# Физиология лактации, фертильность и контрацепция после родов

М.А.Тарасова, К.А.Шаповалова НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О.Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

#### Резюме

В статье отражены вопросы физиологии лактации, особенности морфологии и функции молочных желез во время беременности и лактации, роль пролактина, окситоцина и тиреотропного гормона в секреции и выделении грудного молока. Описаны условия действия послеродовой лактационной аменореи как метода регуляции фертильности у женщин. Представлены данные о возможностях применения прогестагенных средств контрацепции после родов, их безопасности для матери и плода.

Ключевые слова: послеродовый период, лактация, фертильность, лактационная аменорея, прогестагенные контрацептивы.

#### Physiology of lactation, fertility and postpartum contraception

MA.Tarasova, KA.Shabovalova

D.O.Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences, Saint Petersburg

#### Summary

The article describes principles of lactation physiology, morphology and mummary function during pregnancy and lactation, the action of prolactin, oxitocin and thyroid-stimulating hormone in milk secretion and letdown. Conditions for postpartum lactating amenorrhea as method of fertile regulation are given. Data of postpartum progestin contraception and its safety for mother and child are presented. Key words: pospartum, lactation, fertility, lactational amenorrhea, progestogenic contraception.

#### Сведения об авторах

Тарасова Марина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе НИИ акушерства и гинекологии им.Д.О.Отта СЗО РАМН. E-mail: tarasova@ott.ru

Шаповалова Кира Анатольевна – канд. мед. наук, доц., зав. Центром планирования семьи НИИ акушерства и гинекологии им.Д.О.Отта СЗО PAMH. E-mail: shapovalova@ott.ru

актация - важнейший физиологический процесс, влияющий на здоровье матери и ребенка. Грудное молоко обеспечивает сбалансированное питание и предотвращает инфекцию у ребенка как посредством трансмиссии иммуноглобулинов, так и благодаря модификации бактериальной флоры гастроинтестинального тракта. Преимуществами грудного вскармливания для ребенка является улучшение моторики кишечника, защита от некротизирующего энтероколита, снижение риска ряда заболеваний взрослого возраста и возможно – риска синдрома внезапной детской смерти. Для матери важны эндокринные изменения во время лактации (уменьшение выработки гонадотропинов), приводящие к послеродовой аменорее, снижению фертильности после родов, а также редукции рисков многих заболеваний органов репродуктивной системы в течение жизни женщины.

Молочные железы небеременной женщины состоят в основном из жировой и соединительной ткани. С наступлением беременности под влиянием плацентарных стероидов, особенно эстрогенов, изменяется архитектоника молочных желез, в которых начинает преобладать альвеолярная ткань. Каждая альвеола окружена сетью миоэпителиальных клеток; альвеолы открываются в млечные протоки, которые подходят к каждой доле молочной железы и открываются через млечные синусы в сосок. Начиная с 8 нед беременности параллельно увеличению содержания эстрогенов повышается уровень пролактина до концентраций в 20-30 раз, превышающих его значения у небеременных, достигая своего пика перед родами. Механизм нарастания секреции пролактина связан с супрессией гонадотропин-рилизинг-гормона и непосредственной стимуляцией транскрипции гена пролактина в гипофизе [1, 2]. Во время беременности зафиксированы импульсная секреция и суточные изменения пролактина, подобные небеременным [3]. Плацентарный лактоген, продуцируемый плацентой с 6 нед беременности, прогрессивно увеличивается и достигает своего максимального уровня к концу гестации. Считается, что плацентарный лактоген имеет меньшую активность по сравнению с пролактином. При беременности лактация ингибируется высоким содержанием прогестерона, который уменьшает связывание пролактина с его рецепторами на альвеолярных клетках [4-6]. Кроме того, прогестерон может напрямую подавить продукцию молока за счет стимуляции ядерного пептида. Ядерный пептид ингибирует транскрипцию, связываясь с промолтером казеинового гена [7]. После родов снижение уровня прогестерона приводит к уменьшению ингибирующего действия этого пептида. Эффективность высоких доз эстрогенов для подавления послеродовой лактации указывает, что эстрогены также блокируют активность пролактина.

