

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА



ГЛАДЕНКО СВІТЛАНА ЄВГЕНІЇВНА

УДК 618.17/.5-06:618.19-036.1:612.018

**РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК
ІЗ ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ
МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ**

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», завідувач відділення реабілітації репродуктивної функції жінок;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Литвак Олена Олегівна**, ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» ДУС», в. о. завідувача наукового відділу малоінвазивної хірургії;

доктор медичних наук, професор **Семенюк Людмила Миколаївна**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, завідувач відділу репродуктивної медицини та хірургії.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Стан репродуктивного здоров'я (РЗ) – невід'ємна складова здоров'я нації в цілому і має стратегічне значення для розвитку суспільства. Не дивлячись на певні позитивні зміни в охороні РЗ (створення служби планування сім'ї, зменшення кількості абортів), тенденція до погіршення стану репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку зберігається, до 50% жінок не задоволені якістю надання акушерсько-гінекологічної допомоги (Корнацька А. Г. та співавт., 2020; Гойда Н. Г. та співавт., 2018).

Кількість зареєстрованих гінекологічних захворювань (ГЗ) не зменшується, залишаються актуальними проблеми невиношування вагітності і безпліддя (Bakhtar O., 2022). Ці чинники є передумовами розвитку дисгормональних процесів в жіночій репродуктивній системі, збільшення кількості передпухлинної патології (Литвак О. О. та співавт., 2021; Bungum L. et al., 2021).

Дисгормональні захворювання молочних залоз (ДЗМЗ) діагностуються в репродуктивному віці у 30-70% осіб; на тлі гінекологічних захворювань частота патологічних процесів в молочних залозах (МЗ) зростає до 90% (Зотов О. С., 2021; Приймак С. Г. та співавт., 2020). Окремі форми доброякісних процесів містять підвищений ризик злоякісної трансформації і вимагають оперативного лікування; при кістозній мастопатії з епітеліальною проліферацією ризик розвитку раку молочної залози подвоюється (Faguy K., 2022). Більшість наявних публікацій присвячена питанням скринінгу і діагностики захворювань МЗ, що пов'язано, в першу чергу, з необхідністю організації ранньої діагностики раку МЗ, який посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності жінок (Johansson A. et al., 2021). Оперативні втручання на МЗ погіршують якість життя пацієнток, при цьому страждають, в першу чергу, показники психологічного здоров'я (Семенюк Л. М. та співавт., 2023; Lytvak O. et al. 2023).

Існування тісного патогенетичного взаємозв'язку між станом МЗ і порушеннями репродуктивного здоров'я визнається більшістю дослідників, але механізми такого взаємозв'язку залишаються неясними, результати досліджень і відношення різних авторів до інтерпретації стану МЗ при виборі методу лікування гінекологічних захворювань суперечливі. Відсутня єдина концепція диференційованого підходу до надання допомоги залежно від нозологічної форми захворювання МЗ, організаційні підходи спірні.

Отже, на підставі широкої поширеності дисгормональних захворювань МЗ у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я можна обґрунтовано вважати проблему діагностики і комплексної профілактики непухлинних захворювань молочних залоз у пацієнток репродуктивного віку досить актуальною для сучасної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок,

прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2025 рр.

Мета і завдання дослідження

Мета наукової роботи – зниження частоти дисгормональних захворювань молочних залоз та гінекологічної захворюваності у жінок репродуктивного віку на підставі вивчення нових аспектів патогенезу, розробки та впровадження диференційованих підходів до діагностики, лікування і профілактики доброякісної патології молочних залоз і порушень репродуктивного здоров'я.

Для реалізації поставленої мети були визначені такі **завдання**.

1. Провести ретро- і проспективне дослідження з метою встановлення поширеності дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок репродуктивного віку, а також оцінити стан соматичного і репродуктивного здоров'я та визначити найбільш значимі фактори ризику.

2. З'ясувати клініко-анамнестичні, ехо-структурні і морфологічні характеристики молочних залоз у жінок із різними формами дисгормональних захворювань, а також їх вікові особливості.

3. Дослідити характер менструальної функції, стан гормонального гомеостазу пацієнок репродуктивного віку з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушеннями репродуктивного здоров'я.

4. Оцінити вміст факторів росту в сироватці крові жінок з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушеннями репродуктивного здоров'я.

5. Визначити кількісні показники експресії рецепторів до стероїдних гормонів і пролактину, клітинних маркерів апоптозу і проліферації в тканині молочної залози пацієнок із дисплазією молочних залоз, а також їх взаємозв'язок з показниками гормонального гомеостазу.

6. На підставі аналізу взаємозв'язку клінічних, анамнестичних, гормональних, морфологічних, імуногістохімічних показників розширити і доповнити уявлення про основні ланки патогенезу дисгормональних захворювань молочних залоз на тлі порушень репродуктивного здоров'я.

7. Виділити інформативні і доступні маркери гормональних порушень при дисгормональних захворюваннях молочних залоз на тлі порушень репродуктивного здоров'я.

8. Розробити й упровадити в практику систему організаційних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів диспансеризації, медичної реабілітації і профілактики дисгормональних захворювань молочних залоз у пацієнок з порушеннями репродуктивного здоров'я, а також оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження: дисгормональні захворювання молочних залоз, гінекологічна патологія.

Предмет дослідження: функціональний стан репродуктивної системи та молочних залоз в жінок репродуктивного віку.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, ультразвукові, рентгенологічні, морфологічні, радіологічні та імуноферментні, імуноцитохімічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна. Науково обґрунтовані та доповнені нові патогенетичні механізми розвитку дисгормональних захворювань молочних залоз на тлі порушень репродуктивного здоров'я на підставі комплексного вивчення ряду характеристик, включаючи анамнестичні, клінічні, ехо-структурні, гормональні (тиреоїдного статусу, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи), показники факторів росту, морфологічні та імуногістохімічні (рівень експресії рецепторів до пролактину, андрогенів, естрогену і прогестерону, маркерів апоптозу і проліферації в тканині молочної залози), кореляційні взаємозв'язки даних показників і їх вікові особливості у жінок з різними нозологічними формами патології молочних залоз та гінекологічних захворювань.

Вперше продемонстровано погіршення клінічного стану молочних залоз без лікування в динаміці і перехід однієї нозологічної форми в іншу, більш виражену, що дало підстави для припущення про спільність патогенезу різних нозологічних форм дисгормональних захворювань молочних залоз.

Вперше на підставі даних, отриманих при вивченні стану і функції щитоподібної залози у пацієнток репродуктивного віку з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушеннями репродуктивного здоров'я, доведена необхідність і доцільність проведення цілеспрямованого скринінгового обстеження функціонального стану щитоподібної залози. Виділені доступні й інформативні діагностичні маркери, які були включені в алгоритми і рекомендації щодо ведення пацієнток репродуктивного віку з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушеннями репродуктивного здоров'я, на підставі вивчення кореляційних взаємозв'язків показників гомеостазу.

Вперше показана роль підвищення факторів росту (трансформуючого $\beta 1$ та інсуліноподібного 1 типу) і рівня пролактину, близького до верхнього значенню межі норми (його інтерферентного значення 16-30 нг/мл) в розвитку максимальної проліферативної активності в епітелії молочних залоз (визначуваній за рівнем експресії маркера проліферації Ki-67) на підставі кореляційного аналізу між даними показниками.

На підставі отриманих даних розроблена і упроваджена в практику науково обґрунтована система диспансеризації, обстеження, лікування, медичної реабілітації і комплексної профілактики дисгормональних захворювань молочних залоз у пацієнток із порушеннями репродуктивного здоров'я, практичне вживання якої дозволило знизити частоту дисгормональних захворювань молочних залоз і гінекологічних захворювань в жінок репродуктивного віку.

Практична значущість роботи. Для практичного акушерства і гінекології виділені найбільш значимі чинники ризику розвитку дисгормональних захворювань молочних залоз, позначені алгоритми і маркери оцінки стану молочних залоз і гормонального гомеостазу у пацієнток репродуктивного віку з порушеннями репродуктивного здоров'я.

Розроблена система діагностики, диспансеризації, лікування, медичної реабілітації і комплексної профілактики дисгормональних захворювань молочних залоз у пацієнток з порушеннями репродуктивного здоров'я.

Застосування розробленого комплексу організаційних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити рівень дисгормональних захворювань молочних залоз на 38,0%, у 12,5 рази зменшити частоту випадків погіршення стану молочних залоз, у тому числі перехід у вузлову і проліферативну форми, частоту оперативних втручань на молочних залозах на 17,0%, а також рівень гінекологічних захворювань пацієнок на 29,0%, частку пацієнок з генітальною патологією на 23,0% при диспансерному спостереженні протягом 24 місяців.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження використовуються в практичній роботі КНП «Київський пологовий будинок № 1» та КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Сумської міської ради, у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми репродуктивного здоров'я у жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Розроблена система діагностики, диспансеризації, лікування, медичної реабілітації і комплексної профілактики дисгормональних захворювань молочних залоз у пацієнок з порушеннями репродуктивного здоров'я. На I етапі з метою вивчення епідеміології захворювань молочних залоз, частоти поєднання ДЗМЗ з різними порушеннями репродуктивного здоров'я виконаний ретроспективний аналіз медичної документації 4 000 невагітних жінок репродуктивного віку, з них пацієнтки гінекологічного стаціонару склали переважну більшість – 80,0% (3 200 жінок), тоді як з метою профілактичного обстеження звернулись 20,0% (800 жінок). На II етапі проведено проспективний статистичний аналіз клініко-анамнестичних показників стану репродуктивного і соматичного здоров'я 1000 пацієнок репродуктивного віку з різними нозологічними варіантами дисгормональних захворювань молочних залоз з метою визначення чинників ризику, поглиблене лабораторне обстеження для уточнення і доповнення патогенезу ДЗМЗ і наукового обґрунтування принципів диспансеризації, лікування і профілактики дисгормональних захворювань молочних залоз. На III етапі розроблено і впроваджено комплекс організаційних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнок репродуктивного віку з ДЗМЗ на тлі порушень репродуктивного здоров'я. На IV етапі проведено оцінку ефективності застосування розробленого комплексу організаційних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнок репродуктивного віку з дисгормональними захворюваннями молочних залоз на тлі порушень репродуктивного здоров'я.

Дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні, морфологічні та статистичні методи.

Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено отримані результати в опублікованих роботах.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичних семінарах у форматі телемости «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ – Черкаси – Кропивницький – Чернігів; 12 вересня 2019 року, Київ – Одеса – Миколаїв – Херсон), науково-практичних семінарах у форматі телемости «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ – Дніпро – Кривий Ріг – Запоріжжя; 12 березня 2020 року, Київ – Тернопіль – Хмельницький; 17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ – Чернівці – Ужгород), науково-практичних фахових школах-семінарах з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро – Запоріжжя; 22 квітня 2021 року, Київ – Вінниця – Житомир). Дисертаційну роботу апробовано на спільному засіданні кафедр акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика .

Публікації. За темою дисертації опубліковано 29 робіт, з яких 22 статті в провідних наукових фахових журналах та збірниках, рекомендованих МОН України, з них 3 статті у виданнях, індексованих у базі даних Scopus, 7 тез доповідей на науково-практичних конференціях, симпозіумах та семінарах.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 276 сторінках друкованого тексту (список використаних джерел розташований на окремих 29 сторінках), складається з анотації, вступу, аналізу сучасних аспектів репродуктивного здоров'я жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз, розділу матеріалу і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 277 джерел; з них 144 – кирилицею і 133 – латиною. Робота ілюстрована 60 таблицями та 3 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань була розроблена програма дослідження, яка включала чотири етапи.

