

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

Кваліфікована наукова праця
на правах рукопису

ГЛАДЕНКО СВІТЛАНА ЄВГЕНІЇВНА

УДК 618.17/.5-06:618.19-036.1:612.018

ДИСЕРТАЦІЯ

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

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні
джерела



Світлана ГЛАДЕНКО

Київ - 2025

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.

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 та 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 надало підстави для припущення про спільність патогенезу різних нозологічних форм дисгормональних захворювань молочних залоз. Вперше на підставі даних, отриманих при вивченні стану і функції щито-

подібної залози у пацієнок 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 було включено до алгоритму і рекомендацій щодо ведення пацієнок 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 β -1 типу та інсуліноподібного 1 типу) і рівня пролактину, близького до верхнього значення межі норми (його інтерферентне значення 16-30 нг/мл) в розвитку максимальної проліферативної активності в епітелії молочних залоз (за рівнем експресії маркера проліферації Ki-67) на підставі кореляційного аналізу між даними показниками. На підставі отриманих даних розроблено й упроваджено в практику науково обґрунтовану систему диспансеризації, обстеження, лікування, медичної реабілітації і комплексної профілактики дисгормональних захворювань молочних залоз у пацієнок з порушеннями репродуктивного здоров'я, практичне вживання якої дозволило знизити частоту дисгормональних захворювань молочних залоз і гінекологічних захворювань у жінок репродуктивного віку. Для практичного акушерства і гінекології виділено найбільш значимі чинники ризику розвитку дисгормональних захворювань молочних залоз, визначено алгоритми і маркери оцінки стану молочних залоз і гормонального гомеостазу у пацієнок репродуктивного віку з порушеннями 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 пацієнток – на 29,0%, частку пацієнток з генітальною патологією – на 23,0% при диспансерному спостереженні протягом 24 місяців.

Результати проведених досліджень свідчать, що 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%. У структурі найбільшу долю займала дифузна дисплазія – 74,0%; кістозна форма дисплазії з проліферацією епітелію становила 7,0%, мастодинія – 10,0% і галакторея – 9,0% відповідно. У пацієнток з дисгормональними захворюваннями молочних залоз достовірно частіше виявлялися 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 мають місце в 32,0%, раннє менархе (до 12 років) – в 18,0%, порушення лактації і короткострокова лактація в анамнезі – в 50,0%. 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 ($k=0,097$; $p=0,037$)).

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). Виявлені порушення менструальної функції і гормонального гомеостазу у пацієнток з 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 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 мар-

кера 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 бета 1 (у 2,1 і 2,6 рази порівняно з контролем), а також інсуліноподібний фактор росту-1 (у 2,1 і 2,8 разу). Розширені і доповнені уявлення про патогенез дисгормональних захворювань молочних залоз на тлі порушень репродуктивного здоров'я.

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

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). Пацієнтки репродуктивного віку з дифузною дисплазією молочних залоз повинні знаходитися під диспансерним спостереженням гінеколога, при гіперпролактинемії водночас і у ендокринолога, при високому ризику раку молочних залоз – також і в онколога.

Пацієнтки репродуктивного віку з кістозно-проліферативною формою дисплазії молочних залоз повинні знаходитися під диспансерним

спостереженням гінеколога і онколога, при гіперпролактинемії також і у ендокринолога. Рішення про необхідність діагностичної біопсії приймається індивідуально. Окрім лікування виявленої патології щитоподібної залози і гінекологічних захворювань, їм проводиться медикаментозна терапія відповідно до виявлених

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-рилізінг-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, у тому числі ретельну оцінку менструальної функції і стану молочних залоз, оцінити ефективність лікувально-профілактичних заходів і визначити подальшу тактику залежно від діагнозу і репродуктивних планів пацієнтки. Вживання 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.

The new nosotropic mechanisms of development of dishormonal diseases of mammary glands are scientifically grounded and complemented on a background violations of reproductive health on the basis of complex study of row of descriptions, including anamnestic, clinical, echo-structural, hormonal (thyroid status, hypothalamo-pituitary-ovarian system), indexes of factors of growth, morphological and immunohistochemical (level of expression of receptors to prolactin, androgens, estrogen and progesterone, markers of apoptosis and proliferation in tissue of mammary gland), cross-correlation intercommunications of these indexes and them age-old features for women with the different nosology forms of pathology of mammary glands and gynaecological diseases. Worsening of the clinical state of mammary glands without treatment in a dynamics and transition of one nosology form is first shown in other, more expressed, that grounded for supposition about community of pathogeny of different nosology forms of dishormonal diseases of mammary glands. First on the basis of information, got at the study of the

state and function of thyroid for the patients of reproductive age with the dishormonal diseases of mammary glands by violations of reproductive health well-proven necessity and expedience of leadthrough of purposeful screening inspection of the functional state of thyroid. Accessible and informing diagnostic markers which were plugged in algorithms and recommendations on the conduct of patients of reproductive age with the dishormonal diseases of mammary glands by violations of reproductive health are selected, on the basis of study of cross-correlation intercommunications of indexes of homoeostasis. First rotined role of increase of factors of growth (transforming growth factor 1 type and insulin-like growth factor 1 type) and level of prolactin, near to the high value of limit of norm (interference value 16-30 ng/ml) in development of maximal proliferative activity in the epithelium of mammary glands (to the expression of marker of proliferation of Ki-67 determined on a level) on the basis of cross-correlation analysis between these indexes. On the basis of findings developed and inculcated in practice the scientifically grounded system of the health centre system, inspection, treatment, medical rehabilitation and complex prophylaxis of dishormonal diseases of mammary glands for patients with violations of reproductive health, the practical use of which allowed to reduce frequency of dishormonal diseases of mammary glands and gynaecological diseases for the women of reproductive age. For practical obstetrics and gynaecology the most meaningful factors of risk of development of dishormonal diseases of mammary glands, marked algorithms and markers of estimation of the state of mammary glands and hormonal homoeostasis, are selected for the patients of reproductive age with 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.

The results of the conducted researches testify that the dishormonal diseases of mammary glands for the women of reproductive age are diagnosed in 72.0% gynaecological patients, that at 3.5 time higher than during the leadthrough of prophylactic reviews – 20.0%. In a structure a most fate is occupied by diffuse dysplasia – 74.0%; a cystophorous form of dysplasia with proliferation of epithelium is 7.0%, mammalgia – 10.0% and galactorrhea – 9.0% respectively. For patients with the dishormonal diseases of mammary glands for certain more frequent violations of somatic and reproductive health appear by comparison to a control group: gynaecological diseases – in 74.0%, pathological changes of structure and function of thyroid – in 72.0%, increase of body mass index – in 32.0%, abuse of smoking – in 20.0%, infertility – in 12.0%, reproductive losses in anamnesis take place in 32.0%, before menarche (to 12 years) – in 18.0%, violation of lactation and short-term lactation in anamnesis – in 50.0%. Most statistically the meaningful factors of risk of development of all nosology variants of dishormonal diseases of mammary glands is: gynaecological diseases (for the polypuses of endometrium coefficient of regression $k=0.092$, $p=0.033$, for a hystero myoma there is $k=0.074$, $p=0.038$), row of unfavorable factors of reproductive anamnesis (artificial and spontaneous abortion ($k=0.110$, $p<0.001$), infertility ($k=0.097$, $p=0.005$), violation of lactation ($k=0.305$, $p=0.025$) and brief lactation ($k=0.196$, $p<0,001$), hyperprolactinemia ($k =0.097$, $p =0.037$)).

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.

To all women of reproductive age with the dishormonal diseases of mammary glands, violations of menstrual cycle in anamnesis it is necessary the loss of the desired pregnancy to conduct the screening inspection of thyroid, including an echography, blood test on a thyrotropic hormone, determination of index of ioduria. At the exposure of pathological changes endocrinology has the rotined consultation and clinical supervision, at presence of iodine deficiency is setting of preparations of potassium of iodide of 100-150 mcg/day, at presence of hypothyroidism– setting of preparations of levothyroxine.

To the patients with mammalgia and galactorrhea after the conducted inspection it is recommended to appoint the differentiated medicinal treatment in accordance with found out the spectrum of violations (gynaecological diseases are treatment on the proper protocols, hyperprolactinemia are dopaminergic preparations under control the level of prolactin lasted, at a level 16-30 ng/ml are phytopreparation with a dopaminergic action 3 months, absolute or relative hyperestrogenia is preparations of progesterone in the second phase 3 menstrual cycles). Patients of reproductive age with diffuse dysplasia of mammary glands must be under the clinical supervision of gynaecologist, at hyperprolactinemia at the same time and for endocrinology, at the high risk of shrine of mammary glands – also and for an oncologist.

Patients of reproductive age with the cystic-proliferation form of dysplasia of mammary glands must be under the clinical supervision of gyna-

ecologist and oncologist, at hyperprolactinemia also and for endocrinology. About a necessity diagnostic biopsy made decision individually. Except for treatment of found out pathology of thyroid and gynaecological diseases, medicinal therapy is conducted them in accordance with found out violations.

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.

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 пацієнток 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 рецидивів 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 пацієнток 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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНІ АСПЕКТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ІЗ ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ	32
1.1 Порухення менструальної функції в аспекті репродуктивного здоров'я	32
1.2 Доброякісна патологія молочних залоз	45
1.3 Поєднання порушень менструальної функції та доброякісної патології молочних залоз	71
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	75
2.1 Дизайн дослідження	75
2.2 Методи дослідження	78
2.3 Методи профілактики і лікування ДЗМЗ у пацієнток репродуктивного віку	88
РОЗДІЛ 3	
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ПАЦІЄНТОК ІЗ ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ	95
Висновки до розділу 3	120
РОЗДІЛ 4	
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ТА ОЦІНКА ЧИННИКІВ РИЗИКУ	121
4.1 Клініко-анамнестичні характеристики	121

4.2 Регресійний аналіз основних чинників ризику розвитку дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок репродуктивного віку	151	
Висновки до розділу 4.....	170	
РОЗДІЛ 5		
РЕЗУЛЬТАТИ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ		172
5.1 Функціональний стан щитоподібної залози	172	
5.2 Характеристика показників гормонального гомеостазу.....	176	
5.3 Показники факторів росту	184	
Висновки до розділу 5.....	187	
РОЗДІЛ 6		
РЕЦЕПТОРНИЙ СТАТУС І ПОКАЗНИКИ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ І ПРОЛІФЕРАЦІЇ В ТКАНИНІ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ.....		189
6.1 Результати визначення рівня експресії рецепторів до гормонів	189	
6.2 Показники маркерів апоптозу і проліферації.....	193	
Висновки до розділу 6.....	197	
РОЗДІЛ 7		
ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ДИСГОРМОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ.....		199
Висновки до розділу 7.....	219	
РОЗДІЛ 8		
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	221	
ВИСНОВКИ	234	
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	238	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	241	
ДОДАТКИ	270	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АІТ – аутоімунний тереоїдит
АГЕ – абсолютна гіперестрогенія
АМГ – антимюллерів гормон
АМК – аномальні маткові кровотечі
АТ-ТПО – антитіла до тиреопероксидази
АТ-ТГ – антитіла до тиреоглобуліну
БПР – безперервний професійний розвиток
ВАШ – візуально-аналогова шкала
ВГЕ – відносна гіперестрогенія
ГВ – грудне вигодовування
ГЗ – гінекологічні захворювання
ГПРЛ – гіперпролактинемія
ДМЗ – дисплазія молочних залоз
ДЗМЗ – дисгормональні захворювання молочних залоз
ДГЕА-с – дегідроепіандростерон сульфату
ДС – диспансерне спостереження
Е – естрадіол
ЕПК – Естрадіол / Прогестерон
ІГХ – імуногістохімічний
ІЦХ – імуноцитохімічний
ІМТ – індекс маси тіла
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
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
РНПЛ – раптове немедикаментозне припинення лактації
СА – спонтанний аборт
СТГ – соматотропний гормон
ТАБ – тонкоголкова аспіраційна біопсія
Т – тестостерон
Т віль. – вільний тестостерон
ТТГ – тиреотропний гормон
Т3 – трийодтиронін
Т3віль. – 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

ША – штучні аборти

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

Підгрупи:

Г – галакторея

Д – дифузна дисплазія

К – кістозна дисплазія з епітеліальною проліферацією

М – мастодинія

ВСТУП

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 [15, 42].

Кількість зареєстрованих гінекологічних захворювань (ГЗ) не зменшується, залишаються актуальними проблеми невиношування вагітності і безпліддя [143, 152]. Ці чинники є передумовами розвитку дисгормональних процесів в жіночій репродуктивній системі, збільшення кількості передпухлинної патології [47, 160].

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% [106, 170]. Окремі форми доброякісних процесів містять підвищений ризик злякисної трансформації і вимагають оперативного лікування; при кістозній мастопатії з епітеліальною проліферацією ризик розвитку раку молочної залози подвоюється [176, 179]. 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 [192, 200]. Оперативні втручання на МЗ погіршують якість життя пацієнток, при цьому страждають в першу чергу показники психологічного здоров'я [122, 201].

Існування тісного патогенетичного взаємозв'язку між станом МЗ і порушеннями РЗ визнається більшістю дослідників [19, 204], але меха-

нізми такого взаємозв'язку залишаються неясними, результати досліджень і відношення різних авторів до інтерпретації стану МЗ при виборі методу лікування гінекологічних захворювань суперечливі [21, 208]. Відсутня єдина концепція диференційованого підходу до надання допомоги залежно від нозологічної форми захворювання МЗ, організаційні підходи спірні.

Отже, на підставі широкої поширеності дисгормональних захворювань молочних залоз 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 пацієнток 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 пацієнток 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 пацієнток 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 і 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 пацієток 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 пацієток 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 з 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 пацієнток на 29,0%, частку пацієнток 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 пацієнток з порушеннями репродуктивного здоров'я. На I етапі з метою вивчення стану молочних залоз, поширеності та структури їх захворювань, частоти поєднання ДЗМЗ з різними порушеннями репродуктивного здоров'я 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 жінок (62,5%), при цьому серед гінекологічних пацієнток в 72,0% (2300 випадків), серед тих, що звернулись з метою профілактичного огляду – у 21,0% (170 пацієнток) випадків. На II етапі проведено проспективний статистичний аналіз клініко-анамнестичних показників стану репродуктивного і соматичного здоров'я 1000 пацієнток репродуктивного віку з різними нозологічними варіантами ДЗМЗ з метою визначення чинників ризику. Поглиблене лабораторне обстеження для уточнення і доповнення патогенезу ДЗМЗ і наукового обґрунтування принципів диспансеризації, лікування і профілактики ДЗМЗ. На III етапі – розробка і впровадження комплексу організаційних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнток репродуктивного віку з ДЗМЗ

на тлі порушень репродуктивного здоров'я. На IV етапі – оцінка ефективності застосування розробленого комплексу організаційних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнок репродуктивного віку з ДЗМЗ 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 телемосту «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 телемосту «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, симпозиумах 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ІЗ ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

1.1 Порухення менструальної функції в аспекті репродуктивного здоров'я

Нерегулярний менструальний цикл (МЦ) є одним їх частих проявів гінекологічних захворювань у жінок [42, 81, 99, 186, 267]. Незважаючи на великі адаптаційні можливості жіночого організму, в останні 30 років відзначається неухильний ріст порушень репродуктивної функції, відсоток жінок з порушенням регулярності менструації з 1985 по 2021 роки збільшився в 7,3 рази і середній вік жінок складає 29,8 року [19, 42, 150, 211, 273]. Окрім планування вагітності в цьому віці для жінки може бути актуальне й обговорення питань контрацепції. За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 40% жінок репродуктивного віку вважають, що їх потреби в плануванні сім'ї не задовольняються під час консультування [85, 197, 227, 238]. Рекомендуючи контрацепцію, важливо враховувати характеристики потенційного споживача, базовий ризик захворювань, можливі небажані лікарські реакції різних препаратів, вартість, доступність і вподобання самої жінки [17, 88, 196, 199, 223, 230, 249]. Було помічено, що дівчата, які проживають в сільській місцевості, в 1,5 рази рідше мають нерегулярний МЦ в порівнянні з міськими однолітками, що може бути пов'язано з синдромом мегаполісу, а також порушенням циркадних ритмів і зниженням синтезу мелатоніну в мешканок великих міст [49, 191, 233, 251].

Деякі пацієнтки не вважають проблемою і, отже, не звертаються за медичним консультуванням при нерегулярному МЦ і неплануванні вагітності, в цьому випадку завданням сімейного лікаря і гінеколога під

час консультування є донести інформацію, що регулярний МЦ є маркером фізичного і психічного благополуччя у жінок репродуктивного віку. А. Lania та співавтори (2019) зазначають, що, як правило, лікар на прийомі відразу призначає обстеження жінці із скаргами на нерегулярний МЦ, не збираючи анамнезу, і далі вже «лікує» її порушення, виявлені при обстеженні (наприклад, гормональні), знову ж таки не впливаючи на патогенетичний чинник цих порушень [211]. Завданням клініциста, згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, є охорона репродуктивного здоров'я, яке включає репродуктивні процеси, функції і систему на усіх етапах життя, навіть в ті періоди, коли пацієнтка не планує вагітність [15, 19, 42, 163, 173, 227].

Різноманіття нозологічних форм порушень МЦ (ПМЦ) зумовлене його багатоступінчастою регуляцією. ПМЦ можливі внаслідок як порушення безпосередньо роботи гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, так і впливу на неї ззовні – наприклад, стрес, порушення харчової поведінки, некоректно використовуване фізичне навантаження, порушення циркадних ритмів внаслідок позмінної роботи тощо. Головними причинами «негормональних» і «неорганічних» порушень регуляції репродуктивної системи є стресовий чинник, коливання маси тіла, порушення харчової поведінки, фізичне навантаження без урахування індивідуальних особливостей, прийом лікарських препаратів, що впливають на синтез, метаболізм, рецепцію і зворотне захоплення нейротрансмітерів і нейромодуляторів [10, 16, 21, 41, 149, 153, 211, 221].

За рахунок чого ж виросла частота зустрічання синдрому ПМЦ? Відповіддю на це питання може бути збільшення відсотка жінок, які проживають у великих містах і піддаються різним впливам середовища: постійний стресовий чинник на роботі, порушення ритму «сон-пильнування», хронічне недосипання, робота в офісі з ненормованим робочим днем, порушення харчових звичок – дотримання різних систем харчу-

вання, наприклад для зниження маси тіла, відмова від деяких продуктів харчування, зловживання фастфудом тощо. Таким чином, нерегулярний МЦ – це не завжди наслідок ендокринно-гінекологічних захворювань, цей вплив епігенетичних чинників на молоду жінку, а стрес – основний чинник ризику цих порушень. У дослідженні Х. Xing та співавтори (2020) показали, що порушення сну негативно впливає на МЦ [273]. Нерегулярний МЦ, сильні менструальні кровотечі, подовження менструальної кровотечі (≥ 7 днів), дисменорея і передменструальний синдром частіше зустрічалися у жінок репродуктивного віку з порушенням сну, ніж без них ($p < 0,05$). Крім того, погана якість сну корелювала з сильною менструальною кровотечею (ВР 1,75; 95% ДІ 1,12-2,72), безсоння було достовірно пов'язане з нерегулярним МЦ (ВР 1,36; 95% ДІ 1,02-1,80), сон менше шести годин – з передменструальним синдромом. Дослідження Т. Кім та співавторів (2018) припускає позитивний зв'язок порушень психолого-психіатричного здоров'я і короткої тривалості сну з нерегулярним МЦ у молодих жінок [205]. Порушення синтезу мелатоніну у жінок з короткою тривалістю сну може бути також чинником ризику розвитку порушень менструальної функції. Попередником мелатоніну є плазмовий триптофан, який перетворюється на 5-гідрокситриптофан, а потім в серотонін, цей процес неможливий без достатньої кількості фолатів в організмі [44, 131, 161, 172, 231]. Згідно з дослідженнями L. Bungum (2021), процес біосинтезу мелатоніну має циркадний характер [160].

Впродовж останнього десятиліття зростає інтерес до фізіологічних ефектів гормональної регуляції системи «сон-пильнування», зокрема до гормону епіфізу (шишковидної залози) мелатоніну, який є одним з ключових медіаторів впливів епіфізу на ендокринну, імунну й інші системи організму, включаючи регуляцію системи «сон-пильнування» [151]. Ще дослідження D. Roy та співавторів (2012) показали, що мелатонін може змінювати пульсуючу секрецію лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і

регулювати фолікулогенез [244]. Неодноразово в роботах останніх років було показано, що цей гормон епіфізу бере участь у підтримці нормального дозрівання фолікулів за рахунок підвищеної концентрації (втричі) в гранульозних клітинах і фолікулярній рідині (при порівнянні з рівнями в крові) [239]. Мелатонін регулює секрецію гонадотропних гормонів (ЛГ, фолікулостимулюючого гормону – ФСГ), а також пролактину відповідно до добового фотоперіоду [244, 272]. Згідно з роботою L. Diaz та співавторів (2019), генна експресія і пульсуюча секреція гонадотропін-рилізінг-гормона (ГнРГ), який контролює секрецію ЛГ і ФСГ, залежить від мелатоніну і має циклічність 24 години [171]. У жінок репродуктивного періоду з високою концентрацією мелатоніну в сироватці крові було відмічено пригнічення функції гіпоталамуса (у рамках розвитку функціональної гіпоталамічної аменореї) зі зниженим рівнем пульсуючої секреції ГнРГ і ЛГ, що, у свою чергу, впливає на весь процес фолікулогенезу [58, 128, 177, 185, 192].