Продукция молозива начинается со II триместра. Молозиво содержит протеины и иммуноглобулин А в значительной концентрации. Через 48 ч после родов под влиянием подъема в сыворотке уровня пролактина композиционный состав молозива изменяется до «зрелого» молока, которое по сравнению с молозивом содержит более высокий уровень жиров, углеводов, белка и иммуноглобулинов.

#### Пролактин

Пролактин – основной гормон, влияющий на биосинтез компонентов молока: лактозы, липидов и первичного протеина - казеина. Гормональным тригтером продукции молока внутри альвеолярных клеток и его секреции в протоки железы является снижение уровня эстрогенов и прогестерона в циркулирующей крови сразу после родов.

В 1-ю неделю после родов уровень пролактина у кормящих снижается примерно на 50%. Акт сосания вызывает увеличение пролактина. Во время всего периода кормления грудью базальный уровень пролактина остается повышенным, при сосании происходит его 2-кратное увеличение, необходимое для продолжения секреции молока [8, 9]. Уровень пролактина не позволяет прогнозировать продолжительность аменореи и ановуляции после родов [10]. Неспособность к лактации в первые 7 дней после родов может быть первым признаком синдрома гипопитуитаризма после послеродового инфаркта гипофиза.

Выработка молока зависит от функции передней и задней долей гипофиза. Во время акта сосания происходит высвобождение не только пролактина, но также окситоцина и тиреотропного гормона [11, 12]. Последний, по-видимому, имеет значение в регуляции уровня пролактина при лактации. Частое опорожнение протоков молочных желез важно в поддержании адекватного уровня секреции молока. Через 4 мес после родов сосание является единственным необходимым стимулятором производства молока. Выход молока из млечных протоков происходит не только благодаря давлению в результате сосания. Тактильные сенсоры, располагающиеся в ареоле, активизируются через 4-6-й корешки грудных нервов и образуют афферентную сенсорную нервную дугу, которая стимулирует паравентрикулярные и супраоптические ядра гипоталамуса для синтеза и транспорта окситоцина в заднюю долю гипофиза. Окситоцин вызывает сокращение миоэпителиальных клеток и опорожнение альвеолярных протоков. Молоко, находящееся в главном синусе молочной железы, выходит через 15-20 отверстий. Важная роль окситоцина установлена в исследованиях на мышах с недостатком окситоцина, у которых проходят нормальные роды, но которые не могут вскармливать свое потомство [13]. Рефлекс высвобождения молока, вовлекающий окситоцин, присутствует у всех млекопитающих. Окситоцинподобные пептиды есть у рыб, птиц, рептилий [14]. Высвобождение окситоцина также важно для сокращения матки во время ее инволюции.

В литературе обсуждается вопрос о возможности инициации лактации у приемных матерей с помощью применения 25 мг хлорпромазина с последующей энергичной стимуляцией сосков каждые 3-4 ч посредством электроотсоса. Продукция молока появляется только через несколько недель, поэтому эту процедуру следует начать за месяц до рождения младенца. Для инициации лактации можно использовать также метоклопрамид [15], увеличивающий уровень пролактина. Метоклопрамид рекомендуется и в случаях недостаточной лактации по 10 мг 7-10 дней. При адекватной лактации препарат постепенно отменяют, медленно снижая дозу в течение 3 нед.

Количество вырабатываемого молока коррелирует с потребленным при кормлении количеством. При отсутствии кормления или после остановки регулярного сосания падение уровня пролактина приволит к замеллению пролукции молока. В итоге неиспользованное молоко реабсорбируется, альвеолярные клетки регрессируют, возвращая архитектонику молочных желез до состояния подобного, но не идентичного у нерожавшей женщины. Психологические стимулы, особенно стресс, могут отразиться на продукции окситоцина. Общеизвестным феноменом является выделение молока в ответ на крик ребенка. В противоположность этому в ответ на стресс может произойти снижение уровня окситоцина.