На I етапі з метою вивчення стану МЗ, поширеності, структури захворювань МЗ, і частоти поєднання ДЗМЗ з різними порушеннями РЗ виконаний ретроспективний аналіз медичної документації 4 000 невагітних жінок репродуктивного віку, з них гінекологічні пацієнтки стаціонару склали переважну більшість – 80,0% (3 200 жінок), тоді як для профілактичного обстеження звернулись 20,0% (800 жінок). ДЗМЗ були виявлені у 2 500 (62,5%) жінок, при цьому серед гінекологічних пацієнток – в 72,0% (2 300 випадків), серед тих, що звернулися з метою профілактичного огляду – у 21,0% (170 пацієнток) випадків.

На II етапі дослідження для подальшого проспективного обстеження з 2 400 жінок репродуктивного віку з ДЗМЗ було відібрано 1000, що відповідали критеріям включення/виключення. Контрольну групу склали 100 умовно здорових жінок репродуктивного віку без ДЗМЗ. Метою другого етапу було вивчити і проаналізувати особливості анамнезу, частоту і структуру порушень РЗ у пацієнток репродуктивного

віку з різними нозологічними варіантами ДЗМЗ, виділити найбільш значимі чинники ризику розвитку мастодинії, галактореї, дифузної дисплазії МЗ і кістозної мастопатії з епітеліальною проліферацією. На цьому ж етапі виконано детальне вивчення клініко-анамнестичних і морфологічних характеристик МЗ, проведено поглиблене лабораторне обстеження для уточнення і доповнення патогенезу ДЗМЗ і наукового обґрунтування принципів диспансеризації, лікування і профілактики ДЗМЗ на тлі порушень РЗ.

При відборі пацієток для даного етапу дослідження ми керувалися наступними критеріями: включення в дослідження – вік 18-45 років, наявність ДЗМЗ, інформована згода жінки; виключення – злоякісні новоутворення будь-якої локалізації в даний час або в анамнезі; наявність атипії в морфологічних препаратах; хірургічна, рання і передчасна менопауза; патологічні зміни гіпофіза за даними МРТ; ятрогенна (медикаментозна) гіперпролактинемія; вагітність, лактація; використання гормональної або внутрішньоматкової контрацепції в даний час (мінімальний інтервал після відміни для включення в дослідження становив 3 місяці); наявність важкої (інвалідизуючої) соматичної патології.

Потім 1000 жінок з ДЗМЗ за нозологічною ознакою було розділено на наступні групи: група 1 – 100 пацієток з мастодинією (шифр по МКХ-10 N64.4); група 2 – 100 пацієток із галактореєю (шифр по МКХ-10 N64.3); група 3 – 700 пацієток з дифузною дисплазією (шифр по МКХ-10 N60); група 4 – 100 пацієток з діагнозом кістозна мастопатія з епітеліальною проліферацією (шифр по МКХ-10 N60.3).

На даному етапі були вивчені дані анамнезу і результатів обстеження, проведений аналіз клініко-анамнестичних характеристик стану РЗ і МЗ пацієток порівнюваних груп. З метою оцінки значущості окремих чинників ризику методом регресійного аналізу вивчено ступінь впливу 64 чинників і виділено найбільш значимі у формуванні різних нозологічних варіантів ДЗМЗ порушення РЗ та інші чинники ризику. Проведено поглиблене обстеження пацієток даних груп і аналіз клініко-лабораторних показників стану органів репродуктивної системи, зокрема МЗ, а також стану і функції щитоподібної залози (ЩЗ), гормонального гомеостазу, рецепторного статусу, імуногістохімії (ІГХ) маркерів апоптозу і проліферації, показників чинників зростання з метою розширення й уточнення уявлень про патогенез ДЗМЗ на тлі порушень РЗ, пошуку доступних інформативних маркерів таких порушень і наукового обґрунтування принципів диспансеризації, лікування і профілактики ДЗМЗ.

На III етапі на підставі отриманих в попередній частині дослідження даних була розроблена і впроваджена патогенетично обґрунтована система диспансеризації і медичної реабілітації пацієток репродуктивного віку з ДЗМЗ на тлі порушень РЗ.

На IV етапі проведена математична обробка результатів впровадження розробленої системи диспансеризації і медичної реабілітації пацієток з ДЗМЗ на тлі порушень РЗ. Для цього кожному групі шляхом випадкового розподілу було рандомізовано на підгрупи. У підгрупах А кожної групи проводили спостереження, обстеження і лікування відповідно до розроблених алгоритмів, в підгрупах В – відповідно до існуючих протоколів. Проаналізована і визначена ефективність даної системи і доцільність широкого впровадження в установах охорони здоров'я.

Усі пацієнтки II-IV етапів проспективного дослідження були детально поінформовані про мету і методи дослідження, що виконуються в ході дослідження діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, і надали добровільну письмову згоду на участь в ньому.

У роботі використовувалися наступні методи дослідження.

Клініко-анамнестичні методи. За допомогою детального збору скарг, індивідуального (репродуктивного, лактаційного, гінекологічного, соматичного, соціального) і родинного анамнезу, аналізу амбулаторних карт, історій хвороби, виписок з протоколів оперативних втручань проаналізовані наступні показники: вік; детальний аналіз скарг; клініко-морфологічні особливості й основні симптоми ДЗМЗ, тривалість захворювання; сімейний стан і особливості статевого життя; становлення і характеристика менструальної функції; детальний акушерський анамнез; показники грудного вигодування (ГВ); гінекологічні захворювання; шкідливі звички; наявність соматичних та ендокринних захворювань; наявність пухлинних та ендокринних захворювань в родинному анамнезі.

Загальноклінічне обстеження: загальний огляд, термометрія, гемодинамічні показники (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск), визначення антропометричних даних – зріст, маса, обчислення індексу маси тіла. За показаннями проводили консультацію терапевта, ендокринолога, невролога, офтальмолога. Виконували також загальноклінічний аналіз крові і сечі.

Ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ проводили з використанням лінійного датчика (частота 10 МГц) на апараті «Versana Essential» (КНР). Вимір долей ЩЗ проводили в трьох вимірах при подовжньому і поперечному скануванні. Об'єм органу розраховували за формулою J. Vgunn, розміри оцінювали відповідно до вікової норми (Бабкіна Т. М., 2017).

Стан репродуктивного здоров'я оцінювався комплексно за даними збору анамнезу і клініко-лабораторного обстеження. Зростання волосся оцінювали на 11 ділянках тіла в балах за шкалою Феррімана–Галвея (Тронько М., 2020).

Аналіз безпліддя проводили по наступних параметрах: первинне або вторинне, жіноче або чоловіче, причини.

Пацієнтки протягом трьох-чотирьох послідовних менструальних циклів вимірювали базальну температуру з обов'язковим графічним зображенням. Оцінювали різницю температур першої і другої фази циклу, інтенсивність підйому температури після преовуляторного спаду і тривалість підвищення температури.

Усім жінкам виконували *гінекологічне обстеження:* огляд в дзеркалах, забір мазків з шийки матки для цитологічного дослідження, вагінальний секрет для бактеріоскопії, бімануальне дослідження, додаткове обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом – за показаннями, кольпоскопія за показаннями (Маркін Л. Б. та співавт., 2017). При підозрі на гіперплазію або поліпи ендометрія пацієнтки отримували направлення на гістероскопію, діагноз верифікувався гістологічно.

УЗД органів малого таза виконували на апараті «Versana Essential» (КНР) для системного ультразвукового сканування з абдомінальними конвексними датчиками

з частотою 3,5 і 5,0 МГц, а також трансвагінальним датчиком частотою 7,5 МГц з функцією кольорового доплерівського кватрирування й імпульсивної доплерометрії.

Характер менструальної функції оцінювали за класифікацією FIGO classification system (PALM-COEIN). Нормальним вважали цикл тривалістю 24-38 днів, з тривалістю менструальної кровотечі 4,5-8,0 днів. Аномальною вважали кровотечу з порушенням регулярності, об'єму (крововтрата більше 80 мл) або частоти впродовж більш ніж трьох циклів з останніх шести місяців. Об'єм менструальної крововтрати оцінювали за допомогою методу візуальної оцінки, запропонованого J. Thompson. Пацієнтки самостійно підраховували кількість використаних прокладок і тампонів, ступінь їх намокання оцінювали в балах – 1, 5 і 20 для прокладок, 1, 5 і 10 для тампонів. Кількість балів 185 і вище вважали показником меноррагії. Обстеження жінок з аномальними матковими кровотечами (АМК) і встановленням причин проводили відповідно до загальноприйнятого алгоритму (Корнацька А. Г. та співавт., 2020). Діагноз передменструального синдрому встановлювали за наявності не менше трьох симптомів, мінімум один з них – значної вираженості, за умови їх циклічності.

Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) визначали по наступних критеріях: визначення різниці базальної температури (різниця між найнижчим значенням в I фазу і найвищим в II фазу менструального циклу (МЦ) менше 0,4 °С); рівень прогестерону (Пг) в II фазу МЦ в сироватці крові менше 28 нмоль/л; визначення різниці рівня Пг в I і II фазу циклу (менш ніж в 7 разів), гіполютеїновий тип мазка за даними гормональної кольпоцитології (високий каріопікнотичний індекс при зниженні еозинофільного індексу); тривалість підйому базальної температури менше 11 днів (Семенюк Л. М. та співавт., 2022).

Особливості ГВ оцінювали за загальною тривалістю, частотою виникнення порушень (гіпогалакції, лактостазу, маститу, попередження/гальмування лактації), частотою порушень режиму ГВ (використання сосок і пустушок, годування зцідженим молоком тощо).

За показаннями (гіперпролактинемія) виконували магнітно-резонансну томографію (МРТ) голови з метою виключення органічного ушкодження гіпофіза (Маркін Л. Б. та співавт., 2017).

Стан молочних залоз оцінювали на підставі клінічного (огляд, пальпація), ультразвукового, рентгенологічного, цитологічного, гістологічного, імуноцитохімічного (ІЦХ) і ІГХ методів (Задорожна Т. Д., 2016; Катеренчук І. П., 2020). Для об'єктивізації оцінки мастодії і хворобливого нагрубаня МЗ використовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ), де 0 балів – відсутність болю, 10 балів – дуже сильний, нестерпимий біль (Приймак С. Г. та співавт., 2020). Також оцінювали тривалість болю (кількість днів) протягом МЦ і його циклічність відповідно до днів МЦ.

З метою об'єктивної оцінки ступеня вираженості дисплазії МЗ (ДМЗ) за даними огляду і пальпації використовували загальноприйнятну шкалу, де 0 балів – відсутність патологічного процесу в МЗ, 1-2 бали – легкий ступінь ДМЗ, 3-4 бали – середній ступінь, 5-6 балів – виражена ДМЗ, причому 6 балів відповідає вузловій формі (Приймак С. Г. та співавт., 2020).

У разі наявності виділень з сосків виконували цитологічне дослідження (ЦД). При кістозній формі виконували біопсію, матеріал (кістозна рідина) використовували для ЦД і ПХ дослідження. При вузловій формі дисплазії під місцевою інфільтраційною анестезією виконували штанц (трепан) біопсію, матеріал (тканина МЗ) використовувався для гістологічного ПХ дослідження (Задорожна Т. Д., 2016). Крім того, тканину МЗ, отриману інтраопераційно під час видалення вузлових доброякісних процесів або різних видів мамопластики, також досліджували даними методами. При виконанні мамопластики або оперативного втручання з приводу фіброаденоми МЗ з відома пацієнок брали тканину з сусідніх з пухлиною незмінених ділянок, а при операціях з приводу вузлової форми дисплазії використовували безпосередньо видалені ділянки тканини МЗ.

УЗД МЗ виконували на апараті «Versana Essential» (КНР) з використанням сірої шкали і лінійного датчика з частотою 10 МГц відповідно до загальноприйнятої методики в реальному масштабі часу з 7 по 14 день МЦ. Пацієнткам старше 35 років або в молодому віці за індивідуальними показаннями виконували рентгенмамографію на апараті «LiLium» (Італія). Дослідження кожної МЗ проводили мінімум в двох стандартних проекціях (прямій і косій). Оцінку мамограм проводили за загальноприйнятою класифікацією BIRADS (Козуб М. М. та співавт., 2017).