З початку 2000-х років активно обговорюється вплив сну і його порушень на овуляторну функцію. Овуляція – це теж частина ендогенного циркадного ритму жінки, хронічна ановуляція може порушувати регулярність МЦ [151]. У медсестер, стюардес, жінок зі змінним графіком роботи були відмічені частіші ПМЦ і ненастання вагітності, пов'язані із синдромом хронічної ановуляції. ПМЦ у цих жінок можуть бути пов'язані зі зміною пульсації та амплітуди ЛГ внаслідок порушень циркадного ритму і порушення сну [153], а також із «стресом» гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі. Сон чинить пряму супресивну дію на секрецію ЛГ, сприяючи в нічний час зниженню рівня цього гонадотропного гормону в жінки репродуктивного віку в ранню фолікулярну фазу МЦ. Оскільки жінки, які працюють або вчаться в нічний час, мають коротший і, як правило, поверхневий переривчастий сон, то дисфункція яєчників може бути пов'язана з порушенням вироблення і амплітуди гонадотропних

гормонів через вплив на ГнРГ [128, 151, 153]. У свою чергу, такі ПМЦ можуть бути чинником ризику безпліддя, малого гестаційного віку і передчасних пологів [128, 251, 255].

У більшості досліджень останніх десятиліть поняття «стрес-провокована», «стрес-залежна» і «гіпоталамічна» аменорея є синонімами, а «гіпоталамічна» періодично замінюється терміном «психогенна», у виникненні якої основна роль відводиться порушенням роботи центральної нервової системи. Стрессова дія, реалізуючись через гіпоталамо-гіпофізарну систему, призводить до порушення утворення домінантного фолікула і, як наслідок, формування ановуляторного циклу [133, 182, 185, 262]. Окрім аменореї, стрес-залежні ПМЦ можуть бути у вигляді аномальних маткових кровотеч, соматичних та емоційно-забарвлених циклічних розладів (передменструальний синдром і передменструальний дисфоричний розлад) [43, 58, 62, 145]. Важливо підкреслити, що стресові чинники, пов'язані з ПМЦ, необов'язково повинні носити катастрофічний характер (загроза життю, смерть близької людини тощо). Дистрес може бути пов'язаний і зі значимими психогенними чинниками, які відносяться до повсякденного (побут, навчання, робота) або сімейного життя [15, 70, 185]. Оскільки такого роду стресові чинники супроводжують нас постійно, особливо при проживанні у великих містах, частота стрес-залежних ПМЦ за останні десятиліття суттєво зросла. Дівчата, які здобувають вищу професійну освіту, в 4 рази частіше страждають на ПМЦ, пов'язаний із стресовим чинником [202, 242]. При цьому корекція психічних розладів і порушень, включаючи психотерапевтичні методи, згідно з дослідженням Е.П. Хащенко та співавторів (2018), у пацієнок з функціональною гіпоталамічною аменореєю виявляється ефективною в 87,5% відносно стабілізації як емоційного і психологічного статусу жінки, так і гормональних показників [133]. Проте в реальному житті і практиці існує складність знайти й отримати якісну медичну допомогу в об'ємі консультування

психоневролога (психіатра) і/або клінічного психолога. Як одну з причин можна виділити, що цей вид консультації не входить в стандарти обов'язкового медичного страхування (тобто фінансово витратний для пацієнток), пацієнтки (і лікарі) не мають оперативної інформації щодо надання такого виду допомоги, тобто вона є відтермінованою у часі. Патогенетичне лікування, як правило, неможливо отримати швидко, а при нерегулярному МЦ і наявності статевого життя існує ризик настання незапланованої вагітності. «Терапевтичні» думки в таких ситуаціях можуть бути наступними: використання гестагенних препаратів (до моменту компенсації головної причини) в циклічному режимі (при аменореї – якщо гестагенова проба була позитивною); призначення естроген-гестагенних препаратів (біоідентичний естроген + гестаген); призначення КОК за необхідності контрацепції (запит самої пацієнтки) [14, 16, 85, 95, 101, 127, 132, 179, 180, 230]. Згідно з рекомендаціями ACOG (2018), комбіновані оральні контрацептиви – це терапія першої лінії при аномаліях менструального циклу, викликаних порушенням секреції естрогену [147].

Порушення харчової поведінки – часта проблема у жителів великих міст, яка може призводити до надмірної маси тіла й ожиріння. Маса тіла жінки в репродуктивному періоді – це не лише чинник, який турбує жінку з естетичної точки зору, але й параметр, що оцінює акушер-гінеколог як можливий тригер ПМЦ [10, 50, 134, 218, 220, 223]. А. Jukis та співавтори (2019) підкреслюють, що занепокоєння своєю вагою може полягати в основі та бути незалежним чинником ризику ПМЦ і формування в майбутньому функціональної гіпоталамічної аменореї [202]. Ожиріння у жінок репродуктивного віку супроводжується високою частотою ановуляції, синдромом гіперандрогенії, ПМЦ, патологією ендометрія, безпліддям [2, 121, 144, 214, 227, 238, 277]. Надмірна маса тіла чинить негативний вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь, порушує ритм і співвідношення

гонадотропних гормонів, знижує інтенсивність фолікулогенезу і провокує зниження рівня прогестерону [115, 125, 150, 203]. Надмірна маса тіла або ожиріння є захворюванням, яке може супроводжуватися вираженими мікронутрієнтними дефіцитами, наприклад фолатним, і недостатністю вітаміну D [202, 203]. У дослідження С.М. Pfeiffer та співавторів (2021) були включені 200 жінок репродуктивного віку з різними видами ПМЦ («довгий», «мізерний», «кровомазання» в середині циклу, альгоменорея), 116 з яких приймали 400 мкг фолатів в добу. Кожна третя жінка повідомила про відновлення регулярного МЦ на тлі компенсації фолатного статусу [231]. Додавання фолатів до основного лікування ПМЦ сприяє відновленню регулярного МЦ [202, 203, 242].

Незважаючи на вдосконалення можливостей гінекологічної ендокринології і малоінвазивної хірургії, проблема аномальних маткових кровотеч (АМК) у жінок різного віку залишається актуальною. Рівень звернення жінок з приводу патологічних кров'янистих виділень із статевих шляхів зберігається на високому рівні. У репродуктивному віці скарги на АМК пред'являють, за даними різних авторів, від 17,4 до 24,0% жінок [43, 255]. S.D. Harlow, O.M. Campbell (2019) відмічають, що в цілому поширеність АМК у жінок репродуктивного віку сягає 35,0% [191].

Окрім того, що патологічні кров'яністі виділення з піхви можуть бути симптомом досить серйозних гінекологічних захворювань, аж до злоякісних новоутворень органів репродуктивної системи, самі по собі АМК вкрай несприятливо впливають на здоров'я і благополуччя жіночого населення [19, 99, 184, 199]. Відхилення величини менструальної крововтрати (за рахунок збільшення тривалості, об'єму або частоти кровотеч) призводить до розвитку хронічної анемії, підвищеної втоми і загальної слабкості, зниження якості життя жінки, обмеження соціальної активності і працездатності, підвищення матеріальних витрат на відновлення показників здоров'я.

Аномальна маткова кровотеча – це будь-яка маткова кровотеча, що відхиляється від параметрів нормального менструального циклу, встановлених в 2011 році FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) [226] і характеризується тривалістю понад 8 днів, надмірною крововтратою і/або частотою з інтервалом менше 24 днів (або більше чотирьох епізодів за 90 днів). Експертною групою FIGO сформульована сучасна класифікація АМК, дещо модифікована в 2018 р., яка стандартизує термінологію залежно від етіологічної структури [227]. Класифікаційна система PALM – COEIN є досить простою і зрозумілою як для лікарів, так і для пацієнок. Вона поділяє АМК на дві групи залежно від наявності або відсутності органічної патології матки. Група захворювань PALM характеризується органічною або структурною етіологією кровотечі; діагностика цих станів заснована на методах візуалізації і/або гістологічному дослідженні: P – поліп, A – аденоміоз, L – лейоміома, M – малігнізація або гіперплазія ендометрія. Друга група відбиває інші можливі причини АМК, не пов'язані з безпосереднім ураженням тіла матки: C – коагулопатія, не пов'язана з прийомом антикоагулянтів; O – овуляторна дисфункція, за винятком ятрогенного генезу, E – ендометріальна дисфункція, I – ятрогенні причини, N – що не відносяться до жодної з категорій [227, 257].

Природжені і/або придбані порушення системи гемостаза зі схильністю до геморагій зустрічаються більш ніж у половини пацієнок з АМК, 75% з них припадає на тромбоцитопатії [21, 43, 193]. Причини овуляторної дисфункції вкрай різноманітні, найчастіше вони пов'язані з порушенням функції жовтого тіла. Субстратом для АМК-О є різні ендокринопатії і порушення функції центральної нервової системи (гіперпролактинемія, синдром полікістозу яєчників, гіпотиреоз, ожиріння, анорексія, різка втрата ваги або екстремальні навантаження – надмірні спортивні тренування і виражене нервово-психічне перенапруження) [92, 134, 271,

275]. АМК, пов'язані з ураженням ендометрія, можуть бути зумовлені наявністю хронічного запального процесу, змінами в процесах регенерації ендометрія і різними локальними відхиленнями від нормальних механізмів ангиогенезу [52, 154]. Про ятрогенні причини (АМК-І) можна говорити у випадках, коли простежується виражений зв'язок між появою патологічних симптомів і застосуванням лікарських засобів, найчастіше до таких проявів призводить прийом антикоагулянтів або гормональних лікарських засобів, антибіотиків або протипухлинних хіміопрепаратів, до ятрогенних дій відноситься також введення внутрішньоматкових засобів [21, 62, 131, 141, 179, 199]. До групи АМК-Н відносять ті випадки, коли існуючі стандартні методи дослідження не дають можливості чітко визначити причину кровотечі та класифікувати її.

Зважаючи на таке різноманіття етіологічних чинників, а також незначну достовірність інформації щодо особливості типів кровотеч при тій або іншій патології, діагностика причин кровотечі досить складна, а представлена класифікація дозволяє структурно орієнтувати лікаря акушера-гінеколога первинної ланки на діагностичний пошук причини АМК. При цьому не можна ігнорувати клінічний етап діагностики у вигляді аналізу скарг пацієнтки на порушення менструального циклу і його характер, супутні симптоми, соматичну патологію і медикаменти, що приймаються, але основним для ухвалення рішення щодо тактики ведення пацієнтки будуть інструментальні методи уточнення діагнозу [21, 59, 90, 156, 164].

Менструальний цикл може бути індикатором загального стану здоров'я і благополуччя пацієнтки [5, 19, 146, 185]. Етіологію аменореї можна підрозділити на наступні категорії: аномалії відтоку, первинна недостатність яєчників, порушення гіпоталамуса або гіпофіза, інші порушення ендокринних залоз, наслідок хронічних захворювань, фізіологічні або індуковані порушення [91, 128, 206]. При оцінці первинної аменореї

важливо враховувати наявність аномальної анатомії таза [110, 141]. Усі причини вторинної аменореї можуть проявлятися як первинна аменорея, і діагностика в даному випадку аналогічна [126, 207].

Функціональна гіпоталамічна аменорея – це форма хронічної ановуляції, яка не викликана органічними причинами, що ідентифікуються. Термін «функціональна» означає, що корекція або поліпшення причинно-наслідкових поведінкових чинників відновить овуляторну функцію яєчників. Безпосередньою причиною ановуляції є функціональне зниження вироблення гонадотропін-рилізінг-гормона (ГнРГ), яке проявляється зниженням частоти імпульсів лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Зниження рівня ГнРГ призводить до того, що рівні продукованих ЛГ і ФСГ стають недостатніми для підтримки фолікулогенеза та овуляторної функції яєчників. Введення екзогенного ГнРГ або гонадотропінів відновлює фолікулогенез [58, 128, 185, 272].

Згідно з клінічними рекомендаціями Ендокринологічної спілки (2019), для встановлення діагнозу функціональної гіпоталамічної аменореї (ФГА) слід виключити анатомічну або органічну основу цієї патології. Діагностична оцінка ФГА є доцільною у підлітків і жінок, у яких інтервал менструального циклу постійно перевищує 45 днів і/або аменорея триває три місяці й більше [44, 64, 65, 229]. Пропонується проводити скринінг пацієнтів з ФГА на предмет розладів психіки [185].

Порушення регулярності менструального циклу та аномальні маткові кровотечі є важливими симптомами в діагностиці безпліддя у жінок. Так, матковий чинник безпліддя й овуляторна дисфункція проявляються у вигляді відхилення від параметрів нормального менструального циклу. На жаль, при ановуляції порушується процес утворення жовтого тіла, що призводить до недостатньої секреції прогестерону. Отже, при лікуванні жінок з безпліддям в циклах допоміжних репродуктивних технологій підтримка лютеїнової фази сприятиме необхідному рівню прогестерону

для належного функціонування жовтого тіла і показників стану ендометрія для імплантації [121, 143, 265].

Нормальне функціонування репродуктивної системи вимагає динамічної взаємодії усіх її ланок, величезну роль в якому відіграє відповідна забезпеченість мікронутрієнтами, що є кофакторами біохімічних реакцій. Мікронутрієнти (вітаміни і мінерали) – есенціальні чинники живлення, необхідні для нормального обміну речовин, розвитку і захисту організму від шкідливих дій довкілля і забезпечення усіх життєвих функцій, включаючи відтворення генофонду [118, 172]. Будучи ендogenous регуляторами синтезу і секреції гормонів, мікронутрієнти підтримують їх баланс. Формування стійкого менструального циклу, зріст і розвиток фолікулів може порушуватися на тлі дефіциту магнію, заліза і вітаміну D, який, за даними наукових досліджень, зустрічається доволі часто [118, 202]. Пограничний або помірний дефіцит магнію реєструється у 20-63% жінок у віці 18-45 років, кожна п'ята невагітна жінка репродуктивного віку, за даними ВООЗ, має залізодефіцитну анемію і спровоковані цим сильні менструальні кровотечі [44, 62, 116, 250]. Тому для вдосконалення лікувально-профілактичних підходів у пацієнок з порушенням менструальної функції неорганічного генезу важливою є оцінка ролі мікронутрієнтних дефіцитів.

Порушення менструальної функції (ПМФ) можуть бути наслідком найрізноманітніших захворювань як органічного, так і функціонального характеру, що в рівній мірі заслуговують на увагу з огляду серйозних наслідків: від репродуктивних невдач до зниження тривалості життя [77, 267].

Згідно міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, порушенням менструальної функції привласнюються наступні коди: 91.0 Первинна аменорея; 91.1 Вторинна аменорея; 91.2 Аменорея неуточнена; 91.3 Первинна олігоменорея; 91.4 Вторинна олігоменорея; 91.5 Олігоменорея неу-

точнена; 28.9 Дисфункція яєчників неуточнена. Розуміння того, як влаштована репродуктивна система, дозволяє визначати патогенетичні підходи до лікування порушень менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності та пов'язаних з ними патологічних процесів. Функціонування репродуктивної системи забезпечується генетично запрограмованою взаємодією п'яти основних ланок, кожна з яких регулюється за принципом прямого і зворотного, позитивного і негативного взаємозв'язку: кора головного мозку і екстрагіпоталамічні структури (лімбічна система, гіпокамп, мигдалеподібне тіло); гіпоталамус – основне місце секреції гонадотропін-рилізінг-гормону; передня доля гіпофіза (аденогіпофіз), де секретуються ФСГ, ЛГ, пролактин, а також АКТГ, СТГ, ТТГ; яєчники; органи-мішені для статевих гормонів (матка, маткові труби, слизова оболонка піхви), в яких відбуваються циклічні процеси, а також органи, в яких представлені рецептори до статевих стероїдів, – молочні залози, волосяні фолікули, кістки, жирова тканина, центральна нервова і серцево-судинна системи [47, 50, 63, 74, 131, 185, 236, 267]. Циклічне функціонування репродуктивної системи забезпечується також роботою інших периферичних ендокринних залоз (надниркових, щитовидної), які знаходяться в тісному взаємозв'язку з нею [74].

Розлади регуляції репродуктивної системи в різних її ланках проявляються безліччю патологій: порушення менструальної функції – від аменореї до аномальних маткових кровотеч; безпліддя; невиношування; розлади метаболічних процесів; косметологічні і психологічні проблеми.

Основною патогенетичною ланкою формування нормогонадотропних порушень менструальної функції (НПМФ) є центральні нейромедіальні зміни, які призводять до розладу секреторного коду ГнРГ гіпоталамусом, що, у свою чергу, призводить до зниження частоти й амплітуди імпульсів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), а також співвідношення ФСГ і ЛГ. Рівень

інших гормонів тропів гіпофіза у пацієток з НПМФ відповідає нормальним показникам, і це дозволяє виключити патологію гіпофіза і гіперпролактинемічний гіпогонадизм (ГГ). НПМФ можуть проявляти себе аритмією, олігоменореєю, аменореєю, ациклічною аномальною матковою кровотечею і, як правило, супроводжуються порушенням овуляції. Важливо підкреслити, що часто порушення менструального ритму (аритмія, олігоменорея, аменорея) розглядають окремо, тоді як вони можуть бути проявом єдиного патологічного процесу, переходити з однієї форми в іншу, спостерігаючись послідовно на різних етапах життя у однієї ж тієї жінки [55, 100, 232, 239, 240, 256].

Принцип лікування жінок з НПМФ базується на необхідності сприяти «запуску» власних механізмів, які регулюють менструальний цикл. При цьому не повинен пригнічуватися синтез власних гонадотропних та оваріальних гормонів [66, 92, 259]. Враховуючи генетичну схильність до НМФ, природжену неспроможність гіпоталамічної регуляції, ці пацієнтки вимагають «довічного спостереження», індивідуальних програм лікування, послідовного проведення оздоровлюючих заходів, а також системності їх застосування. Таким чином, лікування пацієток з НПМФ є складним, багатогранним завданням, що вимагає детального вивчення стану здоров'я жінки, встановлення єдиного клінічного діагнозу, розробки персоналізованих лікувальних програм на тривалий період часу.

Таким чином, порушення менструальної функції є маркером порушень репродуктивного здоров'я жінки. Це симптом, який маніфестує велику кількість різних захворювань, – від функціональних стресово-зумовлених розладів до важких органічних, у тому числі онкологічних, процесів [16, 141, 172, 232]. Дуже часто (у 75% випадків) НМФ зумовлені порушеннями позитивного і негативного взаємозв'язку між ланками репродуктивної системи і включають ряд варіацій від недостатності лютеїнової фази й аритмії менструацій до аменореї [91-211]. Термін

«порушення менструальної функції» по суті своїй ширше, ніж порушення менструального циклу, оскільки включає не лише порушення циклічності овуляції і менструації, але й такі розлади, як дисменорея. Будь-які аномалії менструального циклу асоційовані з високим, у тому числі відстроченим, ризиком порушень фертильності і захворювань репродуктивної системи – прогестерондефіцитних станів, які зумовлюють розвиток гіперпластичних процесів ендометрія, патології молочних залоз, безпліддя і невиношування вагітності, тому нормалізація менструальної функції є необхідним заходом збереження здоров'я жінки і запорукою збереження її фертильності [136, 143, 184, 262, 265].

1.2 Доброякісна патологія молочних залоз

Невід'ємною частиною репродуктивної системи жінки є молочна залоза, тому велике значення у виникненні доброякісних захворювань молочної залози має вивчення несприятливих чинників репродуктивного здоров'я [107, 162, 254].

Молочна залоза схильна до постійних циклічних гормональних змін, пов'язаних в організмі жінки з менструальною функцією [48, 74, 234]. При порушенні циклічності фізіологічних процесів репродуктивної системи в тканинах молочної залози відбуваються порушення в рості й розвитку епітеліальної, сполучної і жирової тканини, що створює сприятливі умови для формування патологічних змін в молочних залозах [6, 82, 98].

Доброякісні захворювання молочних залоз відносяться до найбільш поширених захворювань у жінок різних вікових груп. Впродовж останнього десятиліття як у світі, так і в Україні відмічено значне зростання доброякісної і злоякісної патології молочних залоз, що не могло не привернути увагу онкологів, мамологів, гінекологів, хірургів і лікарів суміжних спеціальностей [9, 15, 45, 142, 152, 233, 251, 268].

Згідно гістологічної класифікації патології молочних залоз ВООЗ, мастопатія або фіброзно-кістозна хвороба (ФКХ) характеризується широким спектром проліферативних і регресивних процесів в тканині молочних залоз з порушенням співвідношення епітеліального і сполучно-тканинного компонентів [6, 86, 170, 252].

Фіброзно-кістозна хвороба є одним з найпоширеніших захворювань молочних залоз. Частота цієї патології в популяції складає 30-35%, а серед жінок, що страждають на різні гінекологічні захворювання, зумовлені ендокринною патологією, збільшується до 52-70% [47, 107, 176]. Частота мастопатії досягає максимуму до 45 років і знижується у пременопаузальному віці, тоді як частота раку молочної залози зростає до 60-65 років [276], тому в аспекті репродуктивного здоров'я актуальними є питання доброякісної дисплазії молочних залоз, для якої характерні патологічні зміни в клітинах, порушення співвідношення сполучно-тканинного й епітеліального компонентів, зміна тканин. При регресивних змінах утворюються кісти, можлива атрофія і фіброз. При проліферативних змінах виникає гіперплазія, проліферація сполучної тканини, проток, часток. Причинами, які провокують появу доброякісної дисплазії молочної залози, є спадковість, переривання вагітності, пізня вагітність, постійні психологічні стреси, порушення менструального циклу, ранне менархе, порушення в ендокринній системі, гінекологічні захворювання, запальні процеси в молочних залозах, травми молочних залоз – як єдина, так і систематичні [75, 142, 235]. Значний інтерес представляє залежність формування захворювань молочних залоз від особливостей гормонального статусу жінки [49, 122, 200].

На сьогодні, незважаючи на значну кількість робіт, присвячених проблемі ФКХ, етіологія і дані патогенезу до кінця не вивчені. Різноманіття форм диспластичних процесів і доброякісних пухлин молочної залози тільки підтверджують поліетіологічність їх виникнення. Проте,

враховуючи роль естрогену в розвитку гіперпластичних змін в органах репродуктивної системи, одним з етіологічних чинників розвитку захворювань молочних залоз вважаються стани, зумовлені відносною або абсолютною гіперестрогенією: на тлі зниження рівня прогестерону [7, 47, 84, 158, 264].