Пролактин поддерживает выделение казеина, жирных кислот, лактозы и достаточный объем секреции молока, в то время как окситоцин вызывает сокращение миоэпителиальных клеток и приводит к высвобождению альвеолярного содержимого, усиливая дальнейшую секрецию молока и наполнение альвеол. Введение тиреотропного гормона или блокатора дофаминовых рецепторов (метоклопрамида) приводит к увеличению уровня пролактина и повышению секреции мо-

лока [15]. Снижение секреции пролактина агонистами дофамина (бромкриптин и каберголин) эффективно предотвращает синтез и секрецию молока после родов [16, 17].

Секреция кальция в молоко у кормящих женщин приблизительно удваивает ежедневную потерю этого микроэлемента [18, 19]. У женщин, которые кормят грудью в течение 6 мес и более, регистрируется потеря костной массы даже в присутствии повышенного потребления кальция [20]. Однако плотность костной ткани быстро возвращается к исходному уровню в течение полугода после завершения лактации [21, 22]. При лактации потеря костной массы происходит вследствие сниженного содержания эстрогенов, что определяет увеличение костной резорбции. Общее потребление кальция в период лактации должно быть не менее 1500 мг/сут. Тем не менее, применение препаратов кальция не оказывает значимого влияния на его содержание в грудном молоке или на потерю косной массы у кормящих женщин с нормальным питанием [23]. Редкие случаи остеопороза и переломов позвоночника у беременных возможны при крайне низком потреблении кальция и витамина D [24, 25]. Для лечения остеопороза после беременности предложены бисфосфонаты и препараты паратиреоидного гормона [26, 27].

Через молоко возможна передача вирусов ребенку (хотя точный риск неизвестен), поэтому женщинам, инфициро-

ванным цитомегаловирусом, ВИЧ, гепатитом В грудное кормление не рекомендуется. При изучении индийских племен пима выявлено, что в случаях исключительно грудного вскармливания по меньшей мере до 2 мес, реже или позднее развивается инсулинонезависимый диабет [28]. Искусственное питание связано с избыточной массой тела у детей. В ответ на почти полное прекращение пульсовой секреции гонадотропин-рилизинг-гормона при лактации происходит резкое снижение выработки гонадотропинов, приводящее к снижению гормональной функции яичников и аменорее. Показано, что нормальный положительный обратный ответ передней доли гипофиза на протяжении лактации отсутствует, что предотвращает овуляцию даже при повышенном уровне эстрогенов. Наиболее важным инициатором к возврату фертильности является снижение частоты сосательных стимулов при введении прикорма ребенку. Мониторинг уровня гормонов у женщин, начинающих прикорм, свидетельствует о возобновлении пульсовой выработки лютеинезирующего гормона.

#### Контрацепция после родов

Аменорея, вызванная лактацией, при определенных условиях обеспечивает контрацепцию и называется методом лактационной аменореи (МЛА). МЛА вызывает временную потерю способности к зачатию, наступающую в период грудного вскармливания [29, 30]. Механизм влияния МЛА связан с подавлением фолликулогенеза и отсутствием овуляции в ответ на изменение уровня и ритма выделения пролактина, нарушением импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и соответственно гонадотропинов [31]. Эффективность МЛА зависит от интенсивности и частоты кормлений, а также продолжительности периода грудного вскармливания без докорма. Метод эффективен в течение 6 мес после родов при сохранении аменореи и кормлении ребенка по требованию – не реже чем через 4 ч днем и 6 ч ночью [32, 33]. При соблюдении всех условий возможно наступление не более 1-2 беременностей на 100 женщин в течение 1 года, т.е. эффективность метода составляет 98%.

Если женщина в течение 6 мес после родов планирует вводить докорм или у нее восстановилась менструальная функция, ей следует использовать другие методы контрацепции. Выбор метода зависит от срока, прошедшего после родов, режима грудного вскармливания, восстановления менструаций, влияния на лактацию и развитие ребенка, состояния здоровья женщины, ее личных предпочтений.