Гормональне дослідження включало визначення фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), антимюллерова гормону (АМГ), соматотропного гормону (СТГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (Е), прогестерону (Пр), загального і вільного тестостерону (Т, Твіль.), дегідроепіандростерона сульфату (ДГЕА-с), кортизолу (К), тиреотропного гормону (ТТГ), загальної і вільної фракції тироксину (Т₄, Т₄віль.) і трийодтироніну (Т₃, Т₃віль.), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО); антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) радіологічним та імуноферментним методом з використанням стандартних наборів фірм «Instar» (США), «Amerham» (Великобританія), «Sea Ice Sorin» (Франція). Кров для дослідження брали з ліктьової вени о 8-9-й годині ранку натщесерце. Визначення вмісту гормонів в сироватці крові виконували строго за інструкцією фірми-виробника реактивів для кожного гормону окремо.

При гіперпролактинемії з метою виключення макропролактинемії виконували дослідження макропролактину (МПРЛ, пролактин-IgG комплексу) з використанням електрохемілюмінесцентного аналізу з преципітацією поліетиленглюколем (ПЕГ-6000) на аналізаторі «Elecsis 2010 і 1010» системи «Modular Analytics E170» (Roche Diagnostics GMBH, Німеччина), код методики КС-132/5. Методика представляє якісне, а не кількісне, визначення МПРЛ. Кількість МПРЛ визначали шляхом розрахунку співвідношення концентрації ПРЛ в першій пробі і після ПЕГ-преципітації – 100%. Результат оцінювали таким чином: негативний – мономірний ПРЛ > 60%; межовий – мономірний ПРЛ 40-60%, приблизно в рівних частинах з МПРЛ; позитивний – мономірний ПРЛ < 40%, переважає МПРЛ (Катеренчук І. П., 2020).

Імуногістохімічним методом визначали наступні морфометричні показники: експресію рецепторів до естрогену (ER), прогестерону (PR), пролактину (PRL-R), а

також експресію деяких маркерів апоптозу і проліферації в тканині МЗ: p53, bcl-2, Ki-67. Визначали як відсоток позитивних клітин (LI – label index або індекс фарбування), так і інтенсивність фарбування при ІГХ дослідженні (SI, або оптичний індекс, в балах, де 0 балів – відсутність фарбування, 1 бал – слабка інтенсивність фарбування, 2 бали – помірна інтенсивність, 3 бали – висока інтенсивність фарбування).

Узятий матеріал поміщали в транспортний контейнер, що містить фіксатор AZF (10% розчин нейтрального забуференого формаліну з додаванням солей цинку), в якому він знаходився протягом 16 годин при температурі 50 °С. Після перенесення тканини в спеціалізовані касети матеріал промивали в двох змінах етилового 96° спирту. Матеріал, поміщений в гістокасети, проводили в мікрохвильовому процесорі «Histos 5» (Milestone, Італія), потім заливали у високоочищений парафін з полімерними домішками (Richard-Allan Scientific, США). З парафінових блоків на ротаційному мікромомі «Shandon Finesse 325» (Великобританія) робили зрізи тканини товщиною 4 мкм, які забарвлювали по стандартних методиках гематоксиліном і еозином, укладали в покривне середовище «Eukitt» (Німеччина). Для подальшого ІГХ дослідження частину парафінових зрізів поміщали на покриті адгезивом стекла «Super Frost Plus» (Menzel, Німеччина). Дослідження проводили на депарафінованих і регідратированих зрізах. Для відновлення антигенності зрізи піддавали тепловій обробці в буфері «DAKO FLEX TRS high pH» (Данія) шляхом витримки протягом 20 хвилин при 98 °С у мікрохвильовому гістопроесорі «KOS» (Milestone, Італія). Для зменшення неспецифічного фарбування зрізи обробляли протеїновим і пероксидазним блокуючими агентами, що входять до складу системи візуалізації «DAKO FLEX+». Після цього на зрізи наносили немічені первинні антитіла. Використовували моноклональні мишачі антитіла до естроген-рецептора (клон 6F11/2, Leica, Великобританія), прогестерон-рецептора (клон PGR 312/2, Leica), андроген-рецептора (клон AR441, Diagnostic Biosystems, США), пролактин-рецептора (клон B6.2, LabVision, США), p53 (клон DO-7, DAKO), bcl-2 (клон 124, DAKO), Ki-67 (клон MIB-1, DAKO). Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою системи детекції «DAKO FLEX+». Як субстрат для пероксидази хрину використовували DAB+ (DAKO). Для візуалізації гістологічної структури досліджуваної тканини препарати дофарбовували гематоксиліном Майєру (Kalkteck, Італія). Після дегідратації і прояснення в замінику ксилолу K-Clear (Kalkteck), забарвлені зрізи укладали в покривне середовище Eukitt (Німеччина). На кожному склі, окрім зрізу пацієнта, поміщали зріз контрольної тканини, який забарвлювали так само, як і зразок пацієнта.

Мікроскопію препаратів і морфометричні дослідження проводили на мікроскопі «Olympus AX70 Provis» (Olympus, Японія) за допомогою програми аналізу зображення «Analysis 3.2 Pro» (Soft Imaging, Німеччина) згідно рекомендаціям виробника програмного забезпечення.

Робили підрахунок позитивно і негативно забарвлених клітин в трьох полях зору і розраховували відсоток позитивних клітин (LI). Розрахунок вироблявся не менше ніж на 500 клітинах. Експресію рецепторів до Е і Пг виробляли як в залізистих клітинах, так і в прилеглий стромі, всі останні параметри – лише в залізистих клітинах.

ЩХ дослідження виконували методом імуноферментного аналізу (ІФА) за наступною методикою: шляхом центрифугування отримували осад з вмісту кіст МЗ. З осаду центрифугата готували цитологічні препарати для ЩХ дослідження фарбування на спеціальному склі з адгезивом (Superfrost plus, ДАКО). Після фіксації і промивання проводилася інкубація з первинними антитілами до рецепторів естрогену (ER), прогестерону (PR), андрогенів (AR), індексу проліферативної активності клітин (Ki-67), гена мутанта – супресора пухлинного зростання (p53). При мікроскопії стекол і виявленні ER, PR, AR, p53 і Ki-67 враховували виключно ядерне фарбування.

Ступінь вираженості цитологічної імуноферментної реакції при визначенні всіх гормональних рецепторів, Ki-67, p53 класифікували на групи відповідно до стандартної методики (Задорожна Т. Д., 2016). Так, при визначенні рецепторів при фарбуванні менше 1% ядер – реакція негативна, від 1 до 30% забарвлених ядер – слабо позитивна, 31-60% – помірно позитивна, 61-100% – виражено позитивна. При визначенні Ki-67 фарбування: 14% – низька проліферативна активність, 15% – висока проліферативна активність. При визначенні p53 фарбування: 10% клітин – реакція негативна, більше 10% – позитивна.

Слід зазначити, що в доступній літературі практично відсутні дані ЩХ досліджень для доброякісних процесів в МЗ, тому нами були використані стандартні для РМЗ критерії.

Фактори росту визначали за допомогою імуноферментного аналізатора «ELISA» на спектрофотометрі «Рідер PR 2100» (Sanofi Diagnostics Pasteur, Франція) з використанням реактивів фірми «ДАКО». Досліджували інсуліноподібні фактори росту першого і другого типу (ІПФР-1, ІПФР-2), трансформуючий фактор росту – першого і другого типу (ТФР-1, ТФР-2). Для ІПФР-1 референтні значення норми, відповідно до інструкції, склали 40-280 нг/мл. Для ТФР-1 референтні значення норми, відповідно до інструкції, склали 20360-70940 пг/мл, межі кордонів нормальних показників останніх чинників зростання не визначені (Левенець С. О. та співавт., 2019).

Визначення концентрації йоду в сечі виконували церій-арсенітовим методом з використанням мікропланшетного фотометра «Anthos 2020», в діапазоні концентрацій 20-400 мкг/л. Відносна погрішність виміру становила 5-13%. Нормальний рівень йодурії відзначали в діапазоні 100-300 мкг/л. При йодурії нижче 100 мкг/л діагностували йододефіцит (Катеренчук І. П., 2020). Ступінь йодного дефіциту визначали таким чином: норма – 100- 300 мкг/л; легкий ступінь (помірний йододефіцит) – 99-50 мкг/л; середній ступінь (виражений йододефіцит) – 49-20 мкг/л; важкий ступінь йододефіциту – нижче 20 мкг/л.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували на персональному комп'ютері методами варіаційної статистики, рангової кореляції з використанням стандартного пакету прикладних програм JMP, табличного редактора Excel і платформи баз даних Acces для Windows. Кожну пацієнтку обстежували, в середньому, по 67 показникам. Частина параметрів мала кількісне вираження (дані лабораторних досліджень й інші числові характеристики), частина – якісне (ряд клінічних ознак), частина – ранжируване (ступінь вираженості).

Аналітичну статистику проводили вибірковим методом для оцінки параметрів інтегральної сукупності за даними вибірки, а також методами кореляційного і дисперсійного аналізу.

При статистичній обробці розраховували середнє, мінімальне і максимальне значення в групі, розмір коливань середньоквадратичних відхилень, стандартну помилку і коефіцієнт варіації. Для оцінки достовірності отриманих результатів і різниці при порівнянні середніх величин використовували коефіцієнт «t» Стюдента–Фішера. Достовірність різниці параметрів у вибірках вказувала, що основний висновок дослідження про розбіжність параметрів порівнюваних груп може бути узагальнено й перенесено відповідні генеральні сукупності. Всі кількісні показники були протестовані на нормальність розподілу з використанням критерію Шапіро–Уїлки і побудовою гістограм. Кількісні результати наведені в тексті у вигляді середніх математичних значень і їх стандартної помилки (Мінцер О. П., 2019).

Крім того, при аналізі клініко-анамнестичних даних методом найменших квадратів проводили парний лінійний логістичний регресійний аналіз. Рівняння регресії доповнювали показником сили зв'язку – лінійним коефіцієнтом кореляції. Для оцінки якості підбору лінійної функції розраховували квадрат лінійного коефіцієнта кореляції (коефіцієнт детермінації), статистичний сенс якого полягає в демонстрації того, яка частка залежної змінної пояснюється побудованою функцією регресії. Для розрахунку якості моделі з відносних відхилень по кожному спостереженню визначали середню помилку апроксимації (Мінцер О. П., 2019).

Результати досліджень та їх обговорення

Відсутність системи диспансеризації та єдиних поглядів на тактику ведення жінок з непухлинними ушкодженнями МЗ на тлі порушень РЗ, недооцінка важливості обстеження молочних залоз, анамнестичних даних призводять до зниження якості та ефективності лікування. Порушення репродуктивного здоров'я, у свою чергу, сприяють подальшому розвитку патологічних змін в МЗ. Отже, формується патологічне «замкнуте коло». Виходячи зі всього, метою нашої роботи стало створення комплексної системи надання медичної допомоги, що включає організаційні заходи, диференційовані діагностичні і лікувально-профілактичні алгоритми жінкам з непухлинними захворюваннями МЗ і порушеннями РЗ на підставі виявлених патогенетичних механізмів для зниження частоти даних порушень і ризику їх розвитку.

Ретроспективний аналіз особливостей скарг жінок репродуктивного віку з ДЗМЗ, тривалість захворювання, родинного, соматичного, лактаційного, гінекологічного анамнезу продемонстрував наявність тісного взаємозв'язку між станом МЗ, РЗ і анамнезом. Такий взаємозв'язок може бути різної сили, є багатоплановим і неоднозначним. Проведений нами аналіз показав, що будь-які порушення РЗ є чинниками, що призводять до розвитку таких ДЗМЗ як мастодинія, галакторея і дисплазія МЗ, зокрема, кістозно-проліферативної форми.

Продемонстрована і доведена вирішальна роль двох чинників: короткочасного (менше 6 місяців) ГВ, і втрати бажаної вагітності в першому триместрі як провідних чинників ризику розвитку в подальшому ДЗМЗ у жінок репродуктивного віку. Серед

пацієнок із ДЗМЗ в анамнезі в 2,5 рази частіше ніж в контрольній групі мали місце репродуктивні втрати ($p < 0,05$).