Нині відомі три механізми проліферативної дії естрогену на молочну залозу: пряма стимуляція клітинної проліферації за рахунок взаємодії естрадіолу з естрогеновими рецепторами; непрямий механізм за рахунок індукції синтезу чинників росту, діючих на епітелій молочної залози аутокринно або паракринно; стимуляція клітинного росту за рахунок негативного зворотного зв'язку, завдяки якому естроген нівелює ефекти інгібірувальних факторів росту [20, 85, 138, 145].

Роль гіперестрогенії у формуванні гормонозалежних захворювань молочних залоз була продемонстрована в експериментальних дослідженнях: відмічена здатність естрогену викликати проліферацію епітелію альвеол проток, посилювати активність фібробластів і викликати проліферацію сполучної тканини молочної залози [68, 82, 264]. Клінічні спостереження з високою часткою ймовірності підтверджують ці результати, виявляючи високу частоту поєднання ФКХ з ановуляцією, дисфункціональними матковими кровотечами, гіперпластичними процесами ендометрія, міомою матки, ендометріозом, тобто з патологією, при якій найчастіше виявляється гіперестрогенія [21, 52, 04, 25, 156, 184, 190].

Другим найбільш важливим гормоном, що впливає на стан молочних залоз в нормі і при патології, є прогестерон, який діє на клітинну проліферацію епітелію молочних залоз опосередковано, через чинники росту. У більшості випадків гіперпластичні процеси починаються в термінальних протоках (прострумова гіперплазія) з переважанням проліферації залізистого епітелію ацинусів (кінцевих бульбашок) і молочних ходів часток (часткова гіперплазія), іноді у поєднанні з проліферацією з'єдну-

вально-тканинної строми у жінок репродуктивного віку. Таким чином, прогестерон не лише здатний знижувати експресію рецепторів, естрогену, але й зменшувати локальний рівень активного естрогену, обмежуючи тим самим стимуляцію проліферації тканин молочної залози [43, 178]. У разі недостатності прогестеронової дії і відносного підвищення рівня естрогену підтримується проліферація з'єднувально-тканинного та епітеліального компонентів молочної залози, внаслідок чого розвивається обструкція проток, що з часом у деяких хворих призводить до збільшення альвеол і формування кістозних порожнин [208].

Незважаючи на численні дослідження, присвячені гормональним чинникам в розвитку ФКХ, залишається незрозумілим, чому диспластичні процеси захоплюють не всю молочну залозу, а тільки окремі її ділянки. Також незрозуміло, чому не у всіх хворих з гормональними порушеннями виникає ФКХ. На ці питання намагаються знайти відповідь, вивчаючи особливості впливу гормонів на рецепторний апарат тканини молочних залоз [111, 125, 168, 243, 264].

Враховуючи, що ФКХ розвивається не лише при порушеннях менструального циклу, але й на тлі збереженої менструально-репродуктивної функції, не виключено, що вирішальну роль в розвитку початкових етапів дисгормональних процесів молочних залоз відіграє не абсолютний рівень гормонів в плазмі, а локальний стан рецепторів до стероїдних гормонів в тканині залози. Вважається, що саме активність рецепторного апарату визначає виникнення патологічного процесу. Порушення гормональної рівноваги у ряді випадків викликає морфо-функціональну перебудову молочних залоз, проте у одних жінок ці зміни можуть не виходити за рамки фізіологічних клініко-морфологічних варіантів, а у інших, за умови активації рецепторного апарату, здатні проявитися патологічним процесом [111, 124, 169].

Що стосується ролі пролактину в розвитку патологічних змін молочних залоз, то думки учених з цього питання розходяться. Так, деякі дослідники відмічали значне підвищення рівня пролактину в плазмі крові впродовж менструального циклу у жінок з ФКХ в порівнянні із здоровими жінками, тоді як інші вчені не виявили підвищення рівня гормону при цій патології [96, 114, 153].

Останнім часом накопичилося досить інформації щодо ролі імунної системи в розвитку мастопатій – наслідки зміни імунологічної реактивності виявляються вже на ранніх стадіях доброякісної гіперплазії, причому зміни імунорегуляторних клітин корелюють із ступенем проліферації. Т.А. Єрмоленко та співавтори (2020) встановили зменшення як загального числа лімфоцитів, так і кількості В-лімфоцитів, а також зміну рівня імуноглобулінів у хворих з передпухлинними станами молочних залоз [46]. Дослідженнями, проведеними В.В. Подільським та співавторами (2021), було підкреслено супроводження проліферативних процесів молочних залоз імунологічною реакцією організму, що проявляється зменшенням кількості Т- і В-лімфоцитів, а також імуноглобулінів класу G [104]. Дисгормональні гіперплазії молочної залози можуть супроводжуватися пригніченням імунологічних реакцій. Враховуючи високу чутливість імунної системи, зміни в імунологічному профілі можуть з'являтися задовго до появи клінічних симптомів. У жінок з патологією молочних залоз відзначається помірне зниження клітинної ланки імунітету, і при цьому воно прямо пропорційно ступеню змін епітелію при мастопатії й онкологічних захворюваннях. Як правило, в гуморальній ланці імунної системи достовірних змін не спостерігається [46, 57, 67, 253].

У дослідженнях Т.А. Єрмоленко та співавторів (2020) наочно продемонстровано пригноблення клітинної ланки при мастопатії до рівня показників, характерних для хворих на рак молочної залози, що, на думку авторів, може бути зумовлено ендокринними порушеннями [46].

За даними С. Soni та співавторів (2021), середня кількість Т-клітин у здорових людей складає 72,8%, у жінок з доброякісними ураженнями молочних залоз – 60,6%, при раку – 41,5% [253].

Нині вже не викликає сумнівів той факт, що біологічні особливості пухлин багато в чому визначаються різноманіттям імунологічної відповіді організму на антигени пухлинних клітин. Імунна відповідь, як і всі біологічні функції, знаходиться під контролем різних регуляторних механізмів, що забезпечують відновлення початкового, «неактивного» стану імунної системи, коли імунної відповіді на цей антиген більше не потрібно. Формування імунної відповіді забезпечується наявністю антигену антигенпрезентуючих клітин, Т- і В-лімфоцитів – цитокінів, продукованих Т- і В-клітинами. Характер імунної відповіді як в кількісному, так і в якісному відношенні залежить від багатьох чинників, у тому числі від типу антигену, його дози і шляху потрапляння, від властивостей антигенпрезентуючих клітин і генетичних особливостей організму, а також від попереднього контакту імунної системи з цим або перехресно-реагуючим антигеном [63, 177].

Клітини імунної системи, беручи участь в регуляції гомеостазу за допомогою специфічних імунних механізмів, виявилися здатними експресувати рецептори до багатьох сигнальних молекул, опосередкованих дією нейроендокринної системи, а також синтезувати деякі еволюційно консервативні пептиди [55, 67, 194, 208]. У їх ряду заслуговують на згадку нейропептиди, тахікініни, інсулінові гормони [83], проопіомеланокортин, дериватом якого є АКТГ, і, нарешті, гормон росту і пролактин, рецептори яких відносяться до сімейства гемопоетинових рецепторів до інтерлейкінів, еритропоетину, гранул оцитарно-макрофагального колонієутворюючого чинника. У зв'язку з вищесказаним заслуговують на увагу факти, що свідчать про здатність гіпоталамічних нейросекреторних клітин експресувати не лише рецептори до ІЛ-1, але й сам ІЛ-1. Одним з чинників,

який призводить до активації імунної системи, є зміна гормонального гомеостазу [5, 174, 189, 198].

Останнім часом було доведено, що саме статеві стероїдні гормони впливають на здатність зрілих ефекторних клітин до реалізації імунної відповіді, їх пряма дія на органи і тканини імунної системи забезпечується шляхом рецепторно-опосередкованої дії [178]. Нині виразно ідентифікуються різні рецептори як прогестерону, так і естрогену. Наявність рецепторів до естрогену на ретикулоепітеліальному матриксі тимусу пояснює можливість регуляції функцій імунної системи як непрямим шляхом – через зниження продукції гормонів тимусу (тимозину, тимопоетину, тимічного гуморального чинника, тимуліну) і дію на рівень цитокінів, так і прямим шляхом – через лімфоцитарні стероїдні рецептори [187]. При цьому рецептори до естрогену тільки у меншій мірі вираженості ідентифіковані і на лімфоїдних клітинах, і на циркулюючих лімфоцитах, особливо багато відповідних рецепторів на Т-клітинах цитолітичної (супресивної) природи [57, 204].

Виявлено, що естрадіол стимулює антигенна специфічна імунна відповідь, можливо, шляхом пригнічення CD8 Т-клітин і, відповідно, активації CD4 Т-клітин, а згодом регулює В-клітинну функцію [250]. Крім того, виявлено існування як андрогенних, так і естрогенних рецепторів і на стромальних клітинах кісткового мозку. Це дозволяє припустити, що стромальні клітини є потенційною мішенню для естрогенної активності [204]. Так, естроген уповільнює продукцію лімфоцитів опосередковано через стромальні клітини, викликаючи в них синтез субстанцій, супресуючих В-глімпоез. Крім того, самі попередники В-лімфоцитів також є прямою мішенню для статевих стероїдів, що важливо для генетичної ідентифікації чинників транскрипції та інших молекул, регульованих естрогеном [168, 175]. Висока афінність естрогенних рецепторів проявляється не лише на лімфоцитах і клітинах кісткового мозку,

але й на тимоцитах, макрофагах та ендотеліальних клітинах. Вплив естрогену на макрофаги й інші антигенпрезентуючі клітини виражений слабо, але в той же час відзначається підвищення фагоцитарної активності та інгібування макрофагального IL-1. Таким чином, макрофаги можна розглядати як мішень прямої і непрямой дії статевих гормонів.

Естрогенні рецептори виявлені також на природних кілерах, основною властивістю яких є цитотоксичність і здатність продукувати цитокіни. Це дозволяє припустити, окрім прямого, опосередкований через імунну систему шлях впливу естрогену на пухлинний ріст. Естроген впливає не лише на продукцію гормонів тимусу і цитокінів, але й на активацію мембранозв'язуючих рецепторів до тимусних гормонів і цитокінів [174].

Цитокіни – група білкових з'єднань або глікопептидів, які продукуються, в основному, активованими клітинами імунної системи, є медіаторами міжклітинних і міжсистемних взаємодій при імунній відповіді, гемопоезі, запаленні і неспецифічні по відношенню до антигенів [1, 64, 217].

Естроген впливає на цитокіни, забезпечуючи альтерацію експресії цитокінів на рівні транскрипції і посттранскрипційному етапі, модуляцію експресії цитокінових рецепторів і модифікацію ефекту цитокінів на клітини-мішені [104, 20, 236].

Доведено, що адекватна імунна відповідь забезпечується певним гормональним гомеостазом і будь-які його зміни призводять, відповідно, до порушення нормальної імунологічної реактивності. Так, в умовах дефіциту естрогену, тобто в менопаузі, значно знижується співвідношення CD4/CD8. підвищується рівень CD3, відбувається підвищення активності природних кілерів, зростає кількість та активність В-лімфоцитів [5, 124].

Таким чином, узагальнюючи дані про дію естрогену на імунну відповідь, слід зазначити дозозалежні впливи естрогену на Т-, В-лімфо-

цити та імунну систему в цілому. Так, у високих концентраціях естроген блокує розвиток Т-клітин у виличковій залозі, забезпечує пригноблення Т-цитотоксинів і активацію Т-хелперів, під впливом яких активується дозрівання В-клітин і, отже, збільшується продукція антитіл у відповідь на антигенну стимуляцію. Низькі дози естрогену забезпечують так звану імуномодулюючу дію, тобто сприяють відновленню згаданих вище дисімунних порушень, що розвиваються на тлі дефіциту естрогену. Продукція нових В-лімфоцитів підвищується при падінні системного рівня естрогену нижче норми і, навпаки, знижується, коли їх вміст зростає. Проте встановлено, що збільшується не вся популяція попередників В-лімфоцитів, а тільки ІЛ-1 лімфоцитів певного ступеня розвитку, тобто відмічено існування гормонально-чутливої критичної точки диференціації лімфоцитів в кістковому мозку.

Що стосується впливу прогестерону на імунну відповідь, то відомо, що, на відміну від естрогенних рецепторів, лімфоцити не мають класичних прогестеронових рецепторів, але, як і макрофаги, мають глюкокортикоїдні рецептори. Тому прийнято вважати, що вплив прогестерону на імунну систему здійснюється опосередковано через глюкокортикоїдні рецептори [198]. Глюкокортикоїди чинять Т-супресивний і протизапальний ефекти через моноцити, цитокіни Т-клітинного генезу, особливо ІЛ-1, пухлинонекротизуючий чинник та ІЛ-2 [253]. Прогестерон і ацетильовані прогестагени прегнанового типу активізують глюкокортикоїдні рецептори і чинять глюкокортикоїдоподібну імуносупресивну дію, включаючи інгібування Т-клітинної активності, підвищення ризику пухлинної індукції та лімфоцитопенії. В той же час, останніми роками стало відомо, що введення прогестерону при нормальному його метаболізмі стимулює Th1 відповідь, тоді як естроген її пригноблює [125, 189, 210, 265].

На гуморальну ланку імунітету дія прогестерону, як і глюкокортикоїдів, має протилежний характер. Індукується секреція Т-хелперами ІЛ-4

та IL-5, що сприяє диференціації В-клітин і синтезу антитіл. Прогестерон також впливає на запальну реакцію шляхом активації продукції моноцитами IL-1, TNF і пригноблює синтез оксиду азота [141, 155, 161].

У той же час відмічено, що при введенні прогестерону в ендометрії не відбувається збільшення чисельності ані макрофагів, ані В-клітин, хоча доведена наявність прогестеронових рецепторів на макрофагах, а зростає тільки вміст лейкоцитів і Т-клітин [52, 125, 155].

В результаті проведеного дослідження Т.А. Єрмоленко та спів-автори (2020), оцінюючи активність природних кілерів в співвідношенні з гормональним статусом (ФСГ, ЛГ, ГГРЛ, Е2, П), дійшли висновку: при всіх формах мастопатії рівень прогестерону був також значно понижений у великого відсотка жінок, відзначалося зниження рівня естрадіолу, у пацієнток з низьким рівнем естрадіолу відзначалося збільшення рівня аутивності НК-клітин. У свою чергу, у жінок з високим рівнем естрадіолу виявлено зменшення активності НК-клітин. Таким чином, автори дійшли висновку, що естрадіол може опосередковано діяти на цитотоксичність НК-клітин, а високий рівень естрадіолу і низька активність НК-клітин можуть слугувати показником високого ризику розвитку неопластичних процесів [46].

Дослідження, проведені останніми роками, показали, що в результаті попередньої стимуляції естрогеном в ретикулоендотеліальних клітинах вилочкової залози синтезуються прогестеронові рецептори, тобто пряма адекватна дія прогестерону на імунну систему можлива за умов певного достатнього рівня естрогену [204], тоді як естроген, як вже згадувалося вище, пригноблює клітинний імунітет, введення прогестерону при нормальному його метаболізмі стимулює реакцію перемикавання Th1 на Th2 [166]. При цьому прогестерон, на відміну від естрогену, викликає оборотну деполаризацію природних кілерів пропорційно часу і концентрації. Регулююча дія прогестерону на Т-клітини і природні кілери

забезпечується шляхом оборотної блокади потенціал- і кальцій-залежних каналів з подальшою деполяризацією мембран. Таким чином, у світлі сучасних уявлень можна стверджувати, що процес диференціювання Th1 і Th2 забезпечується не лише співвідношенням найважливіших регуляторних цитокінів (IL-12, α -INF, IL-10), але й рівнем статевих стероїдних гормонів (особливо прогестерону) [111, 115, 125, 166, 73, 209, 244].

До одних із важливих регуляторів імунної системи відноситься інтерферон (ІФН), який відповідає за збереження постійності складу організму на геномному рівні [57]. Подібно до гормонів, інтерферон виділяється одними клітинами і переносить специфічний сигнал за допомогою міжклітинного простору на інші клітини. Секреція інтерферонів знаходиться під контролем глюкокортикоїдів і простагландинів. Мембрани більшості клітин мають рецептори до інтерферону, які дуже схожі з рецепторами багатьох пептидних гормонів. Також аналогічними є й первинні реакції, що викликаються інтерфероном і пептидними гормонами при взаємодії з рецепторами. Багато гормонів, разом з ендокринною функцією, виконують роль модуляторів або медіаторів центральної нервової системи (ЦНС), є дані про наявність подібних функцій у інтерферону, проте, роль інтерферону у функціях ЦНС донині остаточно не з'ясована. Інтерферон здатний і безпосередньо імітувати ендокринні ефекти переважної більшості гормонів. Так, інтерферон індукує, подібно до дренокортикотропного гормону (АКТГ), синтез стероїдних гормонів в культурі клітин кори надниркових залоз і здатний збільшувати, подібно до лютеїнізуючого гормону (ЛГ), кількість рецепторів до естрогену в культурі пухлини молочної залози людини. Гормоноподібні ефекти ІФН можуть здійснюватися або за рахунок його здатності взаємодіяти з рецепторами до відповідного пептидного гормону, або за рахунок своїх власних рецепторів. Дія інтерферону на клітини-мішені виражається в активації їх специфічних функцій, виконання яких зумовлене характе-

ром тканинного диференціювання. Така дія, вочевидь, пов'язана з антипроліферативним ефектом інтерферону, оскільки диференціювання клітин супроводжується зниженням здатності до проліферації. Враховуючи філогенетичну складову системи інтерферону, можна припустити, що еволюція інтерферону і деяких пептидних гормонів починалася від єдиного попередника та інтерферон може бути протогормоном, тобто несе в собі функції, що розвинулися згодом в ендокринні. В той же час, пептидні гормони зберегли в собі ряд властивостей, характерних для інтерферону – наприклад, противірусну дію, що проявляється багатьма гормонами на своїх тканинах-мішенях. Зміна реалізації дії інтерферону призводить до унеможливлення прояву його численних ефектів (проти-вірусний, антипроліферативний, імуномодулюючий тощо) і зміни міжклітинних взаємодій, що склалися. Дефекти системи інтерферону спричиняють розлади функцій імунної системи і, як наслідок, збільшення ризику розвитку гіперпластичних процесів, у тому числі і мастопатії [7, 57, 117, 168, 174, 253].

У хворих із злоякісними пухлинами імунореактивність часто буває пригнічена, що пов'язано з присутністю в крові імунних комплексів, які складаються з антитіл і антигенів пухлинних клітин. В результаті накопичених останнім часом нових знань про наявність схожості в організації і функціонуванні нейронів мозку і клітин імунної системи було показано, що нейроендокринні клітини мозку і клітини імунної системи функціонують в тісній кооперації і проявляють ознаки схожості у своїй організації. Імунні функції нині розглядають як деяку складову нейроендокринної активності, а сама по собі імунна відповідь, як з'ясувалося, неможлива без участі взаємодії нервової та ендокринної систем [18, 55, 63, 73, 117, 171, 194, 242].

За наявними даними, кортикостероїди інгібують продукцію цитокінів Th1-клітинами, не впливаючи на Th2-відповідь. Взаємодія між

нейроендокринною та імунною системами не є односпрямованою. Встановлено, що цитокіни, зокрема ІЛ-1 та ІЛ-6, діють в обох напрямках, відіграючи роль модуляторів взаємодії двох систем. Ці цитокіни слугують потужними стимуляторами продукції кортикостероїдів наднирковими залозами завдяки своєму впливу на кортикотропін-релізінг-гормон. Окрім того, що ІЛ-1 продукують макрофаги, а ІЛ-6 – Т-клітини, здатність до синтезу обох цих цитокінів мають нейрони і клітини глій, а також клітини, локалізовані в гіпофізі і надниркових залозах, що підкреслює важливу роль цих цитокінів як медіаторів двонаправленої дії [246].

Таким чином, наявні на сьогодні досить неоднозначні результати клінічних спостережень підтверджують доцільність подальших досліджень щодо вивчення дії статевих стероїдів на імунну відповідь як в клініці, так і в експерименті.

Розуміння впливу статевих стероїдних гормонів на різні ланки імунної системи надзвичайно важливе для визначення тактики лікування різних дисгормональних порушень у жінок, передусім для визначення в цих випадках показань для призначення оральних контрацептивів як з лікувальною, так і з контрацептивною метою, і за відсутності проти-показань – вибір оптимальних препаратів, доз, режимів, шляхів їх введення [88, 192, 213].

Відмічена дозозалежність впливу статевих стероїдних гормонів і здатності їх поєднаної дії на різні ланки імунітету вимагають від клініциста зваженого відношення до вибору тактики і методів лікування дисгормональних порушень, гормональної стимуляції овуляції з дотриманням принципів високої селективності та специфічності препаратів, що призначаються [115, 143, 223].

Таким чином, дані літератури свідчать про відсутність єдиної точки зору на причини виникнення ФКХ. Основна роль в регуляції росту і диференціації молочної залози відводиться двом основним жіночим

статевим гормонам – естрадіолу і прогестерону, які в результаті клітинно-специфічних дій чинять як стимулюючий, так і інгібуючий вплив на тканини молочної залози [120].

Мастопатія або фіброзно-кістозна хвороба є групою гетерогенних захворювань, що мають складну клінічну, а іноді й гістологічну картину, що дуже ускладнює діагностику і термінологічну характеристику виникаючих дифузних процесів. Згідно сучасної класифікації ФКХ розділяється на дві форми: дифузну і вузлову. Виділення цих форм має клінічне значення, оскільки визначає тактику подальшого ведення хворих: 1) дифузна кістозно-фіброзна мастопатія – дифузна мастопатія з переважанням залізистого компонента (аденоз), дифузна мастопатія з переважанням фіброзного компонента, дифузна мастопатія з переважанням кістозного компонента, змішана форма дифузної і кістозно-фіброзної мастопатії, склерозуючий аденоз; 2) вузлова фіброзно-кістозна мастопатія [72, 80, 106, 264].