В послеродовом периоде могут использоваться негормональные методы: внутриматочные средства (ВМС), презервативы, спермициды, а также гормональные препараты, содержащие только прогестагены, которые не оказывают негативного влияния на продукцию грудного молока и разви-

### Контрацептивы, содержащие прогестаген

В группу прогестагенных контрацептивов входят препараты для перорального приема, инъекционный препарат Депо-провера, подкожные импланты (Импланон) и внутриматочная система Мирена. По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, применение средств данной группы можно начинать через 6 нед после родов, если женщина кормит грудью, и сразу после родов, если лактация отсутствует.

Прогестагенные контрацептивные препараты (Экслютон, содержаший линестренол 500 мкг в 1 таблетке; Микролют, в состав которого входит левоноргестрел 30 мкг в 1 таблетке) используются уже около 40 лет. При их применении контрацептивный эффект достигается в основном за счет повышения вязкости цервикальной слизи и изменения морфологии эндометрия, а подавление овуляции наблюдается только у 25-60% женщин.

## Дезогестрел

Новые прогестагенные контрацептивы, применяемые для контрацепции после родов, содержат прогестаген III поколения – дезогестрел, обладающий высокой селективностью и обеспечивающий в дозе 75 мкг подавление овуляции в большинстве циклов (99%) [34]. Примером такого препарата может служить Лактинет, содержащий 75 мкг дезогестрела. Важно отметить, что в связи с механизмом действия контрацептивная эффективность препаратов не снижается при пропуске приема таблетки до 12 ч, так же, как и при приеме комбинированных оральных контрацептивов и отсутствует необходимость строгого соблюдения режима приема, что особенно важно для женщин в послеродовом периоде. Прием препаратов начинается с 1-го дня менструального цикла или в любой день на фоне послеродовой аменореи после исключения беременности ежедневно по 1 таблетке без перерывов. При лактации прием начинается через 6 нед после родов, при отсутствии лактации – с 3–4 нед после родов.

Применение препарата Лактинет не сопровождается эстрогензависимыми побочными эффектами (тошнота, головная боль, нагрубание молочных желез). Результаты изучения влияния дезогестрела на количество и состав грудного молока (уровень триглицеридов, протеина, лактозы и т.д.), рост и развитие ребенка до достижения возраста 2,5 года показали, что он является эффективным и безопасным методом контрацепции для женщин в период лактации [35-37]. Лактинет может использоваться не только во время лактации, но и после прекращения кормления грудью, особенно в тех случаях, когда имеются противопоказания к применению эстрогенов и эстрогензависимые побочные эффекты.

Восстановление фертильности происходит сразу после прекращения приема прогестагенных пероральных контрацептивов [34]. Сравнительное исследование влияния прогестагенного контрацептива с дезогестрелом и ВМС на лактацию у женщин в послеродовом периоде не выявило различий в количестве грудного молока, продуцируемого при применении этих двух методов контрацепции [10]. Грудное молоко у женщин в 2 группах не отличалось по содержанию триглицеридов, белка и лактозы [10]. Более того, не было обнаружено различий в темпах роста детей, находящихся на грудном вскармливании в 2 группах [35].

С целью выявления частоты использования методов контрацепции в течение 1 года после родов проведено анкетирование 185 женщин в возрасте от 19 до 42 лет, из которых большинство (63,3%) были первородящими. Подавляющее большинство женщин (92%) родоразрешены через естественные родовые пути, 8% - посредством кесарева сечения. В ближайшие 2 года не планировали беременность 90,2% женщин. Информацию о методе лактационной аменореи имели 82% женщин.