Нами був проведений аналіз окремо для різних клініко-морфологічних форм ДЗМЗ, що дозволило виявити існування певних відмінностей в чинниках ризику розвитку мастодинії, галактореї і дисплазії МЗ. Порушення лактації і наявність в анамнезі репродуктивних втрат (РВ), в першу чергу, в першому триместрі, були загальними для всіх нозологічних форм ДЗМЗ.

В той же час, для ДМЗ істотніше значення, порівняно з іншими формами ДЗМЗ, мали наявність супутніх захворювань ЩЗ, аутоімунних і алергічних захворювань, аборти в анамнезі, гінекологічні захворювання, зокрема, запальні і гіперпроліферативні, а також наявність декількох гінекологічних захворювань у однієї пацієнтки одночасно. Крім того, загальним для дисплазії МЗ і мастодинії чинником виявилися нерегулярні менструації, загальним чинником для дисплазії МЗ і галактореї було раннє менархе (до 12 років).

На підставі відмінностей в чинниках, які призводять до розвитку різних нозологічних форм ДЗМЗ, ми вважаємо, що патологічний вплив на стан МЗ таких чинників, як запальні і гіперпроліферативні гінекологічні захворювання, аборти в анамнезі, наявність захворювань ЩЗ, аутоімунних і алергічних захворювань, є суттєвим і призводить до розвитку не лише функціональних, але й структурних і морфологічних змін у вигляді дисплазії МЗ. Тоді як такі чинники, як відсутність постійних шлюбних і статевих стосунків, наявність зл�якісних новоутворень в родинному анамнезі, гормональні порушення функціонального характеру є причинами тривалого і постійного стресу, що з часом призводить до більш стійких гормональних порушень і, як наслідок – до розвитку ДЗМЗ і порушень репродуктивного здоров'я.

У проспективному дослідженні нами вперше був виконаний порівняльний аналіз значущості чинників ризику з використанням методу логістичної регресії для всіх нозологічних форм ДЗМЗ і всіх вікових груп. Негативний вплив встановлений для 37 чинників, захисний – для трьох: тривале (більше 12 місяців) ГВ, пізніший вік менархе, встановлення регулярного МЦ протягом року. Виявлено, що найбільш негативне значення в розвитку всіх форм ДЗМЗ у всіх вікових підгрупах мали порушення лактації, коротка тривалість лактації, супутні гінекологічні захворювання, наявність РВ в анамнезі, особливо до перших пологів, патологічні зміни ЩЗ.

У проспективній частині дослідження також виявлені відмінності по чинниках ризику різних клініко-морфологічних форм ДЗМЗ. Доведено негативний вплив на розвиток дисплазії МЗ великої кількості чинників: перш за все, це РВ, короткочасна лактація, порушення лактації і режиму ГВ, безпліддя, захворювання ЩЗ, ГЗ і куріння. Для мастодинії і галактореї найбільш характерним є вплив репродуктивних втрат, короткочасної лактації, лікування безпліддя з використанням методів ДРТ, куріння. Крім того, для галактореї також доведений негативний вплив гіперпролактинемії (ГПРЛ) і захворювань ЩЗ. Для кістозної форми мають значення всі перелічені вище чинники, але вплив РВ і патології ЩЗ виявляється вже в ранньому репродуктивному віці, а вплив гінекологічних захворювань більш виражений.

Проведений нами додатковий аналіз вікових особливостей чинників негативного впливу виявив, що для раннього репродуктивного періоду властивий найбільший вплив РВ, запальних захворювань, порушень режиму ГВ, куріння, короткочасної лактації, ГПРЛ.

Для активного репродуктивного віку найбільший негативний вплив відмічений також для РВ і короткочасної лактації, безпліддя, захворювань ШЗ, штучного переривання вагітності і куріння.

Слід сказати, що ми не виявили істотних відмінностей в чинниках ризику між віковими підгрупами раннього і активного репродуктивного віку: найбільш значимі чинники ризику (репродуктивних втрат, порушення тривалості і режиму грудного вигодовування, куріння) збігаються. Для жінок активного репродуктивного віку додатково доведений достовірно значимий вплив для безпліддя і захворювань ШЗ.

Особливістю результатів регресійного аналізу для жінок із ДЗМЗ пізнього репродуктивного віку є більш значимий, в порівнянні з попередніми віковими підгрупами, вплив ряду гінекологічних захворювань і штучного абортів в анамнезі, хоча негативний вплив чинників, які мають значення для молодших жінок, також властивий.

Аналіз вікових особливостей в групах дозволив нам зробити наступні висновки відносно патогенезу розвитку ДЗМЗ на тлі порушень репродуктивного здоров'я і хронології появи клінічних проявів гормональних порушень, що реалізуються у вигляді симптомів як з боку МЗ, так і з боку органів малого таза, зокрема ПМЦ:

- оскільки матка, яєчники і МЗ є органами-мішенями одних і тих самих системних впливів, наприклад, гормональних, розвиток ряду гінекологічних захворювань і ДЗМЗ має загальний патогенез, а клінічна маніфестація може бути надзвичайно різною, широко варіювати від індивідуума до індивідуума, і часто молочні залози є першим органом, що «заявляє» у вигляді клінічної симптоматики про наявність таких порушень, причому ще тоді, коли вони носять функціональний характер. З роками ж дані порушення посилюються, зміни стають глибшими і вже виявляються на морфологічному рівні як в МЗ, так і в матці та яєчниках;

- втрата бажаної вагітності, як і штучні аборти, негативно впливає на стан здоров'я жінки, яке може виявлятися не лише у вигляді безпосередніх ускладнень, але і у вигляді дисгормональних порушень як в не дуже віддалений період (протягом перших місяців або років після переривання вагітності), але й через багато років.

Аналіз хронологічних характеристик і динамічної оцінки стану МЗ за даними медичної документації дозволив зробити наступний висновок: мастодія, галакторея, дисплазія МЗ і кістозна форма мастопатії з проліферацією епітелію, будучи різними клінічними формами ДЗМЗ, мають загальні патогенетичні механізми. Мастодія і галакторея, які спочатку виявляються як ізольовані симптоми, по суті, є ранніми, легшими і функціональними проявами гормональних порушень в організмі жінки. З часом, без лікування, в більшості випадків відбувається подальший розвиток патоморфологічних змін в тканинах МЗ, що виявляється вже розгорнутою клінічною картиною ДМЗ.

Дане дослідження підтвердило істотну роль патологічних змін ЩЗ в розвитку ДЗМЗ. Доведена й обґрунтована необхідність проведення обстеження стану і функції ЩЗ як скринінг для цієї категорії пацієток. У групах пацієток із ДЗМЗ після проведення цілеспрямованого скринінгу доля патології ЩЗ виявилася надзвичайно високою – 72,0%, що істотно перевершує (у 5 разів) показник контрольної групи ($p < 0,001$). Проведення поглибленого обстеження у пацієток із ДЗМЗ збільшило даний показник в 3,8 рази у порівнянні з даними, отриманими лише при зборі анамнезу ($p < 0,05$). Ми також спостерігали збільшення частоти патології щитоподібної залози з віком.

При аналізі гормональних показників виявлено, що для пацієток із ДЗМЗ характерний широкий спектр різних порушень гонадотропної функції гіпофіза і регуляторних зв'язків у гіпофізарно-яєчниковій системі, вищий рівень Е і нижчий рівень Пг як в першу, так і в другу фази менструального циклу. Найбільш інформативним відносно характеристики функції яєчників у всіх групах пацієток із ДЗМЗ виявився показник співвідношення Е і Пг – коефіцієнт ЕПК. Він був достовірно вищим ніж в контрольній групі як в першу, так і в другу фази циклу.

Відмінності в ЛФ більш виражені. Як абсолютна, так і відносна гіперестрогенія, у тому числі НЛФ, були в різній мірі характерні для всіх клініко-морфологічних форм ДЗМЗ.

Одночасно існує два патогенетичні варіанти розвитку ДЗМЗ (Vecchio G. et al., 2021; Wang J. et al., 2022). Унаслідок гормональних порушень відбуваються функціональні зміни; при тривалій дії більш потужних негативних чинників відбувається підвищення чинників росту, порушення процесів апоптозу, підвищення експресії рецепторів тканини МЗ до стероїдних гормонів і ПРЛ, що призводить до підвищення проліферації і розвитку морфологічних змін в МЗ. Значущість тих або інших гормональних порушень в групах різна. Так, для пацієток з мастодинією (група 1) найбільшу значущість мала відносна гіперестрогенія – 32,0%, на другому місці абсолютна гіперестрогенія – 24,0% пацієток, і лише на третьому місці ГПРЛ – в 21,0%. У групі 2 (галакторея) відносна гіперестрогенія також мала первинне значення, але вже у 39,0% пацієток. ГПРЛ, навпаки, було на другому місці за значимістю – 35,0%, абсолютна гіперестрогенія перебувала на третьому місці – у 19,0% жінок. У групі 3 відносна гіперестрогенія була також на першому місці – у 40,0% пацієток, ГПРЛ посідала друге місце за значимістю – 30,0%, абсолютна гіперестрогенія – на третьому місці (26,0% жінок). У групі 4 відносна гіперестрогенія також перебувала на першому місці – у 39,0% пацієток, на другому місці за значимістю була абсолютна гіперестрогенія – у 35,0% і на третьому місці ГПРЛ – у 30,0% жінок.

Для всіх груп жінок із ДЗМЗ нами підтверджений вищий середній рівень ПРЛ, а також наявність пацієток із ГПРЛ, порівняно з контролем.

При розробці діагностичних алгоритмів нами запропоновано визначення рівнів ПРЛ, Е і Пг в ЛФ циклу, а також розрахунок ЕПК, як найбільш інформативних показників, що відображають гормональні порушення в жіночій репродуктивній сфері у пацієток з різними клініко-морфологічними варіантами ДЗМЗ, для визна-

чення індивідуального патогенетичного варіанту розвитку ДЗМЗ і, відповідно, подальшої тактики лікування.

При визначенні деяких чинників росту найбільш інформативним у пацієнток груп 3 і 4 було підвищення показника, в першу чергу, ТФР- β 1, а також ПФР-1. При мастодинії і галактореї (групи 1 і 2) достовірного підвищення чинників росту не виявлено, на що також вказують автори в сучасній літературі (Зотов О. С., 2021; Wang J. et al., 2022).

Імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів до ПРЛ і стероїдних гормонів в тканині МЗ пацієнток продемонструвало, що при дисплазії МЗ мало місце достовірне, порівняно з контролем, підвищення експресії PRL-R, ER- α і PR в клітках залоз МЗ.

При ІГХ і ІЦХ дослідженні рівня маркерів апоптозу і проліферації в групах пацієнток 3 і 4, порівняно із здоровими жінками, виявлені посилення процесів проліферації, а також як посилення, так і зниження процесів апоптозу при дисплазії МЗ.

У нашому дослідженні встановлений ряд закономірностей за наявності патологічних змін ЩЗ або порушенні її функції. Так, виявлена пряма кореляція показника ТЗвіл. і рівня Е в ЛФ ($R=0,34$), при підвищенні ТТГ зростала чутливість тканини МЗ до ПРЛ і, одночасно, – показники експресії маркера апоптозу bcl-2 (відсоток bcl-2 позитивних клітин, $R=0,39$). За наявності патологічних змін ЩЗ зростало число Ег-позитивних і Pr-позитивних клітин в стромі, за наявності аутоімунного тиреоїдиту знижувався ІІ bcl-2 в тканині МЗ ($R=-0,33$), але підвищувався ІІ PRL-R позитивних клітин ($R=0,55$).

Для рівня ПРЛ в сироватці крові пацієнток основної групи виявлена негативна кореляція середньої сили з числом власних рецепторів, але позитивна – з числом ER- α у залозах МЗ, що може виявлятися підвищенням чутливості тканини МЗ до дії естрогену на фоні ГПРЛ.