У клінічній практиці нерідко єдиним і найбільш частим симптомом мастопатії є наявність в молочних залозах дифузних ущільнень або пухлинних вузлів різного розміру. Як правило, вони не спричинюють особливого занепокоєння пацієнтці, стаючи чутливими і навіть різко хворобливими за два-три дні до менструації. Іноді хворобливість зберігається ще два дні під час менструації, що настала, і потім швидко проходить. Рідше спостерігаються випадки, коли біль в області вузлів в молочних залозах зберігається впродовж усього менструального циклу, посилюючись на тлі менструації. Ущільнення і вузли в молочних залозах можуть бути хворобливими при пальпації, вони частіше мають м'яку або щільну еластичну консистенцію, легко зміщуються, не спаяні з тканинами молочної залози, Біль з області ущільнень в молочній залозі може іррадіювати в пахвову ділянку, що зумовлено порушенням відтоку лімфи, яке розвивається на тлі нагрубання молочної залози перед менст-

руацією. Дуже рідко в таких випадках вдається виявити в пахвовій западині збільшені лімфатичні вузли, вони, як правило, поодинокі, м'які, безболісні, легко зміщуються [56, 107, 181, 258, 260].

ФКХ часто поєднується з передменструальним синдромом, що зазвичай виникає в другу (лютеїнову) фазу менструального циклу після овуляції. Передменструальний синдром (ПМС) включає комплекс фізичних, вегетативних та емоційних симптомів, при цьому у 70-82% жінок найбільш частими скаргами є болі в молочних залозах, нагрубання і відчуття збільшення їх об'єму [154]. Мастодинія нерідко поєднується з головним мігреноподібним болем, набряками, неприємними відчуттями в ділянці живота (метеоризм, закреп, відчуття переповнення), підвищеною нервовою збудливістю, занепокоєнням, страхом. Зазвичай з початком менструації симптоми передменструального синдрому зникають [76, 276].

Можлива поява виділень із сосків. Кров'янисте і коричневе відокремлюване характерно для внутрішньопротокової папіломи, яку багато авторів вважають істинним передраком молочної залози. В той же час, відділення молозива буває і у здорових жінок поза вагітністю, особливо спочатку після завершення грудного вигодовування, патологічне відділення молозива у поєднанні з порушеннями менструального циклу виникає на фоні гіперфолікулоанемії [116, 152]. Інші зовнішні симптоми, такі як шкірні висипи і виразки, набряк за типом «лимонної кірки», виражена асиметрія залоз, зміна форми і положення соска (втягнення або набрякання) не характерні для мастопатії і нерідко є ознаками онкологічної патології [169].

Оскільки больовий синдром може виникати не лише при гіперпластичних процесах в молочній залозі, але й при патології інших органів, часто виникають складнощі в його диференційованій діагностиці. У широкій клінічній практиці, на жаль, досі має місце тенденція відносити всілякі форми мастозів (банальна масталгія, патологічна секреція,

порушення розвитку і функції залоз, гострі і хронічні запальні процеси) до мастопатії [53]. Біль може бути результатом психопатичної реакції, яка знімається звичайними прийомами психотерапії, седативними засобами, вітамінотерапією. Болі можуть виникати при шийно-грудному остеохондрозі або радикулоневриті міжреберної невралгії, плекситі та усуваються відповідною терапією. Біль в грудній залозі може бути імітована нападами стенокардії, що вимагають лікування у терапевта або кардіолога. Пацієнткам із запальними процесами (маститами) рекомендується адекватна і своєчасно розпочата антибактеріальна терапія.

1.2.1 Методи обстеження молочних залоз. Незважаючи на доступність молочних залоз для об'єктивного обстеження і уявну простоту постановки діагнозу, на практиці досить часто відбувається неправильна інтерпретація отриманих клінічних результатів, що призводить як до гіпо-, так і до гіпердіагностики, внаслідок чого пацієнтці завдається важкої психологічної травми, особливо коли причини для цього відсутні. З іншого боку, ще страшнішою є недооцінка наявності у хворої онкологічної патології [56, 69, 243].

Діагностика захворювань молочної залози включає сукупність сучасних методів дослідження та алгоритми обстеження з урахуванням особливостей облаштування діагностичних кабінетів, технічного оснащення (рентгенівські апарати для мамографії, прилади для ультразвукової діагностики, інструментарій для інвазивних методик і приймачі зображення), а також особливостей організації діагностичної роботи [93, 243].

Первинному клінічному огляду повинен передувати ретельний збір анамнезу пацієнтки. З'ясовуються скарги: хворобливість, нагубання, набряк молочних залоз, час їх появи, зв'язок з менструальним циклом або його порушеннями. Визначається наявність виділень із сосків, уточнюється час і причина їх появи, консистенція, колір, кількість. Уточнюють наявність перенесених гінекологічних захворювань, захворювань молоч-

ної залози, операцій на статевих органах, число абортів, спадкову схильність до дисгормональної патології молочних залоз [59, 69, 92, 170, 243].

Клінічне обстеження молочних залоз включає огляд і пальпацію: молочні залози оглядають у світлому приміщенні, жінка має бути роздягнена до пояса. Дослідження виконують в положенні пацієнтки стоячи з опущеними руками, стоячи з піднятими руками і в положенні лежачи на спині і на боці. Подібна методика дозволяє виявити малопомітні симптоми. Звертають увагу на розвиток молочних залоз, їх розмір, форму, стан шкіри, сосків і ареол (судинний малюнок, забарвлення шкіри, наявність втягнень, деформацій, змін форми, контури соска і ареоли), наявність і характер виділень із соска. Ступінь розвитку молочних залоз визначається за шкалою Tanner [56, 93].

При мануальному дослідженні проводиться спочатку поверхнева, а потім і глибока пальпація залоз і лімфовузлів. Визначаються консистенція молочних залоз, їх симетричність, наявність ущільнень та їх характер. Особливу увагу слід приділяти наявності вузлових утворень: розмір, щільність, однорідність, кількість, рухливість, зв'язок з прилеглими тканинами, шкірою. Перевіряється можливість зміщення шкіри і утворення шкірної складки над зоною вузла, визначається симптом «лимонної кірки» і фіксація шкіри навіть на обмеженій ділянці, відзначаються будь-які шкірні зміни в зоні огляду і регіонарних відділах. За наявності виділень із сосків молочних залоз проводиться забір матеріалу на цитологічне дослідження [51, 142, 258].

До сучасних інструментальних методів обстеження молочних залоз відносяться: ультразвукове дослідження традиційне й ультразвукова доплерографія, рентгенівська мамографія, радіотермометрія, рентгенівська комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія [11, 90].

Найбільш поширеними є рентгенологічні, ультразвукові і термографічні методи інструментальної діагностики захворювань молочної залози [107]. Кожен метод має свої показання, переваги і недоліки.

Ультразвукове дослідження (УЗД) молочних залоз проводиться в першу фазу менструального циклу. Переваги УЗД молочних залоз: безпека в плані дозового навантаження (обстеження вагітних і жінок, які годують грудьми; висока роздільна здатність, що важливо при щільному фоні молочної залози у молодих і ненароджуючих жінок; диференційована діагностика солідної і порожнинної зони (практично стовідсоткова діагностика кіст будь-якого розміру); оцінка стану силіконових імплантантів молочних залоз, особливо при їх розривах і витоку вмісту; обстеження молочних залоз в гострій період травми і запалення; візуалізація регіонарних лімфатичних вузлів; проведення прицільних пункцій біопсій під об'єктивним візуальним контролем пальпованих і непальпованих утворень в молочній залозі, багатократне динамічне дослідження в процесі лікування. Недоліки УЗД: відсутність візуалізації органу в цілому (тільки зріз); мала інформативність при жировій інволюції; суб'єктивність інтерпретації отриманого зображення; недоцільність використання для скринінгу раку молочної залози (не вдається візуалізувати неінвазивні внутрішньопротокові пухлини у вигляді мікрокальцинатів без пухлинної маси [4, 89, 266].

Таким чином, місце, яке займає УЗД серед інших методів діагностики захворювань молочних залоз, змінюється відповідно до рівня використовуваної техніки, типу і стадії захворювання, віку і гормонального статусу пацієнтки, досвіду лікаря. Згідно з думкою провідних учених з питань ультразвукової діагностики, використання приладів останнього покоління у поєднанні з високою майстерністю дослідника дозволяє класифікувати новоутворення молочних залоз навіть при їх розмірі менше 5 мм, як доброякісні, так і злоякісні (при специфічності і точності

методу 85 і 95% відповідно) [89]. Поєднання рак-кіста зустрічається в 5% усіх раків молочної залози, що завжди потрібно мати на увазі за наявності внутрішньопорожнинних включень. У таких випадках показано обов'язкове цитологічне дослідження [51].

Останнім часом широко використовується кольорова доплерсонографія, за допомогою якої уточнюють характер судинного малюнка і швидкість кровотоку, що значно полегшує диференційовану діагностику обмежено зростаючих доброякісних і злоякісних вузлових утворень. На підставі якісного і кількісного аналізу розроблений комплекс ознак, характерних для злоякісних та доброякісних процесів. Так, для ракової пухлини навіть малих розмірів характерна висока швидкість кровотоку (0,2-0,4 м/с) і атипові доплерівські криві, зумовлені артеріально-венозним шунтуванням. Ці додаткові відомості полегшують завдання передопераційної діагностики [3, 164].

Все більше значення в ультразвуковій діагностиці набуває новий напрям соноеластографії, який дозволяє значно підвищити рівень ефективності діагностики за рахунок проведення одночасних вимірів ехогенності й еластичності біологічних тканин [90]. Показанням до використання методу слугує ущільнення тканин і втрата ними еластичності (висока міра жорсткості) при запальних процесах і пухлинах. Дослідження проводиться в режимі реального часу за допомогою м'якого тиску, здійснюваного стандартним лінійним або внутрішньопорожнинним датчиком. Використання спеціальної насадки на датчик покращує якість зображення. Еластичність тканин визначається і відображається певними кольорами на звичайному екрані В-режиму (щільніша структура тканин відображається відтінками синього, а еластичні ділянки, що легко стискаються, маркуються червоною колірною шкалою). Техніка включає спеціально розроблені математичні алгоритми, які перенастроюються під будь-які можливі бічні зміщення осередку ураження поза двомірним

полем сканування. Завдяки високій роздільній здатності метод відкриває нові перспективи в мамографії і ранній діагностиці новоутворень молочної залози.

У комплексі методів дослідження молочних залоз виключно важливе місце займає рентгенологічне обстеження – стандартна мамографія, що поєднується із застосуванням спеціальних методик [90, 162]. Переваги мамографії: можливість повного і позиційного зображення молочної залози; висока інформативність (чутливість – до 95%, специфічність – до 97%); можливість візуалізації непальпованих утворень (у вигляді вузла локальної тяжистої перебудови структури, скупчення мікрокальцинатів); можливість виконання широкого спектру інвазивних і неінвазивних методик, використовуваних як для діагностики, так і для лікування ряду захворювань (аспіраційна біопсія, склерозування кіст, дуктографія, внутрішньотканове маркування пухлини тощо); можливість об'єктивного порівняльного аналізу зображення молочної залози на маммограмі в динаміці. Недоліки мамографії: дозове навантаження (0,15-0,2 мЗв на знімок); зниження інформативності методу при щільному фоні молочної залози, у тому числі при рентгеннегативному раку молочної залози, до 6%; протипоказана при вагітності і лактації. Рентгенівська мамографія показана в обов'язковому порядку усім жінкам після 40 років з профілактичною метою, а раніше цього віку – при скаргах на хворобливість молочних залоз або підозрі на осередкову патологію УЗД.

Термографія молочних залоз – метод реєстрації інфрачервоного теплового випромінювання поверхні тіла людини на екрані тепловізора. Температура шкіри над доброякісними і зляжкісними утвореннями молочних залоз вище за температуру над відповідними ділянками здорової молочної залози, причому підвищення температури більш виражене при зляжкісному процесі [180, 183, 198, 228]. Метод нешкідливий, простий і доступний, ефективний в діагностиці поверхневих або негли-

боко розташованих утворень, проте при його використанні неможливо розпізнати вогнища уражень маленького розміру, глибоко розташовані структури патологічної зони, тому він відноситься до допоміжних методів діагностики [274].

Серед методів визначення температурних аномалій тканин людини особливе місце займає радіотермометрія (РТМ). Основна відмінність РТМ від інфрачервоної термографії полягає в тому, що остання вимірює температуру шкіри, а радіотермометрія вимірює температуру тканин на глибині декількох сантиметрів. Відомо, що ефективність інфрачервоної термографії знижується для пухлин діаметром менше 1 см, тому радіотермометрія представляє інтерес для ранньої діагностики захворювань. Крім того, метод за своїм принципом дії абсолютно безпечний і нешкідливий для пацієнтів і обслуговуючого персоналу, оскільки при дослідженні робиться вимір інтенсивності власного електромагнітного випромінювання тканин людини. Слід зазначити високу ефективність використання РТМ діагностики для контролю ефективності терапевтичного лікування, доброякісних захворювань молочних залоз. Враховуючи абсолютну нешкідливість методу, РТМ-контроль можна проводити багаторазово. На сьогодні у РТМ-діагностики існує ряд *переваг* перед іншими діагностичними методами обстеження молочних залоз, що дозволяє активніше впроваджувати його в медичну практику. Мамографія й УЗД надає лікареві інформацію щодо структурних змін: розміри новоутворення, локалізація, характер меж тощо. РТМ надає додаткову «енергетичну» інформацію про вираженість проліферативних процесів, ризик малігнізації, темпи росту пухлини. Спільне використання РТМ діагностики і мамографії дозволяє підвищити чутливість до 98% [11, 113].

Рентгенівська комп'ютерна томографія поступається мамографії у виявленні доклінічних форм новоутворень, розміри яких не перевищують 1 см в діаметрі. Враховуючи трудомісткість, високу вартість, велике

променеве навантаження, застосування цього методу для первинної діагностики захворювань молочної залози обмежене [107].

Магнітно-резонансна томографія – високоінформативний метод, перевага якого полягає у високій роздільній здатності та контрастності відображення м'яких тканин, можливості отримання зображення у будь-якій довільній площині без механічних переміщень [198]. Але висока вартість дослідження диктує доцільність його застосування в складних діагностичних випадках.

Одним з методів, дослідження молочних залоз є мамосцинтиграфія [97, 129]. За допомогою спеціальних радіоактивних речовин, які мають властивість накопичуватися в ураженій тканині, можна розпізнати природу вузлового утворення в молочній залозі. Як не дивно, але цей метод не є занадто шкідливим для організму, в усякому разі, він порівнянний за променевим навантаженням з мамографією.

Мамографічні методи із застосуванням штучного контрастування: пневмокістографія, дуктографія. З метою визначення патологічних процесів в молочній залозі проводиться пневмокістографія: порожнина кісти пунктується з подальшою аспірацією; у кістозну порожнину вводиться повітря в кількості, рівній об'єму евакуйованої рідини; для додаткового контролю повноти спорожнення порожнини проводиться мамографія в двох проекціях; з метою поліпшення візуалізації перед введенням повітря вводять контрастну речовину для отримання подвійного контрастування. Пневмокістографія має високу роздільну здатність для виявлення внутрішньокістозних утворень діаметром до 1-2 мм. Як показав подальший досвід застосування цієї методики, можливості пневмокістографії значно ширше, оскільки дозволяють не лише оцінити внутрішній стан порожнини кісти, але й мають високий терапевтичний ефект. Так, за даними ряду авторів, терапевтичний ефект пневмокістографії сягає 75% [90]. Для діагностики змін, локалізованих в молочних

ходах, застосовують метод дуктографії: контрастну речовину з додаванням метиленової сині вводять в розширену молочну протоку за допомогою тонкої голки, після чого проводять мамографію в двох проєкціях з подальшим виявленням сектора, в якому знаходиться патологічне утворення [90].

З метою максимально точної діагностики ФКХ використовують пункцію з подальшим цитологічним і морфологічним дослідженням біоптату [51, 269]. Гістологічне дослідження вважається одним з найважливіших методів оцінки, патологічного процесу, точність діагностики становить 90-100%. Враховуючи багатократне променеве навантаження на етапі комплексного обстеження, останнім часом все частіше використовують тонкоголкову аспіраційну біопсію під контролем ультразвуку, що надає можливість зробити точнішу прицільну пункцію, пунктувати кістозні утворення діаметром від 0,5 см.

Зважаючи на численні дані літератури про те, що патологія молочних залоз часто є гормонально залежним процесом, визначення ендокринного статусу є обов'язковим компонентом в комплексному обстеженні жінок із захворюваннями молочних залоз і порушеннями менструального циклу з метою вибору патогенетично обґрунтованого методу терапії [120, 124, 245].

Пошук скринінгових тестів, що дозволяють з певною мірою достовірності судити про вірогідність розвитку патологічних процесів в молочних залозах, в останні два десятиліття збагатився відкриттям пухлинних маркерів, підвищений рівень яких спостерігається у деяких жінок з вираженими дифузними формами ФКХ. Проте, в ранній діагностиці раку молочних залоз визначення СА 125 і СА 19-9, РЕА і МРА немає високої діагностичної значущості. Найбільш перспективне визначення цих маркерів в процесі динамічного спостереження після операції з приводу раку молочної залози і при відстежуванні ефективності терапії, що проводиться [158].

Близько 10% випадків злоякісних новоутворень молочної залози є результатом спадкоємства мутацій генів-супресорів пухлинного росту BRCA-1 і BRCA-2. Нині розроблені різні методи ДНК-діагностики цих мутацій [258]. Ризик реалізації спадкової схильності до раку у носіїв такої мутації може сягати 100%, якщо не будуть виконані своєчасні профілактичні заходи, у зв'язку з чим в цих сім'ях необхідно проводити генетичне тестування, що різко збільшує шанс ранньої діагностики, ефективного лікування і попередження розвитку раку молочної залози [261]. Проте, з причини дорожнечі генетичного дослідження та ефективності його використання тільки в сім'ях із спадковою схильністю до раку молочних залоз, цей метод не знайшов широкого застосування при скринінговому обстеженні молочних залоз.

Таким чином, нині розроблено і запропоновано безліч різних методів діагностики патології молочних залоз, причому кожен з них має свої можливості й обмеження, які визначають показання до їх застосування і місце у комплексній діагностиці захворювань. Основними методами залишаються ультразвукове дослідження молочних залоз і рентгеномамографія, які вважають взаємодоповнюючими один одного методиками. В цілому розроблена система діагностичних заходів при захворюваннях молочних залоз дозволяє покращувати якість життя жінки.

1.2.3 Стан молочних залоз у жінок з гінекологічними захворюваннями та ендокринними формами безпліддя. Згідно з численними даними літератури, був продемонстрований зв'язок ряду патологічних станів молочної залози з порушенням функціонального стану яєчників і менструально-репродуктивної функції, при цьому найбільш важка патологія молочних залоз діагностується у жінок з гіперпластичними процесами геніталій [7, 119]. У ряді досліджень було показано єдність розвитку гіперпластичних процесів в органах-мішенях і жіночих статевих органах, при цьому усі механізми, що регулюють формування гінеколо-

гічної патології, реалізують свою дію і в молочних залозах. Розгляд ізольовано гінекологічної патології і патології молочних залоз є абсолютно неправильним, у зв'язку з чим як для гінекологів, так і для онкологів-маммологів, потрібна розробка єдиних стандартів обстеження і лікування цього контингенту хворих [61, 136].

Найбільший інтерес представляє група жінок з гінекологічною патологією та ендокринними порушеннями менструальної функції. Як показує аналіз даних літератури, найменш вивчені нині питання стану молочних залоз у пацієнток репродуктивного віку при ендокринному безплідді і впливі на них гормональної терапії [276].

До теперішнього часу безплідний брак є проблемою, що займає особливе місце в гінекології. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, частота безпліддя серед подружжя репродуктивного віку різних країнах світу і на території України коливається від 8 до 18% [143, 248]. Однією з причин, що займає третє місце в структурі безплідного браку, є ендокринне безпліддя, частота якого складає 25-40% [111, 197, 237]. Діагноз ендокринного безпліддя може бути поставлений після виключення анатомічних змін органів малого таза за даними ГСГ і лапароскопії, а також імунного чинника за рівнем антиспермальних антитіл в цервікальному слизі дружини. Чоловічий чинник безпліддя виключається за даними клінічного і лабораторного обстеження (спермограма, МАР-тест) [143].

Клінічні ознаки і прояви ендокринної патології, що викликають порушення фертильності, вкрай різноманітні. Проте, єдиною ознакою, що об'єднує усі форми ендокринного безпліддя, є порушення процесів овуляції і, як результат цього – розвиток недостатності лютеїнової фази (НЛФ) або ановуляції. Механізм формування цих станів єдиний – це порушення реалізації зв'язків в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники внаслідок ушкоджень різних її рівнів (від ЦНС і гіпоталамо-гіпофізарних

центрів до яєчників) і органів-мішеней, до яких відносяться і молочні залози. Патологічні стимули, що виникають в результаті цих порушень, можуть привести до розвитку як гіпо-, так і гіперпластичних процесів в молочних залозах. З цієї точки зору ендокринне безпліддя є цікавою моделлю для вивчення впливу різних патологічних чинників на стан молочних залоз [109, 200].

Широке застосування різних гормональних стимуляторів овуляції у пацієток з безпліддям вимагає ретельного вивчення стану молочних залоз до початку стимуляції овуляції і в процесі застосування препаратів з метою уточнення можливої реакції молочних залоз при їх тривалому застосуванні. Слід зазначити, що питання впливу різних видів гормональних препаратів на стан молочних залоз у жінок з ендокринним безпліддям, особливо за наявності патологічних змін, залишаються до теперішнього часу практично невивченими і суперечливими [130, 272].