Большинство женщин (72%) придерживались исключительно грудного вскармливания, 16% использовали молочные смеси для прикорма в связи с недостаточным количеством молока, 12% женщин отнесены к «некормящим» (по разным причинам). Восстановление менструации после родов произошло через 3 мес у 41,8% женщин; в период от 3 до 6 мес – у 22,4%; от 6 до 12 мес – у 17,9%; и у 17,9% женщин – через 12 мес после родов менструации отсутствовали. Таким образом, более чем у 1/2 женщин в первые полгода после родов отсутствуют условия, необходимые для эффективного предохранения от беременности методом лактационной аменореи и требуется применение дополнительных методов контрацепции. В первые полгода после родов для предохранения от беременности 44% женщин использовали барьерный метод, 6% – прогестагены (дезогестрел 75 мкг) и 1% – спермициды. Беременностей в этот период не было.

В течение второго полугодия после родов практически все женщины нуждаются в эффективной контрацепции. По результатам анкетирования барьерный метод контрацепции использовали 56,5% женщин, прогестагены – 16,8%, спермициды – 14,3%, и 12,4% не использовали контрацепции. Беременность наступила у 3,6% женщин (в 2 случаях – при отсутствии контрацепции и в 1 – при использовании прерванного полового акта).

Таким образом, уже в первые месяцы после родов не менее чем у 30% лактирующих женщин отсутствуют условия для эффективного действия метода лактационной аменореи (не соблюдаются правила исключительно грудного вскармливания), что ведет к восстановлению менструального цикла и фертильности, а следовательно, требует применения дополнительных методов контрацепции.

#### Литература

- 1. Tyson JE, Friesen HG. Factors influencing the secretion of buman prolactin and growth bormone in menstrual and gestational women. Am J Obstet Gynecol 1973; 116 (3): 377-87.
- 2. Barberia JM, Abu-Fadil S, Kletzky OA, Nakamura RM, Mishell DR. Serum prolactin patterns in early human gestation. Am J Obstet Gynecol 1975; 121 (8): 1107-10.
- 3. Ebara Y, Siler TM, Yen SS. Effects of large doses of estrogen on prolactin and growth hormone release. Am J Obstet Gynecol 1976; 125 (4): 455-8.
- 4. Haslam SZ, Shyamala G. Progesterone receptors in normal mammary gland: receptor modulations in relation to differentiation. J Cell Biol 1980; 86 (3): 730-7.
- 5. Murphy LJ, Murphy LC, Stead B et al. Modulation of lactogenic receptors by progestins in cultured buman breast cancer cells. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62 (2): 280-7
- 6. Simon WE, Pabnke VG, H'blzel F. In vitro modulation of prolactin binding to buman mammary carcinoma cells by steroid bormones and prolactin, J Clin Endocrinol Metab 1985; 60 (6): 1243-9.
- 7. Lee CS, Oka T. Progesterone regulation of a pregnancy-specific transcription repressor to beta-casein gene promoter in mouse mammary gland. Endocrinology 1992; 131 (5): 2257-62.
- 8. Battin DA, Marrs RP, Fleiss PM, Mishell DR Jr. Effect of suckling on serum prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and estradiol during prolonged lactation. Obstet Gynecol 1985; 65 (6): 785-8.
- 9. Stern JM, Konner M, Herman TN, Reichlin S. Nursing behaviour, prolactin and postpartum amenorrhoea during prolonged lactation in American and Kung mothers. Clin Endocrinol (Oxf.) 1986; 25 (3): 247-58.
- 10. Tay CC, Glasier AF, McNeilly AS. Twenty-four bour patterns of prolactin secretion during lactation and the relationship to suckling and the resumption of fertility in breast-feeding women. Hum Reprod 1996; 11 (5): 950-5.
- 11. Dawood MY, Khan-Dawood FS, Wahi RS, Fuchs F, Oxytocin release and plasma anterior pituitary and gonadal bormones in women during lactation. J Clin Endocrinol Metab 1981; 52 (4):678-83.
- 12. McNeilly AS, Robinson IC, Houston MJ, Howie PW. Release of oxytocin and prolactin in response to suckling. Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 286 (6361): 257-9.
- 13. Nishimori K, Young LJ, Guo Q et al. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93 (21): 11699-704.
- 14. McClellan HL, Miller SJ, Hartmann PE. Evolution of lactation: nutrition v. protection with special reference to five mammalian species. Nutr Res Rev 2008; 21 (2): 97-116.
- 15. Betzold CM, Galactagogues J. Midwifery Womens Health 2004; 49 (2): 151-4