Ми виявили максимальне підвищення рівня експресії маркера проліферації клітин Ki-67 в діапазоні рівня ПРЛ 16-30 нг/мл. Такі дані отримано вперше, в літературі вони не описані, більшість публікацій розцінюють підвищення рівня ПРЛ до 30 нг/мл як незначне, і обмежуються рекомендаціями коротких курсів фітотерапії для таких пацієнток (Татарчук Т. Ф., Калугіна Л. В., 2018; Wang Y. X. et al., 2020). Отримані в нашому дослідженні дані враховані надалі при формуванні рекомендацій у вигляді більш активної лікувальної тактики для таких пацієнток. На підставі цих даних пацієнтки з таким рівнем ПРЛ були виділені в окрему так звану «фокус»-підгрупу, в якій окремо було проведено вивчення ряду клінічних і лабораторних показників, і продемонстрований негативний вплив вказаного рівня ПРЛ на всі патогенетичні ланки розвитку ДЗМЗ і порушень РЗ.

У 50 пацієнток з ГПРЛ встановлено зниження показника експресії маркера апоптозу bcl-2 і підвищення експресії рецепторів до андрогенів в залозах МЗ.

Отримані результати не суперечать даним наявних публікацій: для пацієнток із ГПРЛ описані характерні проліферативні зміни МЗ, а також клінічні прояви вторинної гіперандрогенії (Weaver M. et al., 2022; Wenzek C. et al., 2022).

Аналіз наявних взаємозв'язків рівня яєчникових гормонів продемонстрував наявність сильної прямої кореляційної залежності показника Е у фолікуліновій фазі (ФФ) з LI PRL-R позитивних клітин в МЗ, $R=0,75$ (для SI $R=0,45$), одночасно зростали показники експресії маркерів апоптозу bcl-2 і патологічного апоптозу (мутант p53). При підвищенні рівня Пг у ФФ мало місце підвищення експресії маркера апоптозу bcl-2 і зменшення експресії маркера проліферації Ki-67. Крім того, зростала експресія PRL-R. При підвищенні рівня Е і Пг в ЛФ отримані дуже схожі дані: негативні кореляції практично по всіх ІГХ показникам, найзначиміше – зниження експресії PRL-R, AR в залозах, ER і PR в стромі, зниження експресії всіх маркерів апоптозу і проліферації.

Цікаві дані отримані про взаємовідношення рецепторів до яєчникових гормонів в тканині молочних залоз: LI ER- α у залозах має пряму кореляцію з показниками експресії PR в залозах, але зворотню з тим самим показником в стромі. У свою чергу, при підвищенні в стромі молочних залоз LI ER- α підвищувалася й експресія PR, при коефіцієнті сильної міри взаємозв'язку $R=0,92$.

При вивченні взаємозв'язку між ІГХ показниками виявлено, що із збільшенням Ki-67 зростали і ІГХ показники патологічного апоптозу (маркер p53). Між показниками апоптозу bcl-2 і патологічного апоптозу p53 виявлений позитивний кореляційний взаємозв'язок середньої сили ($R=0,37$). При аналізі взаємозв'язків ІГХ показників і чинників росту виявлена позитивна кореляція експресії маркера апоптозу bcl-2 і маркера патологічного апоптозу p53 з ПФР-1 ($R=0,41$ і $R=0,47$ відповідно) і ПФР-1 більше норми ($R=0,32$ і $R=0,32$ відповідно). Найбільш переконлива позитивна кореляція для маркера проліферації Ki-67 отримана з рівнем ТФР- β 1 ($R=0,54$), а також з показником «ПФР-1 більше норми» ($R=0,36$).

Встановлені нами дана наявність ряду кореляційних взаємозв'язків і їх аналіз дозволили зробити наступні висновки: у міру збільшення ступеня вираженості ДЗМЗ зменшується чутливість тканини МЗ до дії гормонів, патологічний процес стає більш «автономним». Вища чутливість до Е підвищувала вірогідність наявності виділень із сосків. Морфологічні показники проліферації збільшувалися при підвищенні рівня ПФР-1, ЛГ, Пг.

Наявність патологічних змін ЩЗ або порушення її функції призводили до росту чутливості тканини МЗ до гормональних впливів (ПРЛ, Е, Пг) і, одночасно – посилення апоптозу або його зниження (при АІТ).

Підвищення рівня ПРЛ супроводжувалося наступними несприятливими змінами: збільшенням чутливості тканини МЗ до Е, при цьому максимальне підвищення рівня експресії маркера проліферації клітин Ki-67 зареєстроване в діапазоні рівня ПРЛ 16-30 нг/мл, а зниження показника маркера апоптозу bcl-2 – при ГПРЛ.

Вплив порушень яєникового стероїдогенезу мав наступні наслідки: підвищення рівня Е у ФФ призводило до росту відсотку PRL-R позитивних клітин в МЗ ($R=0,75$), тобто підвищення чутливості клітин МЗ до дії ПРЛ. Одночасно зростали показники апоптозу і патологічного апоптозу, що, за даними літератури, характерно для доброякісних проліферативних змін МЗ (Xing X. et al., 2020).

Підвищення рівня Пг у ФФ корелювало з підвищенням експресії маркера апоптозу bcl-2 і зменшенням експресії маркера проліферації Ki-67. Отримані нами результати збігаються з даними літератури про захисну антипроліферативну дію Пг (Druckmann R., 2019; Foigart J. M., 2018).

У ряді випадків відбувається одночасне підвищення показників апоптозу (нормального і патологічного) і проліферації, в інших – зниження апоптозу і підвищення проліферації. Згідно даним вітчизняних і зарубіжних досліджень (Сергієнко Т. О., Чайка В. К., 2019; Shimizu T. et al., 2021), всі ці процеси є несприятливими з точки зору морфологічних змін в епітелії МЗ.

Пошук доступних інформативних маркерів даних процесів привів нас до наявності переконливих прямих кореляційних взаємозв'язків середньої сили між показником експресії маркера проліферації Ki-67 і рівнем ТФР- β 1 ($R=0,54$), а також ППФР-1 і маркером апоптозу bcl-2 ($R=0,41$) ППФР-1 та маркером патологічного апоптозу p53 ($R=0,47$), при цьому LI для PR в тканині МЗ продемонстрував зворотну кореляцію середньої сили як з рівнем ППФР-1 ($R=-0,60$), так і з рівнем ТФР- β 1 ($R=-0,47$) у сироватці крові.

Отже, доступніші, визначувані в сироватці крові показники рівнів ПРЛ, Е і Пг в ЛФ ППФР-1 і ТЧ β - β 1 інформативно відображають ті, що відбуваються в тканині молочних залоз, процеси апоптозу і проліферації, визначувані за допомогою ПХ маркерів. Ці дані були використані нами надалі при розробці протоколів діагностики, лікування і диспансеризації.

Підсумки статистичної обробки клінічних і лабораторних даних, отриманих в ході дослідження, а також результати поглибленого аналізу взаємозв'язків цих показників, дозволили доповнити як загальну концепцію патогенезу розвитку ДЗМЗ, так і різних нозологічних варіантів (мастодинія, галакторея, дифузна дисплазія, кістозна дисплазія з епітеліальною проліферацією) на тлі порушень РЗ.

У патогенезі всіх клініко-морфологічних форм ДЗМЗ, хоч і різною мірою, провідними чинниками є такі порушення РЗ, як гінекологічні захворювання, РВ в анамнезі, патологічні зміни ШЦЗ, первинна ГПРЛ, наслідком чого є такі гормональні порушення, як вторинна ГПРЛ, абсолютна і відносна гіперестрогенія. Наступними ланками патогенезу є зміни експресії рецепторів до стероїдних гормонів і ПРЛ, підвищення чинників росту, порушення процесів апоптозу, підвищення проліферативної і секреторної активності епітеліальних клітин МЗ.

На підставі отриманих даних розроблена й упроваджена в практику науково обґрунтована система диспансеризації, медичної реабілітації і комплексної профілактики ДЗМЗ у пацієток з порушеннями РЗ, оцінена її ефективність. Вона включає низку організаційних заходів, формування груп ризику і диспансерного спостереження, алгоритми діагностики і диференційованої тактики ведення з урахуванням порушень репродуктивного здоров'я, нозологічної форми ДЗМЗ, патогенетичного варіанту і виділених нами лабораторних маркерів і критеріїв ефективності.

В основу покладено принципи диференційованої тактики залежно від нозологічної форми ДЗМЗ у поєднанні з індивідуальним підходом з урахуванням патогене-

тичного варіанту, ряду клінічних і лабораторних показників, на основі взаємодії акушерсько-гінекологічної та онкологічної служб. Обстеження і диспансерне спостереження пацієнок з ДЗМЗ здійснювалося акушером-гінекологом або акушером-гінекологом спільно з онкологом, залежно від нозологічного варіанту.

Основні принципи, покладені в основу розробленої нами системи заходів, полягають в наступному.

Організаційні заходи

1. В установах III рівня надання акушерсько-гінекологічній допомоги доцільним є створення мамологічної служби з метою організації якісного обстеження пацієнок із ДЗМЗ груп ризику. Обстеження пацієнок проводить лікар акушер-гінеколог, що пройшов додаткове навчання (професійна перепідготовка або тематичне удосконалення) з мамології (онкології), гінекологічної ендокринології та ультразвукової діагностики. У таких установах необхідно забезпечити можливість виконання ультразвукового дослідження молочних залоз і щитоподібної залози, цитологічного дослідження, а також рентгенмамографії.

2. На кафедрах післядипломного навчання лікарів-акушерів-гінекологів необхідним є введення циклів тематичного удосконалення на тему «Захворювання молочних залоз в практиці акушера-гінеколога», а також лекцій на тему «Рак і дисгормональні захворювання молочних залоз» в програми навчання лікарів-інтернів, ординаторів за фахом «Акушерство і гінекологія», циклів підвищення кваліфікації, стажування і професійної перепідготовки для лікарів акушерів-гінекологів.

3. В установах II рівня необхідна організація прийому акушера-гінеколога-мамолога після проходження таким необхідної професійної перепідготовки (тематичного удосконалення) з метою забезпечення активного скринінгу і диспансерного спостереження пацієнок із ДЗМЗ.

Виявлення ДЗМЗ повинне проводитися активно, необхідне проведення скринінгу захворювань МЗ всім гінекологічним пацієнткам, а також жінкам груп ризику, враховуючи, що, як продемонстровано в нашому дослідженні, відсутність скарг не еквівалентна відсутності патологічного процесу. Всім пацієнткам із ДЗМЗ необхідно виконувати поглиблене гінекологічне обстеження, включаючи детальну оцінку менструальної функції та УЗД органів малого таза.

Диспансерне спостереження пацієнок із ДЗМЗ здійснюється у декілька етапів лікарем акушером-гінекологом, який пройшов додаткове навчання (професійна перепідготовка або тематичне удосконалення) з мамології (онкології), гінекологічної ендокринології та ультразвукової діагностики, при тісній взаємодії з онкологом, як вже описано раніше. Диспансерне спостереження пацієнок з мастодинією, галактореєю і дифузною дисплазією здійснюється акушером-гінекологом із залученням суміжних фахівців за індивідуальними показаннями. Диспансерне спостереження пацієнок з дифузною дисплазією, які мають високий ризик раку молочної залози за сукупністю чинників індивідуального і родинного анамнезу, а також пацієнок з кістозно-проліферативною формою ДМЗ, здійснюється спільно акушером-гінекологом і онкологом.

Надання лікувально-профілактичної допомоги пацієнткам із ДЗМЗ здійснюється у декілька етапів.

Перший етап. Після обстеження молочних залоз відповідно до діючого протоколу і встановлення остаточного діагнозу проводиться додаткове обстеження залежно від нозологічної форми ДЗМЗ.