Упродовж багатьох років існувала думка не призначати гормональні препарати пацієткам з ФКХ з моменту виявлення захворювання. У кращому разі проводили симптоматичну фіто- і/або вітамінотерапію [112, 118]. В результаті проведених останніми роками досліджень стала очевидною необхідність активної терапії ендокринних форм безпліддя, в якій провідне місце займають гормональні препарати. При цьому вважають, що нормалізація гормональних взаємовідносин при порушенні менструального циклу і відновлення овуляції може сприяти поліпшенню стану молочних залоз у цих пацієток [143].

Згідно з даними літератури, використання естроген-гестагенних препаратів разом з їх контрацептивним і лікувальним ефектом чинить лікувальну дію при ФКХ [68]. Нині вважають, що пероральні контрацептиви не підвищують ризик розвитку раку молочних залоз і сприяють зниженню частоти доброякісних захворювань молочних залоз внаслідок інгібуючого впливу гестагенного компонента на проліферативні процеси на клітинному рівні [19, 86, 114, 167, 249].

У зв'язку з вищевикладеним, вивчення стану молочних залоз при ендокринних формах безпліддя і впливу на них різних гормональних препаратів, вживаних при відновленні репродуктивної функції, має великий практичний інтерес і клінічне значення в плані вибору тактики ведення цього контингенту хворих.

1.3 Поєднання порушень менструальної функції та доброякісної патології молочних залоз

Заслуговують на увагу дані літератури щодо високої частоти поєднання дисгормональної патології молочних залоз з гінекологічними захворюваннями, особливо, при ендокринних порушеннях менструально-репродуктивної функції [8, 20, 48, 107, 109, 200, 241].

Встановлено, що на характер становлення менструальної функції, а також на розвиток молочних залоз, чинять вплив одні й ті ж самі гормони: пролактин (ПРЛ), тиреотропний гормон (ТТГ), соматотропний гормон (СТГ), естроген, прогестерон, гормони щитовидної залози, кори надниркових залоз, підшлункової залози і фактори росту, зокрема, епідермальний фактор росту (ЕФР) [54, 58, 81, 114, 114, 120, 209, 216].

Перелічені вище гормони беруть участь в процесі мамогенезу на клітинному рівні. У тканині молочних залоз є велика кількість специфічних рецепторів до естрогену, прогестерону, інсуліну й ЕФР. Рецептори прогестерону і ПРЛ містяться у великій кількості в епітеліальних клітинах молочних залоз. Показано, що естроген має пряму (стимуляція рецепторів прогестерону) і непряму (індукція рецепторів ПРЛ) дію. Вивчення особливостей дії гормонів на рецепторному рівні показало, що ПРЛ стимулює розвиток рецепторів естрогену і прогестерону, при цьому в 2-4 рази посилюючи розвиток епітеліальних клітин. Прогестерон стимулює розвиток епітеліальних клітин, кількість рецепторів прогестерону зростає при його синергетичній взаємодії з естрогеном [165, 209]. Свою

дію прогестерон здійснює через чинники росту, підвищуючи експресію альфа-трансформуючого фактора росту (ТФР- α) та ЕФР і знижуючи експресію бета-трансформуючого фактора росту (ТФР- β) та ІПФР-1. Вказані вище чинники переважно виробляються стромою молочної залози під впливом прогестерону. Встановлено, що ЕФР, ТФР- α та інсуліноподібний фактор росту-1 (ІПФР-1) викликають проліферацію епітелія, тоді як ТФР- β інгібує її [83, 107, 157, 168].

Після встановлення нормальної менструальної функції в репродуктивному періоді жінки у зв'язку з постійною циклічною дією естрогену і прогестерону змінюється морфологічна структура молочної залози. У фолікулінову фазу під впливом естрогену активуються процеси проліферації проток і сполучної тканини. У лютеїнову фазу, головним чином під впливом прогестерону, відбувається розростання проток молочних залоз і в них починає продукуватися секрет [53, 86].

У дослідженнях вітчизняних і зарубіжних авторів було показано, що функціональний стан молочних залоз і циклічні процеси в них тісно пов'язані з нейроендокринними змінами, що відбуваються на усіх рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової і надниркової залозистої системи [79, 158, 175]. У зв'язку з цим не виключено, що генез гіперпластичних процесів жіночих статевих органів і молочних залоз може бути зумовлений ідентичними порушеннями нейроендокринної регуляції [18, 55, 241].

Чинниками ризику, що сприяють розвитку фіброзно-кістозної хвороби, є спадкова схильність, ендокринні порушення, ожиріння, стресові ситуації, аборти і мимовільні викидні, відсутність в анамнезі вагітності і пологів, пізня перша вагітність і пологи (після 30 років), кількість пологів, відсутність, короткий або дуже тривалий період вигодовування, злякисні захворювання геніталій і, звичайно ж, порушення менструальної функції [50, 106, 114, 119, 234, 243, 276].

Таким чином, розвиток патологічних змін в молочних залозах може бути зумовлений численними причинами, що слід враховувати при обстеженні жінок, особливо тих, які звертаються з приводу гінекологічних та акушерських ситуацій [75, 109, 111, 114, 120, 169, 176, 189].

Молочна залоза є невід'ємною частиною репродуктивної системи жінки, тому велике значення у виникненні доброякісних захворювань молочної залози має вивчення несприятливих чинників репродуктивного здоров'я [71, 75, 140, 200].

Як було зазначено вище, важливим показником стану репродуктивного здоров'я жінки є стан менструальної функції. Ряд авторів відмічали ранні менархе як чинник ризику розвитку фіброзно-кістозної мастопатії, при цьому ризик розвитку мастопатії збільшується не лише при ранньому, але й при пізньому менархе (після 16 років) [54, 80, 123, 169]. Ступінь вираженості дисгормональної гіперплазії молочної залози пов'язана з особливостями менструальної функції, у 72-82% хворих з мастопатією відмічений двофазний менструальний цикл; при недостатності лютеїнової фази зустрічалися помірно виражені форми мастопатії; при ановуляторному менструальному циклі зростала кількість хворих з незміненими молочними залозами, у них в 6 разів частіше зустрічалася жирова інволюція, а кількість гіперпластичних змін знижувалася в 2,5 рази; у 93,3% жінок з хронічною ановуляцією діагностують патологічні зміни молочних залоз [2, 75, 103, 130, 176].

У хворих з порушеннями менструального циклу виявляють мастопатію в 7 разів частіше, ніж в популяції жінок з незміненим менструальним циклом [260, 276].

Таким чином, недостатність лютеїнової фази, ановуляція і передменструальний синдром здатні провокувати патологічні процеси в молочній залозі [20, 213], передменструальний синдром, який також називають передменструальною циклічною мастопатією, значно збільшує ризик розвитку доброякісних захворювань молочних залоз [117], цик-

лічна масталгія є маркером підвищеної чутливості молочних залоз до естрогену [53], захворювання статевої сфери (пухлини, розлади менструального циклу, запальні захворювання) мають пряме відношення до виникнення мастопатії, бо при кожному з цих захворювань має місце гормональний дисбаланс [123], а молочна залоза є органом-мішенню, оскільки містить рецептори до багатьох гормонів [12, 105].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань була розроблена програма дослідження, яка включала чотири етапи:

I етап – вивчення епідеміології (частоти, структури) захворювань молочних залоз (МЗ) і частоти поєднання дисгормональних захворювань молочних залоз (ДЗМЗ) з порушеннями репродуктивного здоров'я (РЗ) серед 4 000 жінок репродуктивного віку шляхом ретроспективного аналізу медичної документації;

II етап – проспективний статистичний аналіз клініко-анамнестичних показників стану репродуктивного і соматичного здоров'я 1000 пацієнток репродуктивного віку з різними нозологічними варіантами ДЗМЗ з метою визначення чинників ризику, поглиблене лабораторне обстеження для уточнення і доповнення патогенезу ДЗМЗ і наукового обґрунтування принципів диспансеризації, лікування і профілактики ДЗМЗ;

III етап – розробка і впровадження комплексу організаційних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнток репродуктивного віку з ДЗМЗ на тлі порушень (РЗ);

IV етап – оцінка ефективності вживання розробленого комплексу організаційних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнток репродуктивного віку з ДЗМЗ на тлі порушень РЗ.

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 пацієнок – в 72,0% (2 300 випадків), серед тих, що звернулися з метою профілактичного огляду – у 21,0% (170 пацієнок) 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 II етапу було вивчити і проаналізувати особливості анамнезу, частоту і структуру порушень РЗ у пацієнок репродуктивного віку з різними нозологічними варіантами ДЗМЗ, і 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, і поглиблене лабораторне обстеження для уточнення і доповнення патогенезу ДЗМЗ і наукового обґрунтування принципів диспансеризації, лікування і профілактики ДЗМЗ на тлі порушень РЗ.

При відборі пацієнок для даного етапу дослідження ми керувалися наступними критеріями.

Критерії включення в дослідження:

- вік 18-45 років;
- наявність ДЗМЗ;
- інформована згода жінки.

Критерії виключення:

- злякисні 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 внутрішньо маткової контрацепції в даний час (мінімальний інтервал після відміни для включення в дослідження 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 з 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).

Пацієнтки з кістозною формою мастопатії з епітеліальною проліферацією виділені нами для детального вивчення в окрему групу, оскільки ця форма, згідно даним літератури [106], є крайньою мірою доброякісних змін і найменш безпечна з точки зору ризику подальшої злоякісної трансформації [213].

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, у тому числі МЗ, а також стану і функції щитоподібної залози (ЩЗ), гормонального гомеостазу, рецепторного статусу, імуногістохімія (ІГХ) маркерів апоптозу

і проліферації, показників чинників зростання з метою розширення і 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 пацієнток репродуктивного віку з ДЗМЗ на тлі порушень РЗ.

На IV етапі проведена математична обробка результатів впровадження розробленої системи диспансеризації і медичної реабілітації пацієнток з ДЗМЗ на тлі порушень РЗ. Для цього кожна група шляхом випадкового розподілу була рандомізована на підгрупи (метод підкидання монети). 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.

Всі 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.

2.2 Методи дослідження

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 вигодовування (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 (ІМТ – співвідношення маси тіла в кілограмах і довжини тіла в метрах в квадраті). 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. Vignon [3, 4], розміри оцінювали відповідно до вікової норми [69, 89].

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 [124].

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.

Всім 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 (ПСС) за показаннями, кольпоскопія за показаннями [90]. 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 кватиркування й імпульсивної доплерометрії.

Характер менструальної функції оцінювали за класифікацією FIGO classification system (PALM-COEIN) [213, 215]. 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.R. Thompson [216, 217]. 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 [19].

Діагноз передменструального синдрому встановлювали за наявності не менше трьох симптомів, мінімум один з них – значної вираженості, за умови їх циклічності [19].

Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) визначали по наступних критеріях: визначення різниці базальної температури (різниця між най-

нижчим 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 типа мазка за даними гормональної кольпоцитології (високий каріопікнотичний індекс при зниженні еозинофільного індексу); тривалість підйому базальної температури менше 11 днів [19].

Особливості ГВ оцінювали за загальною тривалістю, частотою виникнення порушень (гіпогалактії, лактостаза, 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 [90].

Стан МЗ оцінювали на підставі клінічного (огляд, пальпація), ультразвукового, рентгенологічного, цитологічного, гістологічного, імуноцитохімічного (ІЦХ) і ІГХ методів [51, 59]. Для об'єктивізації оцінки мастодинії і хворобливого нагрубання МЗ використовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ), де 0 балів – відсутність болю, 10 балів – дуже сильний, нестерпимий біль [106]. 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 загальноприйнятту шкалу [106], де 0 балів – відсутність патологічного процесу в МЗ, 1-2 бали – легкий ступінь ДМЗ, 3-4 бали – середній ступінь, 5 і 6 балів – виражена ДМЗ, причому 6 балів відповідає вузловій формі [106].

У разі наявності виділень з сосків виконували цитологічне дослідження (ЦД) [59]. При кістозній формі виконували біопсію, матеріал (кістозна рідина) використовували для ЦД і ІЦХ дослідження. При

вузловій формі дисплазії під місцевою інфільтраційною анестезією виконували штанц (трепан) біопсію, матеріал (тканина МЗ) використовувався для гістологічного ІГХ дослідження [59].

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 пацієнток 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 [3, 4]. Пацієнткам старше 35 років або в молодшому віці за індивідуальними показаннями виконували рентгенмамографію на апараті «LiLium» (Італія). Дослідження кожної МЗ проводили мінімум в двох стандартних проєкціях (прямій і косій). Оцінку мамограм проводили за загальноприйнятою класифікацією BIRADS [69, 89].

Гормональне дослідження включало визначення фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), антимюллерова гормону (АМГ), соматотропного гормону (СТГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (Е), прогестерону (Пг), 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), «Amersham» (Великобританія), «Sea Ire Sorin» (Франція). Кров для дослідження брали з ліктьової вени о 8-9-й годині ранку натщесерце. Визна-

чення вмісту гормонів в сироватці крові виконували строго по інструкціях фірми-виробника реактивів для кожного гормону окремо.

Відповідно до інструкцій, референтні значення нормальних показників гормонів в сироватці крові були наступні:

ФСГ (фолікулінова фаза) – 3,3-11,3 мМО/мл;

ФСГ (лютеїнова фаза) – 1,1-9,5 мМО/мл;

ЛГ (фолікулінова фаза) – 1,1-8,7 мМО/мл;

ЛГ (лютеїнова фаза) – 0,9-14,4 мМО/мл;

АМГ – 1,0-2,5 нг/мл;

СТГ – 0,5-7,02 нг/мл;

ПРЛ – 0,9-25,2 нг/мл;

Е (фолікулінова фаза) – 13-60 пг/мл;

Е (лютеїнова фаза) – 27-130 пг/мл;

Пг (фолікулінова фаза) – 0-6 нмоль/л;

Пг (лютеїнова фаза) – 10-89 нмоль/л;

Т – 0,5- 4,3 нмоль/л; Твіл. – 0,2-4,1 пг/мл;

ДГЕА-с – 1,4-11,2 мкмоль/л;

К – 150-660 нмоль/л;

ТТГ – 0,27-4,2 мкМЕ/мл;

Т4 – 53-158 нмоль/л;

Т4віл. – 12- 22 пмоль/л;

Т3 – 1,0-2,8 нмоль/л;

Т3віл. – 3,95-6,8 нмоль/л.

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 Analytix 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 [59].

ІГХ 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 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 добавками (Richard-Allan Scientific, США). З парафінових блоків на ротаційному мікроскопі «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 регідратиро-

ваних 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 гематоксилином Майєру (Kaltex, Італія). Після дегідратації і прояснення в заміннику ксилолу K-Clear (Kaltex), 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 [51].

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 [51].

ІЦХ дослідження виконували методом імуноферментного аналізу (ІФА) по наступній методиці: шляхом центрифугування отримували осад з вмісту кіст МЗ. З осаду центрифугата готували цитологічні препарати для ІЦХ дослідження фарбування на спеціальних стеклах з адгезивом (Superfrost plus, DAKO). Після фіксації і промивки 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 стекел 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 [51]. 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 ІЦХ 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 [59].

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 5- 13%. Нормальний рівень йодурії відзначали в діапазоні 100-300 мкг/л. При йодурії нижче 100 мкг/л діагностували йододефіцит [59].

Міру йодного дефіциту визначали таким чином:

- норма – 100- 300 мкг/л;
- легкий ступінь (помірний йоддефіцит) – 99-50 мкг/л;
- середній ступінь (виражений йоддефіцит) – 49-20 мкг/л;
- важкий ступінь йоддефіциту – 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 вибіркоvim 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 середньо-квадратичних відхилень, стандартну помилку і коефіцієнт варіації. Для оцінки достовірності отриманих результатів і різниці при порівнянні середніх величин використовували коефіцієнт «t» Стьюдента–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 [94].

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 [94].

2.3 Методи профілактики і лікування ДЗМЗ у пацієток репродуктивного віку

Для досягнення поставленої мети – створення комплексної системи надання медичної допомоги жінкам з ДЗМ і порушеннями РЗ на підставі виявлених патогенетичних механізмів для зниження частоти даних порушень і ризику їх розвитку – нами була розроблена клініко-патогенетично обґрунтована система організаційних, діагностичних, лікувально-профілактичних заходів і конкретних алгоритмів, в основу яких покладені принципи диференційованої тактики залежно від нозологічної форми ДЗМЗ у поєднанні з індивідуальним підходом з урахуванням патогенетичного варіанту, ряду клінічних і лабораторних показників, на основі тісної взаємодії акушерсько-гінекологічної й онкологічної служб.

Всім жінкам проведено скринінгове обстеження МЗ відповідно до протоколу [42]. За необхідності (при підозрінні на пухлину) у відповідності з алгоритмом пацієнтку спрямовували до онколога для уточнюючої діагностики з метою своєчасної діагностики і лікування в спеціалізованій установі.

Обстеження і диспансерне спостереження пацієнток 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 пацієнток з ДЗМЗ і групами ризику. Обстеження пацієнток проводить лікар акушер-гінеколог, що пройшов додаткове навчання (професійна перепідготовка або тематичне удосконалення) з мамології (онкології), гінекологічної ендокринології й ультразвукової діагностики. У таких установах необхідно забезпечити можливість виконання ультразвукового дослідження молочних залоз і щитовидної 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 пере-

підготовки (тематичного удосконалення) з метою забезпечення активного скринінгу і диспансерного спостереження пацієток з ДЗМЗ.

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

Диспансерне спостереження (ДС) пацієток з ДЗМЗ здійснюється у декілька етапів лікарем акушером-гінекологом, що пройшов додаткове навчання (професійна перепідготовка або тематичне удосконалення) по мамології (онкології), гінекологічній ендокринології і ультразвуковій діагностиці, при тісній взаємодії з онкологом, як вже описано раніше. ДС пацієток з мастодінією, галактореєю і дифузною дисплазією здійснюється акушером-гінекологом із залученням суміжних фахівців за індивідуальними показаннями. ДС пацієток з дифузною дисплазією, що мають високий ризик РМЗ по сукупності чинників індивідуального і родинного анамнезу, а також пацієток з кістозно-проліферативною формою ДМЗ, здійснюється спільно акушером-гінекологом і онкологом.

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

I етап. Після обстеження молочних залоз відповідно до протоколу, що діє, 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 МФ, УЗД органів малого таза і оцінкою мікробіоценозу піхви, а також кольпоскопією за показаннями, виконується при всіх нозологічних варіантах ДЗМЗ. Також

всім пацієнткам виконується УЗД ЩЗ 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 і 5-7 день МЦ з метою своєчасної діагностики НЛФ і ОГЕ. Пацієнткам з дисплазією (як дифузною, так і кістозно-проліферативною), додатково визначається ТФР-1 і ППФР-1.

Такий алгоритм обстеження дозволяє значно підвищити ранню діагностику ряду гінекологічних захворювань (ендометріоз, міома матки, поліпи і гіперплазія ендометрія), порушення менструального циклу (ПМЦ), у тому числі АМК. Крім того, оцінюється ІМТ, спосіб життя пацієнтки, шкідливі звички (куріння), які також є чинниками ризику розвитку ДЗМЗ і порушень РЗ.

На підставі даних обстеження визначається індивідуальний патогенетичний варіант ДЗМЗ і складається план лікування гормональних порушень на тлі лікування виявлених порушень РЗ (відповідно до діючого протоколу згідно нозології) і супутньої соматичної патології (консультації суміжних фахівців – 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 ЩЗ розцінюються як вторинні, через що в перших 3 місяці медикаментозна терапія галактореї і мастодинії не призначається, оскільки лікування, рекомендоване ендокринологом, в більшості випадків забезпечує

не лише усунення симптоматики з боку МЗ, але й нормалізацію МЦ і гормональних показників. При вираженій мастодинії, що порушує якість життя пацієнток, можливе призначення симптоматичної терапії.

II етап. Оцінка ефективності вибраної 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 нагрубання МЗ, бали за шкалою ВАШ, тривалість в днях; інші скарги;
- відсутність або зменшення клінічних проявів (пальпаторні дані, виділення з сосків);
- зникнення або зменшення ультразвукових ознак (при дисплазії);
- відсутність проліферативних змін в цитологічних препаратах;
- нормалізація МЦ;
- 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 пацієнток з ДМЗ з метою рішення питання про своєчасне оперативне лікування в разі неефективності консервативної тактики.

Профілактика ДЗМЗ полягає у формуванні груп ризику, поглибленому гінекологічному обстеженні цих пацієнток, у тому числі детальна оцінка МФ, 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 і інші гінекологічні захворювання;
- захворювання ЩЗ;
- куріння;
- малорухливий спосіб життя, підвищення ІМТ.

Для пацієнток 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 МЗ 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 МЗ, ЩЗ, гіперпролактинемії, ПМЦ, а також клінічне обстеження МЗ.

За відсутності обтяжуючих даних анамнезу і ознак ДЗМЗ призначається мінімальна профілактична терапія, за наявності – відповідно до алгоритму робляться додаткові лікувально-профілактичні заходи (консультація ендокринолога, призначення дофамінергічних препаратів). При необхідності на будь-якому етапі пацієнтки прямують на консультацію до психолога.

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

Така тактика є патогенетично обґрунтованою, забезпечує комплексний підхід з урахуванням стану РЗ, МЗ і ЩЗ, і дозволяє почати 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.

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ПАЦІЄНТОК ІЗ ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

На I етапі з метою вивчення нозологічної структури захворювань молочних залоз серед жінок і частоти поєднання ДЗМЗ з різними порушеннями РЗ виконаний ретроспективний аналіз медичної документації 4000 невагітних жінок репродуктивного віку. З них гінекологічні пацієнтки склали 80,0% (3 200 жінок), звернулися для профілактичного обстеження 800 (20,0%).