- 16. Kremer JA, Rolland R, van der Heijden PF et al. Return of gonadotropic function in postpartum women during bromocriptine treatment. Fertil Steril 1989; 51 (4): 622-7.
- 17. Haartsen JE, Heineman MJ, Elings M et al. Resumption of pituitary and ovarian activity post-partum: endocrine and ultrasonic observations in bromocriptine-treated women. Hum Reprod 1992; 7 (6): 746-50.
- 18. Kumar R, Coben WR, Epstein FH.Vitamin D and calcium hormones in pregnancy. N Engl J Med 1980; 302 (20): 1143-5.
- 19. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. Endocr Rev 1997; 18 (6): 832-72.
- 20. Sowers M, Corton G, Shapiro B et al. Changes in bone density with lactation.JAMA 1993; 269 (24): 3130-5.
- 21. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning, Obstet Gynecol 1995; 86 (1): 26-32.
- 22. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (6): 2344-8.
- 23. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC et al. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. N Engl J Med 1997; 337 (8): 523-8.
- 24. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from buman and animal studies. Am J Clin Nutr 2008; 88 (2): 520S-528S
- 25. Ofluoglu O, Ofluoglu D.A case report: pregnancy-induced severe osteoporosis with eight vertebral fractures. Rheumatol Int 2008; 29 (2): 197-201. Epub 2008 Jul 17.
- 26. Stumpf UC, Kurth AA, Windolf J, Fassbender WJ. Pregnancy-associated osteoporosis: an underestimated and underdiagnosed severe disease. A review of two cases in short- and long-term follow-up. Adv Med Sci 2007; 52: 94 - 7
- 27. Hellmeyer L, KЯbnert M, Ziller V et al. The use of i.v. bisphosphonate in pregnancy-associated osteoporosis-case study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007: 115 (2): 139-42.
- 28. Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL et al. Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. Lancet 1997; 350 (9072): 166-8.
- 29. Díaz S, Aravena R, Cárdenas H et al. Contraceptive efficacy of lactational amenorrhea in urban Chilean women. Contraception 1991: 43 (4): 335-52. 30. Wasalathanthri S, Tennekoon KH. Lactational amenorrhea/anovulation and some of their determinants: a comparison of well-nourished and undernourished women. Fertil Steril 2001; 76 (2): 317–25.
- 31. Speroff L, Fritz MA, 2005.
- 32. Campbell OM, Gray RH. Characteristics and determinants of postpartum ovarian function in women in the United States. Am J Obstet Gynecol 1993; 169 (1): 55-60.
- 33. Visness CM, Kennedy KI, Gross BA et al. Fertility of fully breast-feeding women in the early postpartum period. Obstet Gynecol 1997; 89 (2): 164-7.
- 34. Korver T et al. 1998, 2005. 35. Bjarnadottir RI et al. 2001.
- 36. King J. 2007.
- 37. Reinprayoon D et al. 2000.

# Главное медицинское управление УД Президента РФ ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ План мероприятий для медицинских работников на 2011 год Место проведения: Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28, ФГУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ II полугодие 2011 5 октября Генитальные инфекции и патологии шейки матки Руководитель: Профессор В.Н.Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научнополиклинического отделения ФГУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» М3иСР РФ 7 декабря Инфекционно-воспалительные заболевания половых органов у женщин Руководитель: Академик РАМН **Л.В.Адамян,** главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГОУ ВПО «Московский государственный медикостоматологический университет» Росздрава По вопросам участия обращаться по телефонам: (495)614-40-61, 614-43-63 и эл.почте: medicinet@mail.ru www.medq.ru