Ретельний збір індивідуального і родинного анамнезу, оцінка чинників ризику, стандартне гінекологічне обстеження, доповнене детальною оцінкою менструальної функції, УЗД органів малого таза і оцінкою мікробіоценозу піхви, а також кольпоскопією за показаннями, виконується при всіх нозологічних варіантах ДЗМЗ. Також всім пацієнткам виконується УЗД щитоподібної залози і визначення ТТГ як скринінг. Гормональне обстеження, що виконується при всіх формах ДЗМЗ, включає визначення рівня ПРЛ, Е, Пг, ЕПК в ЛФ циклу і розрахунок співвідношення Пг на 20-22-й і 5-7-й день МЦ з метою своєчасної діагностики недостатності лютеїнової фази. Пацієнткам з дисплазією (як дифузною, так і кістозно-проліферативною) додатково визначається ТФР-1 і ППФР-1.

Такий алгоритм обстеження дозволяє значно підвищити ефективність ранньої діагностики ряду гінекологічних захворювань (ендометріоз, міома матки, поліпи і гіперплазія ендометрія), порушення менструального циклу, зокрема аномалій менструального циклу. Крім того, оцінюється індекс маси тіла, спосіб життя пацієнтки, шкідливі звички (куріння), які також є чинниками ризику розвитку ДЗМЗ і порушень репродуктивного здоров'я.

На підставі даних обстеження визначається індивідуальний патогенетичний варіант ДЗМЗ і складається план лікування гормональних порушень на тлі лікування виявлених порушень репродуктивного здоров'я (відповідно до діючого протоколу згідно нозології) і супутньої соматичної патології (консультації суміжних фахівців, які проводяться за індивідуальними показаннями).

Медикаментозна терапія призначається залежно від виявлених гормональних порушень і нозологічного варіанту.

Як немедикаментозна профілактика рекомендується відмова від куріння і модифікація способу життя: поступове підвищення рухової активності при малорухливому способі життя (прогулянки, лікувальна фізкультура, танці, рухливі ігри, плавання), раціональне харчування, зниження ІМТ.

Мастодинія і галакторея в разі виявлення супутніх порушень з боку щитоподібної залози розцінюються як вторинні, через що в перші 3 місяці медикаментозна терапія галактореї і мастодинії не призначається, оскільки лікування, рекомендоване ендокринологом, в більшості випадків забезпечує не лише усунення симптоматики з боку молочних залоз, але й нормалізацію менструального циклу і гормональних показників. При вираженій мастодинії, що порушує якість життя пацієнток, можливе призначення симптоматичної терапії.

Другий етап. Оцінка ефективності обраної тактики лікування шляхом контрольних динамічних обстежень. Терміни подальшого спостереження і кратність відвідин визначаються також залежно від нозологічної форми ДЗМЗ.

Критерії ефективності лікування:

- відсутність або зменшення скарг – наявність і вираженість болю / хворобливого нагубання молочних залоз, бали за шкалою ВАШ, тривалість в днях; інші скарги;
- відсутність або зменшення клінічних проявів (пальпаторні дані, виділення із сосків);
- зникнення або зменшення ультразвукових ознак (при дисплазії);
- відсутність проліферативних змін в цитологічних препаратах;
- нормалізація менструального циклу;
- нормалізація лабораторних показників.

При неефективності або недостатній ефективності лікування здійснюється перехід на другу лінію терапії або додатково до препаратів першої лінії призначаються препарати другої лінії, з подальшим динамічним спостереженням з відповідною кратністю і періодичністю, які також визначаються в розроблених алгоритмах відповідно до нозологічної форми ДЗМЗ. У розроблених алгоритмах також визначені показання до консультації онколога для пацієнок з дисплазією молочних залоз з метою рішення питання про своєчасне оперативне лікування в разі неефективності консервативної тактики.

Профілактика ДЗМЗ полягає у формуванні груп ризику, поглибленому гінекологічному обстеженні цих пацієнок, зокрема детальна оцінка менструальної функції, що забезпечує ранню діагностику гормональних порушень і, таким чином, запобігає розвитку ДЗМЗ.

До основних чинників ризику розвитку ДЗМЗ, згідно отриманих в нашому дослідженні даних, відносяться:

- раннє (до 12 років) менархе;
- становлення менструального циклу більш ніж протягом року;
- репродуктивні втрати в анамнезі;
- порушення лактації в анамнезі;
- ПМЦ, дисменорея та інші гінекологічні захворювання;
- захворювання щитоподібної залози;
- куріння;
- малорухливий спосіб життя, підвищення ІМТ.

Для пацієнок після втрати бажаної вагітності в I триместрі нами розроблений алгоритм заходів профілактики ДЗМЗ, особливостями якого є початок заходів безпосередньо після мимовільного аборту й ектопічної вагітності, а також те, що заходи пропонуються незалежно від подальших репродуктивних планів пацієнтки. Крім того, в розробленому нами алгоритмі враховується стан молочних залоз як один з діагностичних критеріїв гормональних порушень.

Відповідно до цього алгоритму, після безпосереднього надання допомоги у зв'язку з ектопічною вагітністю або мимовільним абортom проводиться додатковий збір анамнезу відносно захворювань молочних залоз, щитоподібної залози, гіпер-

пролактинемії, порушень менструального циклу, а також клінічне обстеження молочних залоз.

За відсутності обтяжуючих даних анамнезу та ознак ДЗМЗ призначається мінімальна профілактична терапія, за наявності – відповідно до алгоритму призначаються додаткові лікувально-профілактичні заходи (консультація ендокринолога, дофамінергічні препарати). При необхідності на будь-якому етапі пацієнток направляють на консультацію до психолога.

Контрольні візити, що передбачають повторне обстеження, включаючи гінекологічне, обстеження молочних залоз, визначення рівня ПРЛ, рекомендовані через 2 і 6 місяців.

Така тактика є патогенетично обґрунтованою, забезпечує комплексний підхід з урахуванням стану репродуктивного здоров'я, молочних залоз і щитоподібної залози, і дозволяє розпочати проведення профілактичних заходів якомога раніше, в тих умовах, коли це доступно, і не вимагає від пацієнтки додаткових зусиль і відвідин лікаря. Крім того, такий підхід забезпечує комплексну реабілітацію після репродуктивних втрат і пацієнток, що тимчасово не мають подальших репродуктивних планів.

Спостереження за пацієнтками, що отримували комплекс розроблених лікувально-профілактичних заходів, і груп порівняння здійснювалося протягом 24 місяців. Оцінка ефективності даної системи заходів продемонструвала статистично значимі результати по зменшенню розвитку дисгормональних захворювань молочних залоз і гінекологічних захворювань (ДЗМЗ – на 38,0%, $p < 0,05$, зокрема переходу у вузлову форму і частоти оперативних втручань – на 17,0%, $p < 0,05$; гінекологічних захворювань – на 29,0%, $p < 0,05$; частки пацієнток з гінекологічними захворюваннями – на 23,0%, $p < 0,05$) при спостереженні впродовж 24 місяців. По окремих нозологічних одиницях позитивний вплив лікувально-профілактичних заходів мав наступні показники: частота порушень менструального циклу зменшилася в 2,2 рази ($p < 0,05$), дисменореї – в 1,6 рази ($p < 0,05$), гіперплазії і поліпів ендометрія – у 2,8 рази ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуальної проблеми сучасного акушерства і гінекології – зниження частоти дисгормональних захворювань молочних залоз та гінекологічної захворюваності у жінок репродуктивного віку на підставі вивчення нових аспектів патогенезу, розробки та впровадження диференційованих підходів до діагностики, лікування і профілактики доброякісної патології молочних залоз та порушень репродуктивного здоров'я.

1. Дані сучасної літератури свідчать, що частота порушень репродуктивного здоров'я у жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз залишається достатньо високою, а загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи є недостатньо ефективними в аспекті зниження гінекологічної захворюваності та патології молочних залоз.

2. Дисгормональні захворювання молочних залоз у жінок репродуктивного віку діагностуються в 72,0% гінекологічних пацієнток, що в 3,5 рази вище ніж при проведенні профілактичних оглядів – 20,0% ($p < 0,05$). У структурі найбільшу частку займає дифузна дисплазія – 74,0%; кістозна форма дисплазії з проліферацією епітелію складає 7,0%, мастодинія – 10,0% і галакторея – 9,0% відповідно.

3. У пацієнток із дисгормональними захворюваннями молочних залоз достовірно частіше виявляються порушення соматичного і репродуктивного здоров'я порівняно з контрольною групою: гінекологічні захворювання – в 74,0%, патологічні зміни структури і функції щитоподібної залози – в 72,0%, підвищення індексу маси тіла – в 32,0%, зловживання курінням – в 20,0%, безпліддя – в 12,0%, репродуктивні втрати в анамнезі мали місце в 32,0% жінок, раннє менархе (до 12 років) – в 18,0%, порушення лактації і короткострокова лактація в анамнезі – в 50,0% ($p < 0,05$).

4. Найбільш статистично значимими чинниками ризику розвитку всіх нозологічних варіантів дисгормональних захворювань молочних залоз є гінекологічні захворювання (для поліпів ендометрія коефіцієнт регресії $k=0,092$; $p=0,033$, для міоми матки $k=0,074$; $p=0,038$), ряд несприятливих чинників репродуктивного анамнезу – штучний і спонтанний аборт ($k=0,110$; $p < 0,001$), безпліддя ($k=0,097$; $p=0,005$), порушення лактації ($k=0,305$; $p=0,025$) і короткочасна лактація ($k=0,196$; $p < 0,001$), гіперпролактинемія ($k=0,097$; $p=0,037$).

5. Встановлено, що мастодинія, галакторея є ранніми і легкими функціональними проявами гормональних порушень, без лікування відбувається прогрес патологічного процесу до дисплазії молочних залоз (за трирічний період спостереження в 50,0% випадків), в найбільш несприятливому варіанті – кістозно-проліферативна форма. Частка пацієнток з тривалістю захворювання більше трьох років при дифузній і кістозно-проліферативній дисплазії молочних залоз достовірно більше, порівняно з мастодинією і галактореєю (64,0; 64,0; 39,0 і 53,0% відповідно) ($p < 0,05$).

6. Виявлені порушення менструальної функції і гормонального гомеостазу у пацієнток із дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушеннями репродуктивного здоров'я:

- встановлена висока частота порушень менструальної функції – частіше ніж в контролі – в 3,9 разів, недостатність лютеїнової фази – в 6,4 разу, ациклічних маткових кровотеч – в 2,9 разу;

- з'ясовано наявність гіперпролактинемії в 30,0%, абсолютної гіперестрогенемії в 26,0% та відносної гіперестрогенемії в 40,0% відповідно;

- доведена істотна роль патологічних змін щитоподібної залози або її функції в розвитку дисгормональних порушень у пацієнток з патологією молочних залоз (72,0%) і доцільність проведення цілеспрямованого скринінгу.

7. На підставі імуногістохімічних досліджень встановлено достовірне підвищення рівня експресії рецепторів до пролактину, прогестерону, експресії рецепторів до естрогену α , маркерів апоптозу p53 і bcl-2 і маркера проліферації Ki-67 в епітеліальних клітинах молочних залоз при дисплазії та їх взаємозв'язок з віком і показниками гормонального гомеостазу:

- з підвищенням рівня пролактину зростає чутливість клітин до дії естрогенів, і навпаки: встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем пролактину та індексу фарбування експресії рецепторів до естрогену α ($R=0,37$; $p<0,05$), рівнем естрогенів у фолікулярну фазу та індексу фарбування експресії рецепторів до пролактин-позитивних клітин в молочній залозі ($R=0,75$; $p<0,05$);

- встановлений взаємозв'язок рівня естрогенів у фолікулярну фазу і показників апоптозу (для індексу фарбування bcl-2-позитивних клітин ($R=0,31$; $p<0,05$), для індексу фарбування p53-позитивних клітин ($R=0,32$; $p<0,05$)); зниження експресії маркера апоптозу bcl-2 при гіперпролактинемії ($R=-0,38$; $p<0,05$);

- показано підвищення чинників росту в сироватці крові пацієток третьої і четвертої груп (трансформуючий чинник росту β першого типу – у 2,1 і 2,6 рази порівняно з контролем, а також інсуліноподібний чинник росту першого типу – у 2,1 і 2,8 рази).