Усі вищезгадані пацієнтки пройшли стандартне гінекологічне і мамологічне обстеження згідно протоколам [47, 152].

У 10 (0,4%) жінок репродуктивного віку виявлений рак МЗ, в 44 (1,1%) – доброякісні пухлини, в 19 (0,8%) випадках – інші захворювання МЗ. Дисгормональні захворювання МЗ були виявлені у 2 480 (62,0%) жінок, при цьому у 2 364 гінекологічних пацієнток (72,3% випадків), і в 170 – з числа тих, що звернулися з метою профілактичного огляду (20,8%).

На підставі цих даних ми дійшли висновку, що у жінок репродуктивного віку, що звернулися для лікування і профілактичного обстеження, ДЗМЗ склали найбільшу питому вагу серед всіх захворювань МЗ. Ці дані узгоджуються з результатами попередніх досліджень відносно пацієнток репродуктивного віку.

Структура нозологічних форм ДЗМЗ виглядала таким чином: найбільша поширеність виявилася характерною для дифузної дисплазії МЗ: частка пацієнток з цим діагнозом склали 74,4% (1885 жінок), діагноз «кістозна мастопатія з епітеліальною проліферацією» – 7,0% (177 жінок), галакторея – 8,5% (216 жінок), мастодинія – 10,1% (256 жінок) (рис. 3.1).

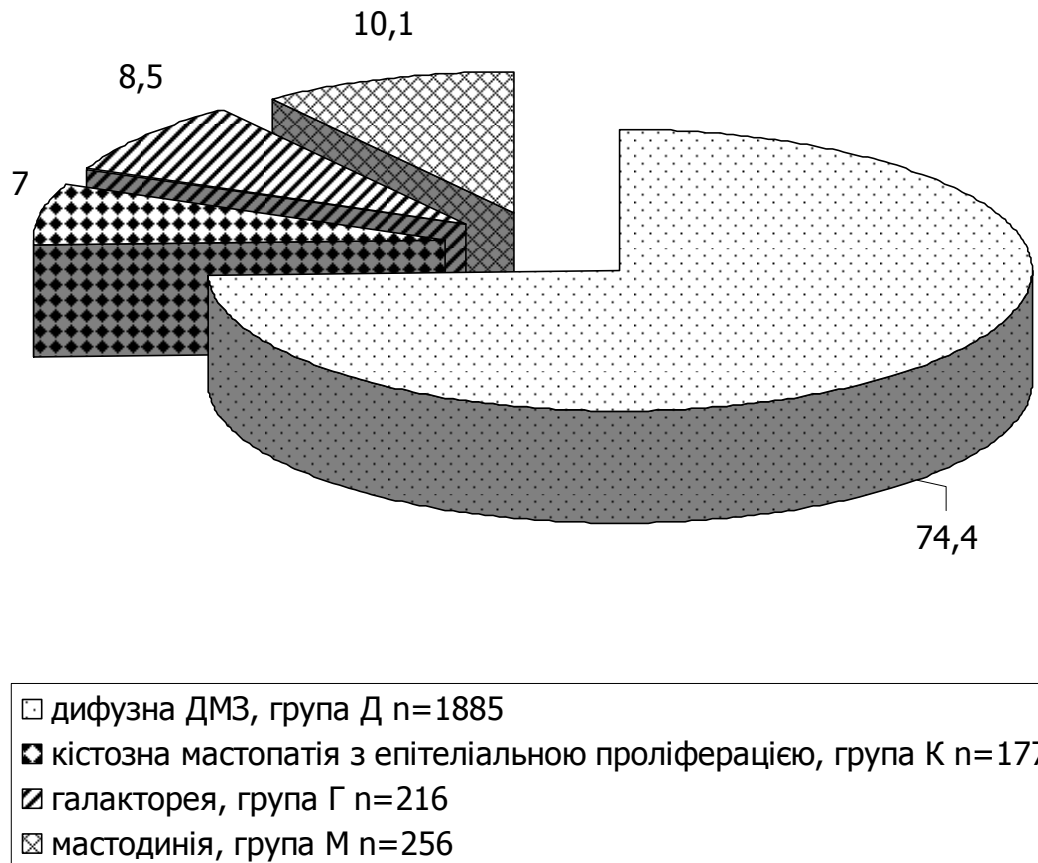


Рис. 3.1. Структура нозологічних форм ДЗМЗ.

Відповідно, за нозологічною ознакою були виділені підгрупи: мастодинія – М (n=256), галакторея – Г (n=216), дифузна дисплазія – Д (n=1885), кістозна дисплазія з епітеліальною проліферацією – К (n=177).

Пацієнтки групи Д за клініко-морфологічною формою ДМЗ розподілилися таким чином: кістозна форма – 18,3% (345 пацієнток), залізиста ДМЗ – 16,7% (315 пацієнток); фіброзна – 6,0% (113 пацієнток), змішана – 59,0% (1112 пацієнток) (рис. 3.2).

Отже, змішана форма дисплазії, яка, згідно визначенню ВООЗ, характеризується широким спектром проліферативних і регресивних змін в різних тканинах МЗ, складає більше половини від всіх ДМЗ. Ізольована кістозна форма, основним морфологічним проявом якої є формування кіст, мала місце приблизно в кожному п'ятому випадку.

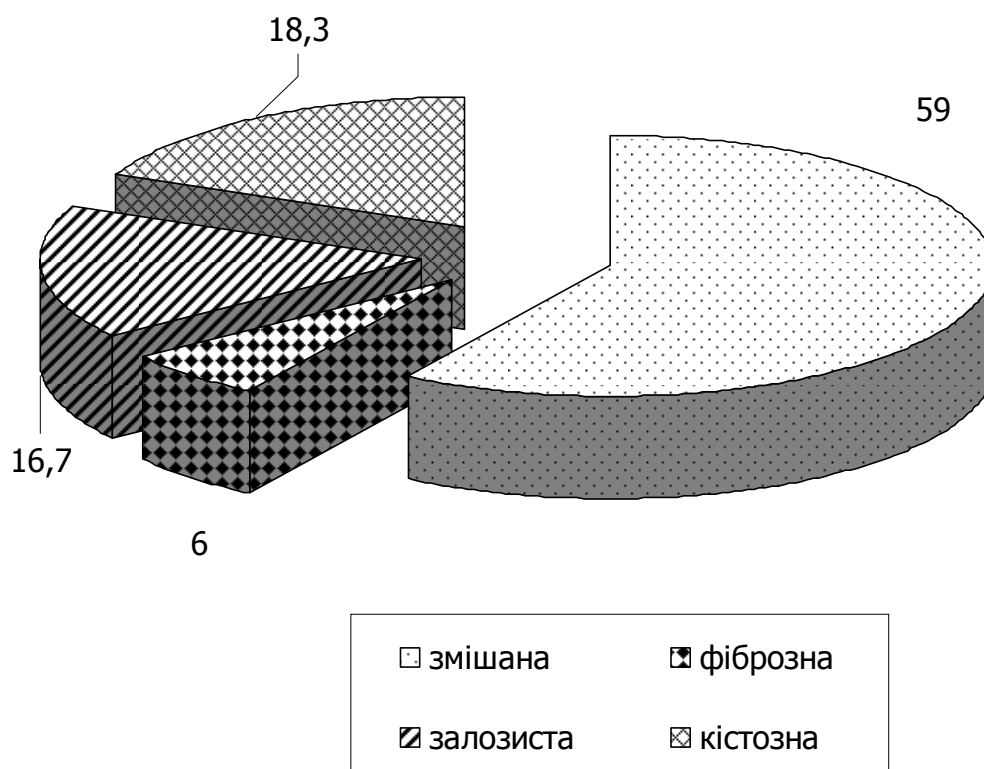


Рис. 3.2. Розподіл жінок з дифузною дисплазією молочних залоз за клініко-морфологічними формами захворювання.

Ще меншою була частка ізольованої залозистої форми, гіперплазії залозистої тканини, що характеризується переважанням, і найменшою була частка ізольованої фіброзної форми, так званого «фібросклерозу» по термінології МКХ-10.

За віком жінки з ДЗМЗ розподілилися таким чином: 18-24 роки (ранній репродуктивний вік) – 299 (11,8%) пацієнток, 25-34 роки (активний репродуктивний вік) – 1036 (40,9%), 35-45 років (пізній репродуктивний вік) – 1199 (47,3%) пацієнток (табл. 3.1). В середньому, вік обстежених жінок склав $32,8 \pm 0,2$ років. Достовірних відмінностей між підгрупами за даними показниками не виявлено. Як видно з таблиці, найбільшу питому вагу у всіх підгрупах склали пацієнтки пізнього репродуктивного віку, найменшої була частка жінок раннього репродуктивного віку (18-24 роки).

Таблиця 3.1

Розподіл пацієток з ДЗМЗ за віком (n, %)

Підгрупи	Вік, роки					
	18-24		25-34		35-45	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ДЗМЗ, n=2534	299	11,8	1036	40,9	1199	47,3
Д, n=1885	217	11,5	774	41,1	894	47,4
М, n=256	32	12,5	109	42,6	115	44,9
Г, n=216	29	13,4	82	38,0	105	48,6
К, n=177	21	11,9	71	40,1	85	48,0

Примітка. Достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено, $p > 0,05$.

Соціальне положення жінок з ДЗМЗ відображено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Соціальне положення пацієток з ДЗМЗ (n, %)

Підгрупи	Показники							
	Домогосподарки		Учні		Робітниці		Службовці тощо	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ДЗМЗ, n=2534	676	26,7	208	8,2	380	15,0	1270	50,1
Д, n=1885	505	26,8	152	8,1	290	15,4	938	49,8
К, n=256	68	26,6	30	11,7	43	16,8	115	44,9
М, n=216	58	26,9	15	6,9	30	13,9	113	52,3
Г, n=177	45	25,4	11	6,21	17	9,6	104	58,7

Примітка. Достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено, $p > 0,05$.

У всіх підгрупах більшість (близько половини пацієток) склали службовці й інші категорії, пов'язані з інтелектуальною працею, на другому місці – домогосподарки. Дана соціальна категорія виявилася істотною у всіх підгрупах – більше чверті пацієток. Меншу питому вагу склали жінки робочих професій, найменшу – такі, що вчаться. Ці дані також принципових відмінностей між підгрупами не мали.

Безумовно, такі характеристики, як сімейний стан і реалізація репродуктивної функції, знаходяться в тісному взаємозв'язку, тому сімейний стан пацієток з різними нозологічними варіантами ДЗМЗ також був нами детально проаналізовано (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Сімейний стан обстежених жінок (n,%)

Підгрупи	Показники							
	Заміжні		Незаміжні		Розведені		Вдови	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ДЗМЗ, n=2534	1608	63,5	547	21,6	353	13,9	26	1,0
Д, n=1885	1206	64,0	409	21,7	251	13,3	19	1,0
К, n=256	160	62,5	61	23,8	33	12,9	2	0,8
М, n=216	135	62,5	41	19,0	37	17,1	3	1,4
Г, n=177	107	60,5	36	20,3	32	18,1	2	1,1

Примітка. Достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено, $p > 0,05$.

З представлених даних видно, що переважна більшість жінок були у шлюбі (включаючи тих, хто відзначив, що знаходиться в постійних стосунках в так званому «цивільному шлюбі»). Приблизно кожна 4-5 жінка була незаміжньою. Частка розведень виявилася максимальною в підгрупах К і Г, проте ці відмінності не мали статистичної достовірності.

Аналіз особливостей соматичного анамнезу (табл. 3.4) показав, що на першому місці в підгрупах К і Д були аутоімунні й алергічні захворювання, причому максимально – в підгрупі К (28,3%). На другому місці в підгрупі К – ендокринні захворювання, і частка таких жінок в підгрупі К лідирує (21,5%) порівняно з іншими нозологічними варіантами ДЗМЗ. В основному, це були захворювання ЩЗ (18,6%).

Таблиця 3.4

Соматичний анамнез жінок репродуктивного віку з ДЗМЗ (n, %)

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Захворювання ССС	89	3,5	65	3,5	9	3,5	7	3,2	8	4,5
Захворювання ШКТ	387	15,3	270	3,5	50	19,5	30	13,9	37	20,9
Захворювання органів дихання	141	5,6	105	5,6	15	5,9	8	3,7	13	7,3
Захворювання сечостатевої системи	45	1,8	34	1,8	5	1,9	3	1,4	3	1,7
Захворювання нервової системи і опорно-рухового апарату	112	4,4	82	4,4	13	5,1	6	2,8	11	6,2
Аутоімунні і алергічні захворювання	391	15,4	274	14,5	39	15,2	28	13,0	50	28,3*
Ендокринні захворювання, в тому числі:	198	7,8	138	7,3	15	5,9	7	3,2	38	21,5*

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
- захворювання ЩЗ	165	6,5	116	6,2	10	3,9	6	2,8	33	18,6*

Примітка. Достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено, $p > 0,05$.

Слід зазначити, що захворювання ЩЗ склали основну питому вагу ендокринних захворювань при всіх нозологічних варіантах ДЗМЗ, проте, в цілому, поданим, отриманим при аналізі медичної документації, їх частка була досить невелика: від 2,8% при галактореї до 18,6% при кістозно-проліферативній формі дисплазії МЗ.

На третьому місці в підгрупі К захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (20,9%), тоді як в підгрупах М і Г захворювання ШКТ на першому місці, а в підгрупі Д перше місце розділили захворювання ШКТ і аутоімунні й алергічні захворювання. Частка останньої супутньої соматичної патології (захворювання серцево-судинної системи (ССС), органів дихання, сечовидільної системи, нервової системи і опорно-рухового апарату була приблизно рівною в підгрупах і невелика.

Отже, аналіз даних соматичного анамнезу продемонстрував значущість аутоімунних і алергічних захворювань, ендокринних і захворювань ШКТ в підгрупах пацієнок з різними нозологічними варіантами ДЗМЗ.

Надалі, з метою вивчення частоти поєднання ДЗМЗ з порушеннями РЗ і уточнення можливих причин і чинників ризику розвитку ДЗМЗ, нами були детально вивчені особливості лактаційного і репродуктивного анамнезу, структура гінекологічних захворювань у цих пацієнок. Показники репродуктивного анамнезу представлені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Репродуктивний анамнез жінок груп, що вивчаються (n, %)

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пологи										
0	801	31,6	595	31,6	79	30,9	63	29,2	64	36,2
1	1307	51,6	980	52,0	127	49,6	17	54,2	83	46,9
2 та більше	426	16,8	310	16,5	50	19,5	36	16,7	30	17,0
Передчасні пологи	41	1,6	31	1,6	1	0,4	5	2,3	4	2,3
Перинатальні втрати	28	1,1	22	1,2	5	2,0	1	0,5	0	0
Вагітності, що не закінчилися пологами										
Штучні аборти	974	38,4	733	38,9	92	35,9	79	36,6	70	39,6
Ектопічна вагітність	111	4,4	83	4,4	9	3,5	12	5,6	7	4,0
Спонтанний аборт, в т.ч.	512	20,2	384	20,4	51	19,9	41	19,0	36	20,3
- викидень в I триместрі	272	10,7	201	10,7	24	9,4	24	11,1	23	13,0
- вагітність, що не розвивається в I триместрі	248	9,8	189	10,0	27	10,6	19	8,8	13	7,3
- спонтанний аборт в II триместрі	6	0,2	6	0,3	0	0	0	0	0	0

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
- штучний аборт до перших пологів	95	3,8	60	3,2	11	4,3	9	4,2	15	8,5
- спонтанний аборт до перших пологів	262	10,3	192	10,2	29	11,3	25	11,6	16	9,0

Примітка. Достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено, $p > 0,05$.

Кожна друга з жінок з ДЗМЗ (у підгрупі Г максимально – 54,2%) мала в анамнезі одні пологи. Приблизно третину жінок не народжували, найбільшим цей відсоток був в підгрупі К (36,2%), найменшим – в підгрупі Г (29,2%).

Середній вік жінок на момент перших пологів склав $24,0 \pm 0,1$ року і був приблизно однаковий у всіх підгрупах: у підгрупі Д – $24,0 \pm 0,1$, в підгрупі М – $24,1 \pm 0,4$, в підгрупі Г – $24,4 \pm 0,3$, в підгрупі К – $23,2 \pm 0,5$ року.

Штучні аборти (ША) в анамнезі мали 38,4% жінок із ДЗМЗ. Максимальний показник відмічений у пацієток з дисплазією МЗ. При цьому в 17,6% жінок був один ША, в кожній п'ятій (20,8%) – 2 і більше. Відсоток жінок, що мали ША до перших пологів, був найбільш значним в підгрупі К і склав 8,5%, тобто майже кожна 10 пацієтка одну або декілька перших вагітностей переривала шляхом ША.

Аналіз репродуктивних втрат виявив, що спонтанний аборт (СА) в І триместрі зустрічався в анамнезі практично у кожній п'ятій жінки з ДЗМЗ.

Приблизно половина СА – викидні до 12 тижнів, друга половина – вагітність, що не розвивається. Причому, кожна десята пацієнтка мала в анамнезі втрату бажаної вагітності в I триместрі до народження першої дитини, тобто до остаточного диференціювання тканини МЗ. От 3,5% до 5,6% пацієнток мали в анамнезі ектопічну вагітність. Частка передчасних пологів, перинатальних втрат і пізнього СА в анамнезі пацієнток з ДЗМЗ всіх підгруп була незначною і не перевищувала сумарно 3,0%.

Ми вважаємо надзвичайно важливим той факт, що більш ніж в половини жінок, СА, що мали, він стався до перших пологів (таблиця 3.5). Причому, звичне невиношування вагітності (2 і більш послідовних СА) мало місце лише у 114 пацієнток (4,5%), тоді як один СА в I триместрі в анамнезі мали 398 жінок (15,7%).

В той же час, більшість досліджень присвячена реабілітації пацієнток саме із звичним невиношуванням, тоді як однократна втрата бажаної вагітності розцінюється сучасною медициною як незначний факт, що вимагає лише надання безпосередньої допомоги пацієнтці.

Статистика зареєстрованих ускладнень після штучного або спонтанного абортів представлена в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Ускладнення після штучного і спонтанного абортів у пацієнток з ДЗМЗ (n, %)

Види ускладнень	ША, n=974		СА, n=512	
	абс.	%	абс.	%
Кровотеча	12	1,2	10	2,0
Ендометрит	52	5,3	25	4,9
Гематометра, повторне вишкрібання порожнини матки	6	0,6	2	0,4
Перфорація матки	6	0,6	4	0,8

Продовження табл. 3.6

Види ускладнень	ША, n=974		СА, n=512	
	абс.	%	абс.	%
Загострення хронічного аднекситу у післяабортному періоді	18	1,9	8	1,6
Стійке порушення МФ	56	5,8	28	5,5

Загальна кількість ускладнень після ША становила 150 (15,4%) серед пацієток з ДЗМЗ, після СА цей показник був приблизно таким самим і склав 15,0% (у 77 пацієток). Найчастішим ускладненням як після ІА, так і після СА, виявилось ПМЦ, на другому місці – ендометрит.

Виконаний нами детальний аналіз лактаційного анамнезу продемонстрував надзвичайно високу значущість порушень фізіології цього процесу в розвитку всіх нозологічних варіантів ЗМЗ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Лактаційний анамнез пацієток з ДЗМЗ (n, %)

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Порушення лактації										
Всі	391	22,6	295	22,9	36	20,3	39	25,5	21	18,6
Мастит	20	1,2	16	1,2	2	1,1	2	1,3	0	0
Лактостаз	136	7,9	100	7,8	12	6,8	20	13,1	4	3,5
Гіпогалактія	107	6,2	84	6,5	9	5,1	9	5,9	5	4,4
Агалактія	48	2,8	38	3,0	4	2,3	4	2,6	2	1,8

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Попередження лактації	115	6,6	83	6,4	14	7,9	8	5,2	10	8,9
Загальна тривалість лактації до трьох місяців	591	34,1	435	33,7	62	35,0	54	35,3	40	35,4
Загальна тривалість лактації від трьох до шести місяців	368	21,2	278	21,6	22	12,4	32	20,9	36	31,9
Загальна тривалість лактації понад шість місяців	772	44,6	575	44,6	93	52,5	67	43,8	37	32,7

Примітка. Достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено, $p > 0,05$.

Для хворих із ДЗМЗ був характерний високий відсоток жінок з коротким (до трьох і від трьох до шести місяців) періодом грудного вигодовування (ГВ) – 55,3%, причому найбільшим цей показник був в підгрупі К (67,3%). Менше шести місяців годували грудьми 55,5% пацієнток підгрупи Г, 55,3% – підгрупи Д, 47,5% – підгрупи М.

Такі порушення лактації, як її повна відсутність через різні причини, лактостаз, мастит, гіпогалактія, короткий період ГВ (до трьох місяців), мали місце, відповідно, в 57,7% випадків. Найбільшим відсоток порушень лактації сумарно виявився в підгрупі Г – 60,8%. Повна відсутність післяпологового ГВ через різні причини мала місце в чималій кількості

пацієнок: агалактія зареєстрована в анамнезі 2,8% пацієнок з ДЗМЗ (48 жінок), запобігання лактації – у 6,6% (115 жінок), найбільшим цей показник був в підгрупі К – 8,9%. Звертає на себе увагу той факт, що в анамнезі пацієнок підгрупи Г виявився дуже високим відсоток лактостаза – 13,1%, у решти жінок даний показник був в два і більше разів нижче.

