений лактационной функции. Это позволит своевременно, еще на дородовом этапе начинать профилактические мероприятия в группе высокого риска и пролонгировать естественное вскармливание.

\*\*\*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Chowdhury R., Sinha B., Sankar M. et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis // Acta Paediatrica. – 2015; 104: 96–113.
2. Гутикова Л.В. Диагностика, прогнозирование и профилактика нарушений лактационной функции // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009; 4 (28): 60–2.
3. Озерова О.Е. Нормальные эхографические особенности структуры молочных желез в различные возрастные периоды, при беременности и лактации // Sono Ace International. – 2001; 9: 50–7.
4. Hunt K., Kennedy S., Vatish M. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2016; 205: 146–9.
5. Рябова С.А. Клиническая реализация нарушений трофической и газообменной функций плаценты при плацентарной недостаточности // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015; 1–2: 34–43.
6. Котельников Г.П., Шлигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; с. 210–22.

## **INCOMPLETE MAMMOGENESIS IN PLACENTAL INSUFFICIENCY AND EARLY HYPOGALACTIA**

*Professor **Yu. Tezikov**, MD; Professor **I. Lipatov**, MD; **A. Prikhodko**  
Samara State Medical University*

*Evaluation of the ultrasound morphotypes and Doppler characteristics of the breast at the end of pregnancy has identified the gestational predictors of early hypogalactia associated with placental insufficiency and shown their high prognostic value in accordance with the methodological standards for evidence-based medicine.*

**Key words:** *obstetrics and gynecology, early hypogalactia, placental insufficiency predictors, breast echographic morphotypes, Doppler study, placental lactogen, unconjugated estriol.*

**For citation:** *Tezikov Yu., Lipatov I., Prikhodko A. Incomplete mammogenesis in placental insufficiency and early hypogalactia // Vrach. – 2018; 29 (8): 50–53.  
<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-13>*