8. Розширені і доповнені уявлення про патогенез дисгормональних захворювань молочних залоз на тлі порушень репродуктивного здоров'я. Внаслідок гормональних порушень підвищується чутливість епітеліальних клітин молочної залози до дії пролактину й естрогенів, їх проліферативна активність, що знаходить віддзеркалення у ряді клініко-морфологічних показників (наявність виділень з сосків, наявність проліферації в морфологічних препаратах). Встановлено максимальне підвищення проліферативної активності (індекс фарбування Ki-67) при рівні пролактину в діапазоні 16-30 нг/мл. Підвищення рівня чинників росту при дисплазії молочних залоз супроводжувалося підвищенням проліферації (пряма кореляція між індексом фарбування Ki-67 і рівнем трансформуючого чинника росту β першого типу у сироватці крові – $R=0,71$) і порушенням процесів апоптозу (для індексу фарбування p53 і рівня інсуліноподібного чинника росту першого типу – $R=0,47$).

9. Виділені інформативні і доступні маркери гормональних порушень при дисгормональних захворюваннях молочних залоз на тлі порушень репродуктивного здоров'я: клінічні – стан молочних залоз і менструальної функції; лабораторні – рівні пролактину, естрогенів, прогестерону у сироватці крові, коефіцієнт естрогенів до прогестерону у фолікулярну і лютеїнову фази циклу; рівні трансформуючого чинника росту β першого типу та інсуліноподібного чинника росту першого типу як маркери проліферативних змін в молочних залозах.

10. Застосування розробленого науково обґрунтованого алгоритму організаційних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у пацієток із дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушеннями репродуктивного здоров'я дозволяє досягти статистично значимого зменшення частоти патології молочних залоз – на 38,0%, зокрема переходу у вузлову форму, і частоти оперативних втручань на 17,0%. Частота гінекологічних захворювань при цьому також статистично значимо знижувалася – на 29,0%, доля пацієток з гінекологічними захворюваннями зменшилася на 23,0%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ:

1. Усім пацієнткам репродуктивного віку з гінекологічними захворюваннями і втратою бажаної вагітності в анамнезі необхідно виконувати обстеження молочних залоз, включаючи клінічне, ехо- і мамографію з 35 років. Усім жінкам репродуктивного віку, які мають відповідні симптоми, необхідно проводити поглиблене гінекологічне обстеження, включаючи ретельний збір репродуктивного анамнезу, незалежно від подальших репродуктивних планів, і детальну оцінку менструальної функції.

2. Усім жінкам репродуктивного віку з дисгормональними захворюваннями молочних залоз, порушеннями менструального циклу і втратою бажаної вагітності в анамнезі необхідно проводити скринінгове обстеження щитоподібної залози, включаючи ехографію, аналіз крові на тиреотропний гормон, визначення показника йодурії. При виявленні патологічних змін показана консультація і диспансерне спостереження в ендокринолога, за наявності йоддефіциту – призначення препаратів калію йодиду 100-150 мкг/добу, за наявності гіпотиреозу – призначення препаратів левотироксину.

3. Пацієнткам з мастодинією і галактореєю після проведеного обстеження рекомендується призначати диференційоване медикаментозне лікування відповідно до виявленого спектру порушень (гінекологічні захворювання – лікування по відповідних протоколах, гіперпролактинемія – дофамінергічні препарати під контролем рівня пролактину тривало, при рівні 16-30 нг/мл – фітопрепарати з дофамінергічною дією 3 місяці, абсолютна або відносна гіперестрогенія – препарати прогестерону в другу фазу трьох менструальних циклів).

4. Пацієнтки репродуктивного віку з дифузною дисплазією молочних залоз повинні знаходитися під диспансерним спостереженням гінеколога, при гіперпролактинемії – водночас і в ендокринолога, при високому ризику раку молочних залоз – також і в онколога. Окрім лікування виявленої патології щитоподібної залози і гінекологічних захворювань, їм необхідно проводити медикаментозну терапію відповідно до виявлених порушень: при гіперпролактинемії – дофамінергічні препарати під контролем рівня пролактину тривало, при рівні 16-30 нг/мл і рівні трансформуючого фактора росту β першого типу вище 70000 нг/мл та підвищенні інсуліноподібного фактора росту першого типу – фітопрепарати з дофамінергічною дією 6 місяців, трансдермальний гель з 1% прогестероном на молочні залози протягом шести місяців, при абсолютній або відносній гіперестрогенії – препарати прогестерону в другу фазу протягом шести менструальних циклів).

5. Пацієнтки репродуктивного віку з кістозно-проліферативною формою дисплазії молочних залоз повинні знаходитися під диспансерним спостереженням гінеколога й онколога, при гіперпролактинемії – також і ендокринолога. Рішення про необхідність діагностичної біопсії приймається індивідуально. Окрім лікування виявленої патології щитоподібної залози і гінекологічних захворювань, їм проводиться медикаментозна терапія відповідно до виявлених порушень: при гіперпролактинемії – дофамінергічні препарати під контролем рівня пролактину тривало, при рівні

16-30 нг/мл і/або рівні трансформуючого фактора росту β першого типу вище 70 000 нг/мл, і підвищенні інсуліноподібного фактору росту першого типу – дофамінергічні препарати в дозуванні 5 мг на тиждень шість місяців, трансдермальний гель з 1% прогестероном на молочні залози протягом шести місяців, при абсолютній гіперестрогенії – антиестрогенні засоби 20 мг/добу, трансдермальний гель з 1% прогестероном на молочні залози протягом шести місяців плюс препарати прогестерону в другу фазу шести менструальних циклів, при відносній гіперестрогенії – трансдермальний гель з 1% прогестероном на молочні залози протягом шести місяців, препарати прогестерону в другу фазу шести менструальних циклів.

6. При поєднанні дифузної і кістозно-проліферативної форм дисплазії молочних залоз з гіперпроліферативними процесами органів малого таза (міома матки, гіперплазія і поліпи ендометрія, зовнішньо-внутрішній ендометріоз) і підвищенням чинників росту (трансформуючий фактор росту β першого типу й інсуліноподібний фактор росту першого типу) доцільно розглянути в індивідуальному порядку вживання агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів курсом 4-6 місяців з подальшим переходом на один з варіантів медикаментозної терапії як підтримуючої.

7. Через 6 місяців необхідно виконати повне комплексне, включаючи гінекологічне, обстеження, зокрема ретельну оцінку менструальної функції і стану молочних залоз, оцінити ефективність лікувально-профілактичних заходів і визначити подальшу тактику залежно від діагнозу і репродуктивних планів пацієнтки.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Вдовиченко ЮП, Гладенко СЄ. Порухення менструальної функції у жінок із дифузною дисплазією молочних залоз. *Здоров'я жінки*. 2019;3:81–6. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

2. Гладенко СЄ, Довгань АА. Клініко-ендокринологічні та ехографічні аспекти доброякісної дисплазії молочних залоз у жінок репродуктивного віку. *Здоров'я жінки*. 2019;8:75–7. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір та аналіз клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження).*

3. Гладенко СЄ. Імунологічні аспекти доброякісної дисплазії молочних залоз у жінок репродуктивного віку. *Сімейна медицина*. 2019;5-6:144–6.

4. Гладенко СЄ. Тактика ведення жінок із порушеннями менструальної функції при поєднанні гіперпластичних процесів ендометрія та дифузної мастопатії. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2019;35:67–71.

5. Гладенко СЄ. Особливості лікування порушень менструальної функції у жінок з дифузною дисплазією молочних залоз. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2019;36:71–4.

6. Гладенко СЄ. Роль порушень імунного гомеостазу в генезі доброякісної дисплазії молочних залоз у жінок репродуктивного віку. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2020;37:59–64.

7. Гладенко СЄ. Клініко-патогенетичні аспекти різних форм дисплазії молочних залоз. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:38–44.

8. Гладенко СЄ. Сучасні аспекти патогенезу дисплазії молочних залоз із урахуванням стану менструальної функції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:44–9.

9. Гладенко СЄ. Комплексна оцінка стану молочних залоз у жінок із порушеннями менструальної функції ендокринного генезу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;4:25–30.

10. Гладенко СЄ. Вплив гормонотерапії на стан молочних залоз у жінок із порушеннями менструальної функції ендокринного генезу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;5:11–5.

11. Гладенко СЄ. Вплив порушень менструальної функції ендокринного генезу на функціональний стан грудних залоз. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;1:16–26.

12. Гладенко СЄ. Роль імунологічних порушень у патогенезі доброякісної дисплазії грудних залоз у жінок репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;2:14–9.

13. Гладенко СЄ. Сучасний стан проблеми порушень менструальної функції у жінок із дифузною дисплазією грудних залоз. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;3:72–84.

14. Гладенко СЄ. Особливості порушень менструальної та репродуктивної функції при поєднаній патології матки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;4:35–40.

15. Гладенко СЄ. Тактика лікування безпліддя у жінок із поєднаною патологією матки та грудних залоз. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2022;3:52–6. doi: 10.52705/2788-6190-2022-03-8

16. Гладенко СЄ. Безпліддя у жінок із доброякісною патологією грудних залоз. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2023;1:80–4. doi: 10.52705/2788-6190-2023-01-10

17. Гладенко СЄ. Особливості діагностики та лікування дисплазії грудних залоз та порушень менструальної функції у жінок з міомою матки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2023;2:50–5. doi: 10.52705/2788-6190-2023-02-6

18. Гладенко СЄ. Ультразвукове дослідження грудних залоз у пацієток із безпліддям на тлі порушень менструальної функції. Перинатологія та репродуктологія:

від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2023;3:44–51. doi: 10.52705/2788-6190-2023-03-6

19. Гладенко СЄ, Лубковська ОА. Особливості перебігу генітального ендометріозу та його рецидив у жінок репродуктивного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;2:38–42. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278279 *(Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження)*.

20. Гладенко СЄ. Роль патології грудних залоз у розвитку порушень менструальної та репродуктивної функції. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2023;4:27–32. doi: 10.52705/2788-6190-2023-04-4

21. Гладенко СЄ, Ковалишин ОА. Імунологічні порушення у пацієнок з патологією молочних залоз при безплідді, пов'язаному з ановуляцією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;5:28–34. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286766 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження)*.

22. Salmanov A, Artyomenko V, Hladenko S, Korniyenko S. Hyperplasia of the female reproductive organs in Ukraine. Wiad Lek. 2023;76(3):467–73. doi: 10.36740/WLek202303101 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)*.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

23. Гладенко СЄ. Корекція порушень менструальної функції при поєднанні гіперпластичних процесів ендометрія та дифузної мастопатії. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів). Київ, 2019. 2019;35:162.

24. Гладенко СЄ. Тактика лікування порушень менструальної функції у жінок з дифузною дисплазією молочних залоз. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон). Київ, 2019. 2019;36:110.

25. Гладенко СЄ. Особливості патогенезу доброякісної дисплазії молочних залоз у жінок репродуктивного віку. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ-Дніпро-Кривий Ріг-Запоріжжя). Київ, 2020. 2020;37:136.

26. Гладенко СЄ. Різні форм дисплазії молочних залоз: клініка та патогенез. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). Київ, 2020. 2020;38:107.

27. Гладенко СЄ. Вплив порушень менструальної функції на розвиток дисплазії молочних залоз. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичної школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород). Київ, 2020. 2020;39:103.

28. Гладенко СЄ. Функціональний стан грудних залоз у жінок із порушеннями менструальної функції ендокринного генезу. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя). 2021;1:84.

29. Гладенко СЄ. Нові аспекти патогенезу доброякісної дисплазії молочних залоз у жінок репродуктивного віку. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (22 квітня 2021 року, Київ-Вінниця-Житомир). 2021;2:72–3.

АНОТАЦІЯ

Гладенко С. Є. Репродуктивне здоров'я жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2025.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти дисгормональних захворювань молочних залоз та гінекологічної захворюваності у жінок репродуктивного віку на підставі вивчення нових аспектів патогенезу, розробки та впровадження диференційованих підходів до діагностики, лікування і профілактики доброякісної патології молочних залоз та порушень репродуктивного здоров'я.