Багаточисельні дослідження підтверджують значення окремих гінекологічних захворювань (ГЗ) як чинника ризику розвитку захворювань МЗ [15, 160]. Проте ці дослідження носять розрізнений характер і стосуються, в основному, лише деяких ГЗ: лейоміоми матки, ендометріозу, ПМС [47, 170]. Ми провели всебічний аналіз результатів обстеження пацієнок в підгрупах, що вивчалися, з метою формування комплексного уявлення про структуру порушень РЗ у пацієнок з ДЗМЗ (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Гінекологічні захворювання у пацієнок з ДЗМЗ (n, %)

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Запальні захворювання органів малого таза	824	32,5	629	33,4	80	31,3	50	23,2	65	36,7
Кольпіт, бактеріальний вагіноз	118	4,7	91	4,8	10	3,9	9	4,2	8	4,5
ПМС	768	30,3	579	30,7	73	28,5	60	27,8	56	31,6
Дисменорея	72	10,7	195	10,3	59	23,1	12	5,6*	6	3,4
Лейоміома матки	217	8,6	172	9,1	17	6,6	9	3,1**	19	10,7
Ендометріоз	163	6,4	126	6,7	16	6,3	8	3,7	13	7,3
Кісти яєчників	67	2,6	51	2,7	9	3,5	4	1,9	3	1,7

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ГЕ	42	1,7	29	1,5	3	1,2	5	2,3	5	2,8
Поліпи матки і шийки матки	101	4,0	78	4,1	11	4,3	7	3,2	5	2,8
ПМС	80	3,2	57	3,0	17	6,6	3	1,4*	3	1,7
СПКЯ	33	1,3	23	1,2	2	0,8	5	2,3	3	1,7
Захворювання шийки матки	394	15,6	294	15,6	37	14,5	35	16,2	28	15,8
Наявність декількох захворювань	607	24,0	477	25,3	64	25,0	25	11,6*	41	23,2
Безпліддя	244	9,6	174	9,2	25	9,8	20	9,3	25	14,1
Відсутність гінекологічних захворювань	88	3,5	63	3,3	7	2,7	14	6,5	4	2,3

Примітки:

1. * – відмінності з підгрупою М достовірні ($p < 0,05$);
2. ** – відмінності з підгрупою Г достовірні ($p < 0,05$).

Серед пацієток з ДЗМЗ практично немає жінок без ГЗ. Детальний аналіз продемонстрував значущість таких чинників в розвитку дисплазії МЗ: запальні захворювання матки і придатків і ПМЦ у кожної третьої пацієнтки, захворювання шийки матки в 15,6%, дисменорея, безпліддя і міома матки в кожної десятої, ендометріоз, поліпи, СПКЯ, наявність декількох захворювань у кожної четвертої пацієнтки. Порядок значущості ГЗ для пацієток з кістозно-проліферативною формою ДМЗ той же, але

частка пацієнок із запальними процесами, ПМЦ, міомою матки, безпліддям, гіперплазією ендометрія ще вище, а ось частка пацієнок з дисменореєю в 3 рази менше ніж в підгрупі Д. Дані по підгрупі М практично такі ж, як і в підгрупі Д, але частка пацієнок з дисменореєю вище більш ніж в 2 рази. У підгрупі Г ми бачимо практично такі ж цифри по всіх ГЗ, але менше пацієнок із запальними процесами і дисменореєю. Як видно з таблиці 3.8, відсутність ГЗ мала місце лише в 3,5% пацієнок з ДЗМЗ. Найбільшим цей відсоток виявився в підгрупі Г – 6,5%. При цьому у кожній четвертій жінки мала місце наявність декілька ГЗ одночасно, а в підгрупі Г – лише в кожній десятій.

У підгрупах Д, М і К на першому місці були запальні процеси органів малого таза. При цьому, в підгрупах Д і М – у кожній третій пацієнтки, а в підгрупі К – в 36,7%. На другому місці серед ГЗ в підгрупах Д, М і К були ПМЦ: фактично у кожній третій пацієнтки. У підгрупі Г, навпаки, ПМЦ були на першому місці, а запальні захворювання органів малого таза – на другому. Надалі, відмінності між підгрупами ще істотніші. Так, захворювання шийки матки по частоті зустрічання зайняли перше місце в підгрупі Д (15,6%), Г (16,2%) і К (15,8%), тоді як в підгрупі М на третьому місці дисменорея – 23,0%, і тільки тоді захворювання шийки матки (14,5%). У підгрупі Д дисменорея на четвертому місці, в підгрупі Г – на п'ятому місці після безпліддя, а в групі К – на восьмому (3,4%).

Крім того, звертає на себе увагу велика значущість лейоміоми матки та ендометріозу в підгрупах Д і К (6 і 7; 5 і 6 місць відповідно), тоді як в підгрупі М частіше зустрічався ПМС, чим лейоміома і ендометріоз, а в підгрупі Г частка пацієнок з ендометріозом в два рази менше (3,7%), а міома матки на 9 місці з незначним показником 3,1%. Що ж до ПМС, то в підгрупі Д він виявився на десятому місці з незначним показником 3,0%. Найменша питома вага ПМС виявилася в підгрупі Г (1,4%, 13 місце), і в підгрупі К – 1,7% – дванадцяте місце.

Отже, в розвитку різних нозологічних варіантів ДЗМЗ мають значення різні супутні захворювання жіночої репродуктивної сфери, у найменшій мірі зв'язок з ГЗ характерний для галактореї. Загальною для всіх нозологічних варіантів виявилася роль запальних захворювань органів малого таза і ПМЦ, з невеликими відмінностями у відсотках між підгрупами.

У підгрупі М більш вираженою була роль дисменореї і ПМС, тоді як в інших підгрупах значення дисменореї було меншим, а ПМС – незначним. У підгрупі ж М, навпаки, меншу питому вагу склали пухлинні і гіперпроліферативні процеси органів малого таза. Дані захворювання (лейоміома матки, ендометріоз, поліпи матки і шийки матки, GE) найбільше значення мали в підгрупі К.

Окрім аналізу гінекологічних захворювань, ми провели детальний аналіз становлення і характеру менструальної функції у пацієток даних підгруп. Результати представлені в таблицях 3.9–3.11.

Таблиця 3.9

**Становлення менструальної функції у обстежених пацієток
з ДЗМЗ (n, %)**

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вік менархе, роки										
<12	432	17,1	326	17,3	42	16,4	33	15,3	31	17,5
12-15	1967	77,6	1460	77,5	201	78,5	170	78,7	136	76,8
>15	135	5,3	99	5,3	13	5,1	13	6,0	10	5,7
Середній вік менархе	12,8±0,03		12,8±0,04		12,8±0,11		12,7±0,11		12,9±0,13	

Продовження табл. 3.9

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тривалість становлення регулярного МЦ										
Одразу	1079	42,6	797	42,3	101	39,5	95	44,0	86	48,6
До одного року	856	33,8	648	34,4	86	33,6	79	36,6	43	24,3
Більше одного року	324	12,8	227	12,0	46	18,0	24	11,1*	27	15,3
Не встановився	275	10,9	213	11,3	23	9,0	18	8,3	21	11,9

Примітка. * – відмінності з підгрупою Г і М достовірні ($p < 0,05$).

Таблиця 3.10

Характеристика менструальної функції (n, %)

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Регулярні менструації	2283	90,1	1689	89,6	236	92,2	199	92,1	159	89,8
Тривалість менструальної кровотечі, дні										
<4,5	88	7,4	141	7,5	18	7,0	16	7,4	13	7,3
4,5-8,0	2131	84,1	1575	83,6	222	86,7	182	84,3	152	85,9
>8	215	8,5	1669	9,0	16	6,3	18	8,3	12	6,8

Продовження табл. 3.10

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тривалість МЦ, дні										
<24	129	5,1	99	5,3	14	5,5	8	3,7	8	4,5
24-38	2310	91,2	1717	91,1	231	90,2	199	92,1	163	92,1
>38	95	3,8	69	3,7	11	4,3	9	4,2	6	3,4

Примітка. Достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено, $p > 0,05$.

Таблиця 3.11

**Характер порушень менструальної функції у пацієток
з ДЗМЗ (n, %)**

Показник	підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нерегулярні менструації	251	9,9	196	10,4	20	7,8	17	7,9	18	10,2
АМК	161	6,4	113	6,0	21	8,2	13	6,0	14	7,9
Дисменорея	272	10,7	195	10,3	59	23,1	12	5,6*	6	3,4
Опсоменорея	95	3,8	69	3,7	11	4,3	9	4,2	6	3,4
Олігоменорея	56	2,2	41	2,2	6	2,3	6	2,8	3	1,7

Примітка. * – відмінності між підгрупами К і Г достовірні $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 3.9, середній вік менархе в підгрупах не розрізнявся, але раннє менархе було характерним для досить великого числа пацієнток з ДЗМЗ, незалежно від нозологічного варіанту.

Приблизно у кожній четвертій-п'ятій пацієнтки регулярний МЦ або встановився пізніше ніж через рік після менархе, або не встановився зовсім (див. табл. 3.10). В цілому, переважна більшість пацієнток у всіх підгрупах відзначили регулярний МЦ. Середня тривалість МЦ пацієнток з ДЗМЗ склала $29,1 \pm 0,08$ днів, мінімальна – 20 днів, максимальна – 2 місяці. Середня тривалість менструальної кровотечі склала $6,1 \pm 0,03$ дня. Проте, враховуючи високу неоднорідність порушень менструальної функції (МФ), ми провели детальніший аналіз, який показав ряд додаткових відхилень від норми в значній частині пацієнток з ДЗМЗ. Так, в 8,5% пацієнток з ДЗМЗ тривалість менструальної кровотечі перевищувала 8 днів, і частка таких жінок приблизно однакова у всіх підгрупах.

Слід сказати, що ретроспективний аналіз продемонстрував приблизно однакові особливості МФ у пацієнток з різними нозологічними варіантами ДЗМЗ (див. табл. 3.11). Нерегулярні менструації більшою мірою були характерні для підгруп Д і К – в кожному десятому випадку. Досить високим у всіх підгрупах виявився показник частоти АМК.

Згідно даним літератури, багато жінок не звертає уваги на тривалі і рясні менструації, сучасні дослідження говорять про необхідність активного виявлення АМК [71, 179].

Згідно з представленими даними аналізу менструальної функції в досліджуваних підгрупах ми бачимо, що пацієнтки з ДЗМЗ при всіх нозологічних варіантах потребують детальної оцінки МФ як маркера гормональних порушень в жіночому організмі, у тому числі активному виявленні АМК.

Ми виконали детальний аналіз скарг пацієнток з ДЗМЗ в підгрупах. Основні скарги пацієнток представлені в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Основні скарги хворих ДЗМЗ (n, %)

Показник	Підгрупи									
	ДЗМЗ, n=2534		Д, n=1885		М, n=256		Г, n=216		К, n=177	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Біль і нагрубання МЗ, в т.ч.:	1169	46,1	761	40,4	256	100,0*	78	36,1*	73	41,2
- не пов'язані з МЦ	294	46,1	171	9,1	84	32,8*	18	8,3	21	11,9
- за 7 і менше днів	485	19,1	335	17,8	91	35,6*	28	13,0	31	17,5
- більш ніж за 7 днів до менструації	390	15,4	255	13,5	82	32,0*	32	14,8	21	11,9
Наявність «ущільнень»	509	20,1	90	20,7	48	18,8	39	18,1	32	18,1
Наявність виділень із сосків	230	9,1	163	8,7	22	8,6	37	17,1**	8	4,5
Відсутність скарг	903	35,6	750	39,8	0	0	78	36,1	75	42,4

Примітки:

1. * – відмінності з підгрупою М достовірні ($p < 0,05$);
2. ** – відмінності з підгрупою Г достовірні ($p < 0,05$)

Найчастішою скаргою був біль і нагрубання молочних залоз, у більшості пацієнток – в другу фазу МЦ. В той же час, 35,6% жінок із ДЗМЗ не мали на момент обстеження жодних скарг з боку МЗ. Найбільшим цей

відсоток виявився в підгрупах Д і К. Слід зазначити, що найчастішою скаргою в підгрупах М і Д також є біль і нагрубання МЗ.

Зрозуміло, виходячи з діагнозу, що в підгрупі М скарги на біль пред'являли всі 100% жінок, що достовірно більше ніж в інших підгрупах. В той же час, 59,6% жінок з об'єктивно підтвердженою ДМЗ, 59,76% підгрупи К, і 64,0% з галактореєю не відзначали наявності болю.

Лише невеликий відсоток жінок не відзначили зв'язку больового синдрому з МЦ (але в підгрупі М – кожна третя), тоді як циклічний характер болю відзначили переважна більшість пацієнток у всіх підгрупах. Найбільший зв'язок з МЦ був характерний для мастодинії, найменша – для підгрупи К. 35,6% жінок з мастодинією відчували біль за 7 і менше днів, тобто безпосередньо напередодні менструації, але 32,0% – протягом тривалішого періоду перед менструацією. У всіх підгрупах другою за частотою скаргою виявилася «наявність ущільнень в МЗ» – 20,7%.

Також ми звернули увагу на той факт, що оцінка жінками стану МЗ самотійно істотно відрізняється від об'єктивної картини.

Так, в 18,8% жінок зі встановленим діагнозом «мастодинія» (тобто змін в структурі паренхіми МЗ не знайдено), були скарги на наявність ущільнень. У підгрупі Г даний показник теж виявився несподівано високим – 18,1%. Хоча в підгрупі Г скарги на наявність виділень з сосків були достовірно частіше, ніж в інших, відсоток цих скарг – 17,1% – далекий від об'єктивної картини (100%, виходячи з діагнозу). В той же час, 8,6% жінок з мастодинією відзначили у себе патологічні виділення, які надалі розцінювалися лікарем як варіант норми (мізерні, молозивні).

Все це свідчить про те, що переважна більшість жінок не уміють самотійно адекватно оцінювати стан МЗ: кожна п'ята схильна розцінювати фізіологічний стан як прояв патологічного процесу і хвилюватися із цього приводу, в той же час переважна більшість (до 80,0%) не помічає або не звертає уваги на зміни патологічного характеру.

У підгрупі Д 18,9% пацієток в анамнезі мали перенесене оперативне втручання на МЗ з приводу вузлової форми дисплазії, в підгрупі К – 19,8% жінок. При цьому двічі і більш – 133 (7,1%) пацієтки підгрупи Д і 16 (9,0%) пацієток підгрупи К. За трьохрічний період спостереження (за цей період виконувався аналіз амбулаторних карт) на оперативне лікування з приводу вузлової форми дисплазії були направлені ще 8,4% (158 жінок) пацієток підгрупи Д і 10,2% (18 пацієток) – підгрупи К.

Отже, частка пацієток, що перенесли оперативне втручання на МЗ, збільшилася до 27,3% у підгрупі Д, і до 30,0% у підгрупі К.

Відомо, що мастодинія і галакторея можуть бути симптомами при ДМЗ, існувати ізольовано як самостійний діагноз відповідно до МКХ-10.

Ми звернули увагу на документацію 32 пацієток з мастодинією і 18 з галактореєю з огляду на те, що ці пацієтки спочатку звернулися раніше, коли ним і був встановлений один з вищезгаданих діагнозів, але надалі при аналізі документації відмічена інформація про невиконання рекомендацій лікаря по обстеженню і лікуванню. У цих випадках у 13 пацієток з первинним діагнозом «мастодинія» (40,6%) і в 9 випадках з первинним діагнозом «галакторея» (50,0%) при повторному зверненні і обстеженні вже були об'єктивні зміни структури МЗ, визначувані при УЗД і мамографії, і цим пацієткам при повторному зверненні був встановлений діагноз «дисплазія МЗ». Ми передбачили, що в цих випадках всіляка клініко-морфологічна картина, характерна для різних нозологічних варіантів ДЗМЗ, має єдиний патогенетичний механізм, є наслідком одних і тих же гормональних порушень з різним ступенем вираженості тих або інших симптомів з боку МЗ, а також різною хронологією їх прояву. При дисплазії відбуваються найбільш виражені зміни в тканинах МЗ, включаючи не лише набряк (мастодинія) і підвищення секреторної активності (галакторея), але і стійку дилатацію проток, кістоутворення, проліферативні зміни часточкового і прострумowego епітелію [179, 192].

Аби оцінити хронологічний аспект даних захворювань МЗ, ми вивчили такий анамнестичний параметр, як тривалість захворювання на момент верифікації діагнозу. Розподіл жінок підгруп, що вивчаються, за тривалістю захворювання представлений в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Тривалість захворювання молочних залоз у пацієток з різними нозологічними варіантами ДЗМЗ при проведенні ретроспективного аналізу (n, %)

Підгрупа	Тривалість захворювання, роки						Середня тривалість, роки
	1-2		3-5		більше 5		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ДЗМЗ, n=2534	995	39,3	1304	51,5	235	9,3	3,2±0,04
Д, n=1885	726	38,5	987	52,4	172	9,1	3,2±0,04
М, n=256	127	49,6	115	44,9	14	5,5	2,8±0,09
Г, n=216	105	48,6	96	44,4	15	6,9	2,8±0,10
К, n=177	37	20,9**	106	59,6	34	19,2*	4,0±0,15

Примітки:

1. * – відмінності з підгрупою М достовірні ($p < 0,05$);
2. ** – відмінності з підгрупою Г достовірні ($p < 0,05$)

Нами встановлено, що найбільшу тривалість захворювання мали пацієтки підгрупи К, і в цій же підгрупі найбільша частка пацієток з тривалістю захворювання більше п'яти років – 19,2%. Потім за даними показниками слідує підгрупа Д, що підтверджує наше припущення про те, що мастодинія і галакторея, які діагностуються спочатку як ізольовані симптоми, є лише більш ранніми проявами гормональних порушень, і без своєчасної корекції цих порушень надалі в більшості випадків відбувається розвиток об'єктивних морфологічних змін в паренхімі МЗ, і формується вже розгорнута картина ДМЗ.

Отже, ретроспективний аналіз медичної документації обстежених невагітних пацієнок репродуктивного віку дозволив зробити наступні висновки:

- найбільша питома вага серед захворювань МЗ у жінок репродуктивного віку склали ДЗМЗ – 62,0%, при цьому серед гінекологічних пацієнок частота виявлення ДЗМЗ склала 72,3%, при проведенні профілактичного обстеження – 20,8%; у структурі ДЗМЗ найбільшу частку займала дифузна дисплазія – 74,4%;

- основною скаргою при різних нозологічних варіантах ДЗМЗ був біль і нагрубання МЗ, які в переважній більшості випадків носили циклічний характер відповідно до фаз МЦ і посилюється в передменструальний період, проте у пацієнок з кістозно-проліферативною формою ДМЗ циклічний характер болю мінімальний; друга за частотою скарга – наявність «ущільнень» в МЗ;

- більшість жінок не вміють самостійно адекватно оцінювати стан МЗ – кожна п'ята схильна розцінювати фізіологічний стан як прояв патологічного процесу, в той же час до 80,0% пацієнок не помічають або не звертає уваги на зміни патологічного характеру. До 40% пацієнок з ДЗМЗ не мали яких-небудь скарг. З огляду на це, ми вважаємо, що обстеження МЗ і виявлення захворювань МЗ повинне проводитися при активному скринінгу;

- істотне значення в розвитку ДЗМЗ має така соматична патологія, як ендокринні захворювання, максимально – в підгрупі пацієнок з кістозною дисплазією з епітеліальною проліферацією – в 21,5% пацієнок. Причому, у всіх підгрупах велика частина (9/10) від ендокринних захворювань складає патологія ЩЗ. На другому місці – захворювання ШКТ – 15,3%;

- практично у всіх пацієнок з ДЗМЗ мали місце ті або інші ГЗ, роль яких розрізняється залежно від нозологічної форми ДЗМЗ. Для 80% пацієнок з ДЗМЗ характерні такі особливості репродуктивного анамнезу,

як відсутність пологів або лише одні пологи в анамнезі, більш за третину мали в анамнезі ША, кожна п'ята – СА. Крім того, у пацієнок з ДЗМЗ висока частота короткочасної або проблемної лактації. Тобто, між розвитком ДЗМЗ і порушеннями РЗ є тісний взаємозв'язок, патогенез якого на сьогоднішній день недостатньо ясний і вимагає подальшого вивчення, особливо при різних нозологічних варіантах ДЗМЗ;

- для пацієнок зі всіма нозологічними варіантами ДЗМЗ характерними є такі ПМЦ, як раннє (до 12 років) менархе, становлення МЦ більше 1 року, нерегулярні менструації, дисменорея, АМК. Отримані дані демонструють необхідність детальної оцінки становлення і характеру МФ у пацієнок з ДЗМЗ, активного виявлення порушень МФ, у тому числі АМК, оскільки порушення МФ є маркером гормонального дисбалансу в жіночому організмі;

- аналіз хронологічних характеристик і динамічної оцінки стану МЗ за даними медичної документації дозволив нам висунути припущення, що мастодинія, галакторея, дисплазія МЗ і кістозна форма мастопатії з проліферацією епітелію, будучи різними клінічними формами ДЗМЗ, можуть мати загальні патогенетичні механізми. Мастодинія і галакторея, які спочатку виявляються як ізольовані симптоми, по суті, є більш ранніми і легшими, 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;

- при спостереженні і лікуванні жінок із ДЗМЗ згідно протоколу, без урахування нозологічного варіанту і особливостей патогенезу, частка пацієнок, що мали прогрес патологічного процесу у вигляді формування вузлової форми і підлягали з огляду на це оперативному лікуванню, висока, і склала 27,3% у підгрупі Д і 30,0% у підгрупі К. Причому, повторне оперативне втручання мало місце в 7,1% випадків в підгрупі Д, і в 9,0% у підгрупі К.

Висновки до розділу 3

З огляду на вищевикладене ми дійшли висновку, що існує необхідність проведення власного поглибленого проспективного дослідження з вивченням патогенетичних механізмів взаємозв'язку між розвитком дисгормональних захворювань МЗ і порушеннями РЗ, яке надало б можливість розробити й упровадити науково обґрунтовану систему організаційних і лікувально-профілактичних заходів з метою зниження частоти ДЗМЗ у жінок з порушеннями РЗ.