Розроблена система діагностики, диспансеризації, лікування, медичної реабілітації і комплексної профілактики дисгормональних захворювань молочних залоз у пацієнок з порушеннями репродуктивного здоров'я. Застосування розробленого комплексу організаційних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити рівень дисгормональних захворювань молочних залоз на 38,0%, у 12,5 рази зменшити частоту випадків погіршення стану молочних залоз, у тому числі перехід у вузлову і проліферативну форми, частоту оперативних втручань на молочних залозах – на 17,0%, а також рівень гінекологічних захворювань пацієнок – на 29,0%, частку пацієнок з генітальною патологією – на 23,0% при диспансерному спостереженні протягом 24 місяців.

Встановлено, що мастодинія, галакторея є ранніми і легкими функціональними, проявами гормональних порушень, без лікування відбувається прогрес патологічного процесу до дисплазії молочних залоз (за трирічний період спостереження в 50,0% випадків), в найбільш несприятливому варіанті – кістозно-проліферативна форма. Частка пацієнок з тривалістю захворювання більше трьох років при дифузній і кістозно-проліферативній дисплазії молочних залоз достовірно більше порівняно з мастодинією і галактореєю (64,0; 64,0; 39,0 і 53,0% відповідно). Виявлені порушення менструальної функції і гормонального гомеостазу у пацієнок з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушеннями репродуктивного здоров'я: встановлена висока частота порушень менструальної функції – частіше, ніж в контролі в 3,9 рази, недостатність лютеїнової фази – в 6,4 разу, ациклічних маткових кровотеч – в 2,9 рази; з'ясовано наявність гіперпролактинемії в 30,0%, абсолютної гіперестрогенемії в 26,0% та відносної гіперестрогенемії в 40,0% відповідно; доведена істотна роль патологічних змін щитоподібної залози або її функції в розвитку дисгормональних порушень у пацієнок з патологією молочних залоз (72,0%) і доцільністю проведення цілеспрямованого скринінгу. На підставі імуногістохімічних досліджень встановлено достовірне підвищення рівня експресії рецепторів до пролактину, прогестерону, естрогену альфа, маркерів апоптозу p53 і bcl-2 і маркера проліферації Ki-67 в епітеліальних клітках молочних залоз при дисплазії та їх взаємозв'язок з віком і показниками гормонального гомеостазу: з підвищенням рівня пролактину зростає чутливість клітин до дії естрогенів, і навпаки: встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем пролактину і індексу фарбування експресії рецепторів до естрогену альфа ($R=0,37$; $p<0,05$), рівнем естрогенів у фолікулярну фазу і індексу фарбування експресії рецепторів до пролактину-позитивних клітин в молочній залозі ($R=0,75$; $p<0,05$); встановлений взаємозв'язок рівня естрогенів у фолікулярну фазу і показників апоптозу (для індексу фарбування bcl-2-позитивних клітин – $R=0,31$ ($p<0,05$), для індексу фарбування p53-позитивних клітин – $R=0,32$ ($p<0,05$)); зниження експресії маркера апоптозу bcl-2 при гіперпролактинемії ($R=-0,38$, $p<0,05$); показано підвищення чинників росту в сироватці крові пацієнок третьої і четвертої груп (трансформуючий чинник росту бета 1 (у 2,1 і 2,6 рази порівняно з контролем), а також інсуліноподібний фактор росту-1 (у 2,1 і 2,8 рази). Розширені і доповнені уявлення про патогенез дисгормональних захворювань молочних залоз на тлі порушень репродуктивного здоров'я.

При поєднанні дифузної і кістозно-проліферативної форм дисплазії молочних залоз з гіперпроліферативними процесами органів малого таза (міома матки, гіперплазія і поліпи ендометрія, зовнішньо-внутрішній ендометріоз) і підвищенням чинників росту (трансформуючий фактор росту β першого типу і інсуліноподібний фактор росту першого типу) доцільно розглянути в індивідуальному порядку вживання агоністів гонадотропін-релізінг-гормонів курсом 4–6 місяців з подальшим переходом на один з варіантів медикаментозної терапії як підтримуючої. Через 6 місяців необхідно виконати повне комплексне, включаючи гінекологічне, обстеження, зокрема ретельну оцінку менструальної функції і стану молочних залоз,

оцінити ефективність лікувально-профілактичних заходів і визначити подальшу тактику залежно від діагнозу і репродуктивних планів пацієнтки.

Застосування розробленого науково обґрунтованого алгоритму організаційних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнток з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушеннями репродуктивного здоров'я дозволяє досягти статистично значимого зменшення частоти патології молочних залоз – на 38,0%, зокрема переходу у вузлову форму і частоти оперативних втручань – на 17,0%. Частота гінекологічних захворювань при цьому також статистично значимо знижується – на 29,0%, доля пацієнток з гінекологічними захворюваннями зменшується на 23,0%.

Ключові слова: дисгормональні захворювання молочних залоз, репродуктивне здоров'я, патогенез, діагностика, профілактика, лікування.

ANNOTATION

Gladenko S. Reproductive health of women with the dishormonal diseases of mammary glands. Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for degree of doctor of medical sciences the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (14.01.01 «Obstetrics and Gynecology»). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 2025.

Dissertation work is devoted to the decline of frequency of dishormonal diseases of mammary glands and gynaecological morbidity for the women of reproductive age on the basis of study of new aspects of pathogeny, development and introduction of the differentiated going near diagnostics, treatment and prophylaxis of high quality pathology of mammary glands and violations of reproductive health.

Patients have the developed system of diagnostics, health centre system, treatment, medical rehabilitation and complex prophylaxis of dishormonal diseases of mammary glands with violations of reproductive health. The use of the developed complex of organizational, diagnostic and treatment-and-prophylactic measures allows to reduce the level of dishormonal diseases of mammary glands on 38.0%, at 12.5 time to decrease frequency of cases of worsening of the state of mammary glands, including passing to key and proliferative forms, frequency of operative interferences on mammary glands on 17.0%, and also level of gynaecological diseases of patients on 29.0%, part of patients with genital pathology on 23.0% at a clinical supervision during 24 months.

It is set that mammalgia, a galactorrhea is early and easy, functional, by the displays of hormonal violations, without treatment there is progress of pathological process to dysplasia of mammary glands (for three-year period of supervision in 50.0% cases), in the most unfavorable variant is a cystic-proliferation form. Part of patients with duration of disease more than three years at diffuse and cystic-proliferation dysplasia of mammary glands for certain anymore by comparison to mammalgia and galactorrhea (64.0%, 64.0%, 39.0% and 53.0% respectively). Found out violations of menstrual function and hormonal homeostasis for patients with the dishormonal diseases of mammary glands by violations of reproductive health: high-frequency of violations of menstrual function is set – more

frequent than in control in 3.9 times, insufficiency of luteal phase – at 6.4 time, acyclic uterine bleeding – at 2.9 time; the presence of hyperprolactinemia is found out in 30,0%, absolute hyperestrogenemia in 26.0% but relative hyperestrogenemia in 40,0% respectively; the substantial role of pathological changes of thyroid or its function is well-proven in development of dishormonal violations for patients with pathology of mammary glands (72.0%) and expedience of leadthrough of purposeful screening. On the basis of immunohistochemical researches the reliable increase of level of expression of receptors is set to prolactin, progesterone, to estrogen alpha, markers of apoptosis of p53 and bcl-2 and marker of proliferation of Ki-67 in the epithelial cells of mammary glands at dysplasia and their intercommunication with age and indexes of hormonal homeostasis: with the increase of level of prolactin the sensitiveness of cells grows to the action of estrogen, and vice versa: direct cross-correlation dependence is set between the level of prolactin and to the label index of expression of receptors to estrogen alpha ($R=0.37$, $p<0.05$), by the level of estrogen in a follicle phase and to the label index of expression of receptors to prolactin-positive cells in a mammary gland ($R=0.75$, $p<0.05$); set intercommunication of level of estrogen in a follicle phase and indexes of apoptosis (for the label index of bcl-2-positive cells – $R=0,31$ ($p<0.05$), for the label index of p53-positive cells – $R=0.32$ ($p<0.05$)); a decline of expression of marker of apoptosis of bcl-2 is at hyperprolactinemia ($R=-0.38$, $p<0.05$); the increase of factors of growth in the whey of blood of patients is rotined 3 and 4 groups (a transforming factor of growth beta-1 (in 2.1 and 2.6 time by comparison to control), and also insulin-like factor of growth-1 (in 2.1 and 2.8 time). The extended and complemented pictures are of pathogeny of dishormonal diseases of mammary glands on a background violations of reproductive health.

At combination of diffuse and cystic-proliferative forms of dysplasia of mammary glands with the hyperproliferation processes of organs of small pelvis (hysteromyoma, hyperplasia and polypuses of endometrium, outwardly internal endometriosis) it is expedient to consider the increase of factors of growth (transforming factor of growth β first type and insulin-like factor of growth of the first type) in an individual order the use of agonists of gonadotropin-releasing hormone by a course 4–6 months with the subsequent passing to one of variants of medicinal therapy as maintenance. In 6 months it is necessary to execute complete complex, including gynaecological, inspection, including careful estimation of menstrual function and state of mammary glands, to estimate efficiency of treatment-and-prophylactic measures and define subsequent tactic depending on a diagnosis and reproductive plans of patient.

Use of the developed scientifically grounded algorithm of organizational, diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for patients with the dishormonal diseases of mammary glands allows to obtain violations of reproductive health statistically the meaningful diminishing of frequency of pathology of mammary glands on 38.0%, including to passing to the key form and frequencies of operative interferences on 17.0%. Frequency of gynaecological diseases here also statistically goes down meaningfully: on 29.0%, the fate of patients with gynaecological diseases diminishes on 23.0%.

Keywords: dishormonal diseases of mammary glands, reproductive health, pathogeny, diagnostics, prophylaxis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АІТ – аутоімунний тиреоїдит
ВАШ – візуально-аналогова шкала
ГВ – грудне вигодовування
ГЗ – гінекологічні захворювання
ГПРЛ – гіперпролактинемія
ДМЗ – дисплазія молочних залоз
ДЗМЗ – дисгормональні захворювання молочних залоз
ДГЕА-с – дегідроепіандростерон сульфату
Е – естрадіол
ЕПК – Естрадіол / Прогестерон
ІГХ – імуногістохімічний
ІЦХ – імуноцитохімічний
ІМТ – індекс маси тіла
ІФА – імуноферментний аналіз
ІПФР-1 – інсуліноподібний фактор росту першого типу
ІПФР-2 – інсуліноподібний фактор росту другого типу
К – кортизол
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ЛФ – лютеїнова фаза
МЗ – молочні залози
МРТ – магнітно-резонансна томографія
МЦ – менструальний цикл
МПРЛ – макропролактин
МФ – менструальна функція
НЛФ – недостатність лютеїнової фази
Пг – прогестерон
ПЕГ – поліетиленглюколь
ПМЦ – порушення менструального циклу
ПРЛ – пролактин
РВ – репродуктивні втрати
РЗ – репродуктивне здоров'я
СТГ – соматотропний гормон
Т – тестостерон
Твіль. – вільний тестостерон
ТТГ – тиреотропний гормон
ТЗ – трийодтиронін
ТЗвіль. – вільний трийодтиронін
Т4 – тироксин
Т4віль. – вільний тироксин
ТФП-1- трансформуючий фактор росту першого типу

ТФР-2 – трансформуючий фактор росту другого типу

УЗД – ультразвукове дослідження

ЦД – цитологічне дослідження

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ФФ – фолікулінова фаза

ЩЗ – щитоподібна залоза

AR – експресія рецепторів до андрогенів

ER – експресія рецепторів до естрогену

Ki-67 – маркер проліферативної активності клітин

LI – label index, або індекс фарбування

PR – експресія рецепторів до прогестерону

PRL-R – експресія рецепторів до пролактину

p53 – супресор пухлинного росту

bcl-2 – маркер апоптозу