Матеріали даного розділу були використані у наступних публікаціях:

1. Вдовиченко ЮП, Гладенко СЄ. Порушення менструальної функції у жінок із дифузною дисплазією молочних залоз. *Здоров'я жінки*. 2019; 3:81–6.

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.

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

4. 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.

5. 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.

6. 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

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ТА ОЦІНКА ЧИННИКІВ РИЗИКУ

4.1 Клініко-анамнестичні характеристики

Для II етапу дослідження з 2 435 жінок репродуктивного віку із ДЗМЗ нами було відібрано 1000 пацієток, які відповідали критеріям включення / виключення. На цьому ж етапі виділена контрольна група – 100 умовно здорових жінок.

Структура нозологічних форм в проспективному дослідженні була практично такою ж, як і в ретроспективному: мастодинія – 12,0%; галакторея – 9,0%; дифузна ДМЗ – 71,0%; кістозна дисплазія з проліферацією епітелію – 8,0%. Найбільша поширеність була характерною для дифузної ДМЗ.

Однією з цілей проспективного етапу було вивчення взаємозв'язку різних порушень РЗ з розвитком різних клініко-морфологічних варіантів ДЗМЗ, визначення чинників ризику розвитку ДЗМЗ на тлі порушень РЗ шляхом проведення статистичного аналізу клініко-анамнестичних показників стану репродуктивного і соматичного здоров'я. Для цього була виконана стратифікація за нозологічним принципом – виділені групи з різними нозологічними формами ДЗМЗ:

група 1 – 100 пацієток з діагнозом «Мастодинія», шифр по МКХ-10 N64.4;

група 2 – 100 пацієток з діагнозом «Галакторея», шифр по МКХ-10 N64.3;

група 3 – 700 жінок з діагнозом «Дифузна дисплазія молочних залоз», шифр по МКХ-10 N60.

група 4 – 100 жінок з діагнозом «Кістозна мастопатія з епітеліальною проліферацією», шифр по МКХ-10 N60.3. Така форма дисплазії («мастопатії») є, по суті, крайньою мірою доброякісних змін (якщо не

говорити про такий межовий стан, як атипія, яка в нашому дослідженні була критерієм виключення), і має максимальні ризики онкотрансформації [106, 219].

За клініко-морфологічною формою пацієнтки групи 3 (з дифузною ДМЗ) розподілилися таким чином: кістозна форма – 26,0% (182 пацієнтки), заліzysta ДМЗ – 24,0% (168 пацієнток); фіброзна – 7,0% (49 пацієнток), змішана – 43,0% (301 пацієнтка) (рис. 4.1).

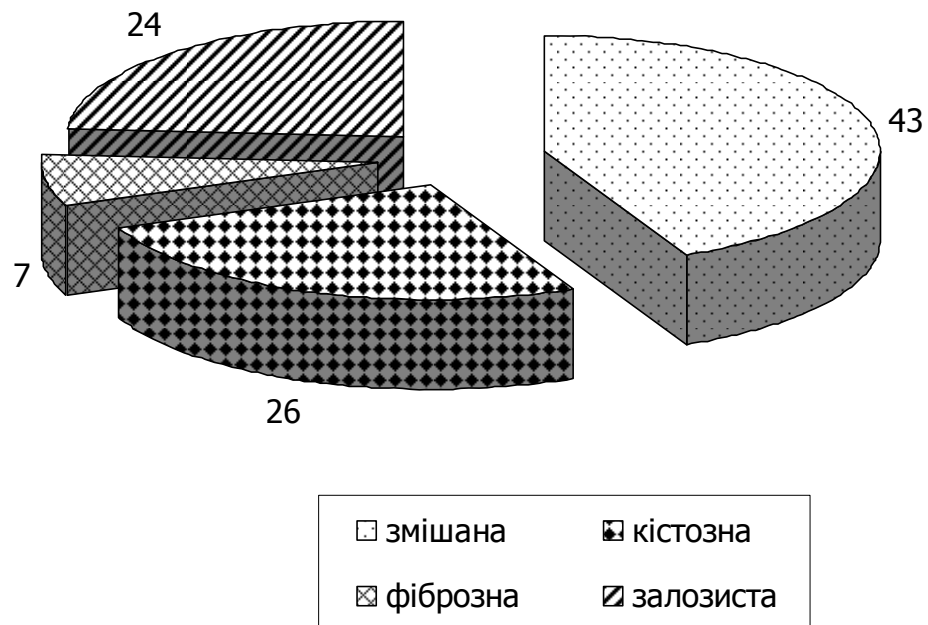


Рис. 4.1. Розподіл жінок з ДМЗ по клініко-морфологічних формах захворювання.

Як і при ретроспективному дослідженні, переважала змішана форма дисплазії, виявлена майже у кожній другій пацієнтки; частка жінок з кістозною формою була дещо більше (на 7,4%) в проспективному дослідженні, проте за поширеністю ця форма також була на другому місці. Частка пацієнток із залізистою формою також дещо збільшилася (на 7,3%), але, як і в ретроспективному дослідженні, заліzysta форма дисплазії виявилася на третьому місці.

Розподіл жінок за віком представлений в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл обстежених жінок за віком (n, %)

Групи	Вік, роки					
	18-24		25-34		35-45	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ДЗМЗ, n=1000	141	14,1	413	41,3	446	44,6
1, n=100	14	14,0	45	45,0	41	41,0
2, n=100	19	19,0	38	38,0	43	43,0
3, n=700	91	13,0	294	42,0	315	45,0
4, n=100	17	15,0	35	35,0	48	48,0
Контроль, n=100	14	14,0	44	44,0	42	42,0

Примітка. Достовірної відмінності між групами не зареєстровано, $p > 0,05$.

Медіана віку обстежених жінок склала: у групі 1 – 32 (27,0; 38,0) роки, в групі 2 – 33 (26,0; 38,0), в групі 3 – 34 (28,0; 38,0), в групі 4 – 34 (28,0; 40,0) і 33 (28,0; 37,0) роки в контрольній групі. Пацієнтки активного і пізнього репродуктивного віку у всіх групах були представлені приблизно однаковими частками, жінок раннього репродуктивного віку було декілька менше. За показниками віку групи репрезентативні, оскільки достовірної різниці між групами не було.

Соціальний стан жінок з ДЗМЗ відображено в таблиці 4.2. Встановлено, що, як і при ретроспективному аналізі, більшість пацієнток II етапу дослідження у всіх групах були зайняті інтелектуальною працею (службовці, підприємці і так далі). Значна частина обстежуваних, практично кожна третя або четверта, вказали свій соціальний статус як «домогосподарки». Жінки робочих професій склали від 13,0 до 18,0%. Найменшим був відсоток учнів.

Таблиця 4.2

Соціальний стан пацієток порівнюваних груп (n, %)

Підгрупи	Показники							
	Домогосподарки		Учні		Робітниці		Службовці тощо	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ДЗМЗ, n=1000	250	25,0	80	8,0	150	15,0	520	52,0
1, n=100	30	30,0	8	8,0	13	13,0	49	49,0
2, n=100	25	25,0	8	8,0	16	16,0	51	51,0
3, n=700	168	24,0	56	8,0	98	14,0	378	54,0
4, n=100	27	27,0	7	7,0	18	18,0	48	48,0
Контроль, n=100	30	30,0	12	12,0	14	14,0	44	44,0

Примітка. Достовірної відмінності між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Отже, за показниками соціального статусу групи репрезентативні, статистично значимих відмінностей між групами не виявлено.

Соціальний портрет пацієток проспективного етапу аналогічний такому на етапі ретроспективного дослідження.

Сімейний стан жінок з ДЗМЗ відображений в таблиці 4.3. Слід зазначити, що при вивченні сімейного стану жінки, що мають постійні відношення і загальне господарство з чоловіками в так званому «цивільному шлюбі», вважалися як заміжні. Як видно з таблиці, більшість жінок всіх порівнюваних груп знаходилися в постійних стосунках (62,0% пацієток з ДЗМЗ в цілому, причому, при всіх нозологічних формах частка таких була приблизно однаковою, і 70,0% жінок контрольної групи). Що стосується розведень і незаміжніх жінок, то їх частка також була значною (38,0% і 31,0% відповідно).

Таблиця 4.3

Сімейний стан обстежених жінок (n, %)

Підгрупи	Показники							
	Заміжні		Незаміжні		Розведені		Вдови	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ДЗМЗ, n=1000	620	62,0	230	23,0	140	14,0	10	1,0
1, n=100	60	60,0	26	26,0	13	13,0	1	1,0
2, n=100	64	64,0	20	20,0	14	14,0	2	2,0
3, n=700	34	62,0	161	23,0	85	15,0	0	0
4, n=100	71	71,0	16	16,0	13	13,0	0	0
Контроль, n=100	69	69,0	20	20,0	10	10,0	1	1,0

Примітка. Достовірної відмінності між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Ми провели детальний аналіз скарг пацієток з ДЗМЗ в групах. Основні скарги пацієток представлені в таблиці 4.4, з якої видно, що найчастішою скаргою при всіх нозологічних варіантах ДЗМЗ був біль і нагрубання МЗ, у більшості пацієток – в другу фазу циклу. Лише невеликий відсоток жінок у всіх групах не відзначили зв'язки больового синдрому з менструальним циклом, причому відсутність даної залежності виявилася максимальною (26,0%) в групі 1, мінімальною – в групі 3 (9,0%). Отже, у більшості пацієток хворобливе нагрубання МЗ носило циклічний характер, але у міру посилення структурно-морфологічних змін в МЗ циклічність больового синдрому зменшується. Причому, в 18,0% пацієток групи 4 взагалі не були скарги. Ми звернули увагу на ту обставину, що 12,0% жінок з ДЗМЗ не мали на момент обстеження жодних скарг з боку МЗ. Слід зазначити, що порівняно з даними ретроспективного дослідження, даний показник значно

зменшився – в 3,1 разу, що свідчить про важливість ретельного якісного опиту пацієток відносно скарг. Що цікаво, найбільшим цей відсоток виявився в групах 3 і 4, тобто в групах пацієток з більш вираженими морфологічними змінами в паренхімі МЗ. Так, скарги на біль були відсутні в 32,0% пацієток з дифузною дисплазією і в 31,0% жінок з кістозно-проліферативною формою. Логічно, що в групі «Мастодинія» всі жінки пред'являли скарги на біль, але в групі пацієток з галактореєю також досить великий відсоток жінок скаржилися на біль – 61,0%.

Таблиця 4.4

Основні скарги хворих ДЗМЗ (n, %)

Скарги	Групи									
	ДЗМЗ, n=1000		1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наявність болю і нагрубання МЗ, в т.ч.	710	71,0	100	100,0	61	61,0 ^I	476	68,0 ^I	69	69,0 ^I
- не пов'язані з МЦ	120	12,0	21	21,0	12	12,0 ^I	63	9,0 ^I	26	26,0 ^{III}
- за 7 і менше днів до МЦ	420	42,0	44	44,0	40	40,0	294	42,0	39	39,0
- > 7 днів до менструації	170	17,0	37	37,0	9	9,0 ^I	119	17,0 ^{III}	5	5,0 ^{III}
Наявність «ущільнень»	185	19,5	16	16,0	9	9,0 ^I	147	21,0 ^{II}	11	11,0 ^{III}
Наявність виділень із сосків	232	23,2	0	0	28	28,0 ^I	133	19,0 ^{III}	16	16,0 ^I
Відсутність скарг	115	11,5	6	6,0	0	0	98	14,0 ^{III}	18	18,0 ^{III}

Примітка. I, II, III – достовірна відмінність з групою 1, 2, 3 відповідно, $p < 0,05$.

Аналіз характеру скарг дозволив нам в проспективному дослідженні також дійти висновку, що оцінка жінками стану МЗ самостійно істотно відрізняється від зареєстрованої об'єктивної картини. Як видно з даних таблиці 4.4, 16,0% відсотків жінок групи 1 (зі встановленим діагнозом «мастодинія» – тобто об'єктивно підтверджених змін в структурі паренхіми МЗ не виявлено), здавалося, що в їх МЗ є небезпечні ущільнення, це і були їх скарги разом з болем. Хоча в групі 2 (галакторея) скарги на наявність виділень з сосків були достовірно частіше, ніж в інших, відсоток цих скарг (28,0%) вельми далекий від об'єктивної картини (100%, виходячи з діагнозу). Але понад 71% жінок цієї групи не вважали відхиленням від норми рясні виділення молочного характеру з МЗ або навіть не знали про них.

В той же час, 6,0% жінок з мастодинією відзначили у себе «патологічні» виділення, які надалі розцінювалися лікарем як варіант норми (мізерне відокремлюване молозивного характеру, без епітеліальних кліток при ЦІ).

Все це свідчить про те, що переважна більшість жінок не уміють самостійно адекватно оцінювати стан МЗ: до 20% схильні розцінювати фізіологічний стан як прояв патологічного процесу і хвилюватися через це, в той же час близько 70% не помічають або не звертає уваги на зміни патологічного характеру. Отже, знову підтверджується теза про необхідність скринінгового обстеження МЗ і активному виявленні ДЗМЗ, особливо у пацієнток з будь-якими порушеннями РЗ.

Ми також виконали аналіз особливостей больового синдрому залежно від віку. Отримані результати свідчать, що в групі 4 в пізньому репродуктивному віці спостерігається зменшення долі жінок, що пред'являють скарги на болі в МЗ. У пізнішому віці в групах 2, 3 і 4 достовірно менше частка пацієнток, що відзначили циклічний характер цих болів, порівняно з молодшими жінками.

Для більшості жінок у всіх групах був характерний біль помірної інтенсивності (3-4 бали), за винятком групи 4, де більшість пацієнток (36,0%) відзначили незначний біль (1-2 бали). У групах 1, 2 і 3 зразкова рівна кількість жінок відзначили незначний і виражений біль. Частка жінок, що випробовували сильну (5-6 балів) і дуже сильний (7-8 балів) біль виявилася найменшою в групі 4. Проте відмінності між групами не були статистично значимі.

Був проведений аналіз особливостей больового синдрому залежно від віку. Аналіз ступеня вираженості больового синдрому у вікових підгрупах всіх нозологічних варіантів ДЗМЗ показав, що в групі 3 в підгрупі пізнього репродуктивного віку порівняно з молодшими пацієнтками достовірно менше частка жінок із скаргами «дуже сильний біль», 7-8 балів по ВАШ, а в тій самій підгрупі групи 2 достовірно більше частка тих, хто відзначив біль як «помірний», 3-4 бали.

Отже, спостерігається чітка тенденція зменшення больового синдрому у міру збільшення віку пацієнток, а також у міру прогресу змін в МЗ.

Пальпаторна оцінка стану МЗ в балах представлена в таблиці 4.5. Враховуючи, що у пацієнток з мастодінією і галактореєю пальпаторні зміни паренхіми МЗ були відсутні (відповідно діагнозу), в даній таблиці наводяться дані лише груп 3 і 4. Встановлено, що при дифузній дисплазії виражені зміни з тенденцією до вузлових мали місце у 27,0% жінок, в 4 групі даний показник був в два рази вище ($p < 0,05$). Частка жінок з трохи вираженими змінами паренхіми МЗ, згідно пальпаторній оцінці, була, навпаки, в два рази вище в групі 3 ($p < 0,05$). Аналіз міри вираженості пальпаторних змін МЗ в даних групах залежно від віку показав, що для груп 3 і 4 з віком мало місце достовірно погіршення клінічної картини за даними пальпації: кількість пацієнток з оцінкою 1-2 і 3-4 бали в пізньому репродуктивному віці достовірно менше, а з оцінкою 5-6 балів – достовірно більше.

Таблиця 4.5

**Ступінь вираженості об'єктивних змін МЗ за даними пальпації
в групах 3 і 4 і залежно від віку (n, %)**

Група	Ступінь вираженості ДМЗ, бали						
	1-2		3-4		5-6		Me (25‰; 75‰)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
3, n=700, в т.ч.:	210	30,0	301	43,0	189	27,0	4 (2,0; 5,0)
- 18-34 роки, n=400	136	34,0	176	44,0	88	22,0	3 (2,0; 4,0)
- 35-45 років, n=300	78	26,0	123	41,0**	99	33,0**	4 (2,0; 5,0)
4, n=100, в т.ч.:	18	18,0*	26	26,0*	556	56,0*	5 (3,0; 6,0)
- 18-34 роки, n=50	14	28,0	14	28,0	22	44,0	4 (2,0; 5,0)
- 35-45 років, n=50	3	6,0**	12	24,0**	35	70,0**	5 (4,0; 6,0)

Примітки:

1. * – відмінність достовірна між порівнюваними групами, $p < 0,05$;
2. ** – відмінність достовірна між віковими підгрупами в межах однієї групи, $p < 0,05$.

Отже, нами встановлено, що для пізнього репродуктивного віку характерне погіршення клінічної картини ДЗМЗ у вигляді тенденції до вузлових змін на тлі зменшення вираженості больового синдрому і його циклічної залежності відповідно до фаз МЦ.

У таблиці 4.6 представлені дані клінічної оцінки виділень з сосків МЗ в групах, що вивчаються. В більшості випадків мали місце молозивні виділення, але в групах 3 і 4 також були представлені виділення серозного характеру (причому в групі 3 в 34,0%), і в невеликому відсотку – бурого (у групах 3 і 4). Кількість виділень в групах 2 і 3 в більшості випадків охарактеризовано як помірне, в групі 1 – в 100% випадків мали місце мізерні виділення з сосків. У групі 4 мізерні, помірні і рясні виділення з сосків представлені в рівних кількостях.

Таблиця 4.6

**Клінічна оцінка виділень з сосків пацієнток з різними
нозологічними варіантами ДЗМЗ (n, %)**

Скарги	Групи							
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наявність виділень	6	6,0	100	100,0 ^I	133	19,0 ^{III}	16	16,0 ^{III}
Характер виділень								
Молозивні	6	60,0	100	100,0	98	74,0 ^{III}	13	86,0
Серозні	0	0	0	0	45	34,0 ^{III}	2	114,0 ^{I, II, III}
Бурі	0	0	0	0	9	7,0	1	7,0
Кількість виділень								
Скудні	7	7,0	30	30,0 ^I	43	30,0 ^I	5	35,0 ^I
Помірні	0	0	50	50,0 ^I	65	45,0 ^I	5	36,0 ^I
Рясні	0	0	20	20,0	36	25,0 ^I	4	29,0 ^I

Примітка. I, II, III – достовірна відмінність з групою 1, 2, 3 відповідно, $p < 0,05$.

При морфологічному дослідженні виділень з сосків виявилось, що ознаки проліферації були присутні в 4,0% у групі 3 і в 14,0% пацієнток у групі 4.

У частини пацієнток в матеріалі були присутні клітини епітелію МЗ без ознак проліферації, але в більшості випадків у всіх групах це були молозивні виділення або «детрит».

Пацієнткам груп 3 і 4 виконувалася тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТАБ). Аналіз морфологічного дослідження біоптатів у вказаних групах представлений в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Характеристика морфологічного дослідження біоптатів МЗ у пацієнок з дифузною і кістозною дисплазією (3 і 4 групи) (n, %)

Групи	Тканина МЗ (варіанти нормальної будови)		Доброякісні зміни без проліферації		Доброякісні зміни з ознаками проліферації	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3, n=700/315	64	20,0*	236	75,0*	5	5,0*
4, n=100/159	0	0	36	22,6	123	77,4

Примітка. * – відмінність достовірна між порівнюваними групами, $p < 0,05$.

Всього у групі 3 біопсія була виконана в 315 випадках, доброякісні клітинні зміни з ознаками проліферації зареєстровані в 15 (4,8%) препаратах. У групі 4 з 159 досліджених препаратів доброякісні клітинні зміни з ознаками проліферації мали місце в переважній більшості випадків (77,0%).

У групі 4 ТАБ була виконана 100% пацієнок, при цьому у 45 жінок (45,0%) більше одного рази – за наявності більш ніж однієї кісти. Всього в цій групі виконана біопсія 159 кіст, з них проліферативні зміни епітелію вистилання кісти виявлені в 123 препаратах (77,0%).

При проведенні УЗД об'єктивні зміни паренхіми МЗ виявлені лише у пацієнок груп 3 і 4 (табл. 4.8). У групі 3 кісти виявлені у 233 (33,3%) жінок.

Таблиця 4.8

Ультрасонографічні характеристики МЗ у пацієнток груп 3 і 4

Показник	Група, n			
	3, n=700		4, n=100	
	абс.	%	абс.	%
Наявність кіст	233	33,3	100	100,0*
Середнє число кіст, Me (25%; 75%)	5 (3,0; 5,0)		5 (3,0; 5,0)	
Середній діаметр кіст, Me (25%; 75%)	9 (8,0; 11,0)		10 (8,0; 12,0)	
Ознаки гіперплазії залозистої тканини	259	37,0	34	34,0
Гіперплазія фіброзної тканини	84	12,0	9	9,0
Дук ектазія	233	33,3	36	36,0
Відсутність чіткої архітектоники паренхіми залоз	350	50,0	39	39,0

Примітка. * – відмінність достовірна між порівнюваними групами, $p < 0,05$.

Кольорове доплерівське картирування з імпульсним/спектральним аналізом було проведено пацієнткам всіх груп. Результати якісної і кількісної оцінки показників кровотоку приведені в таблиці 4.9. Як видно з даних таблиці, показники груп 1 і 2 практично не відрізнялися від даних контрольної групи. Найбільші відмінності отримані при проведенні аналізу результатів кольорового доплерівського картирування. У групі 3 розподіл судин в симетричних ділянках правої і лівої МЗ відрізнялося в 25,0%, а в групі 4 – вже в 57,0%. Наявність аваскулярних зон, пов'язаних з присутністю кіст в паренхімі МЗ, відмічена в 34,0% і 100,0% відповідно. Істотних відмінностей за динамічними показниками кровотоку в медіальних гілках живлячих грудних артерій між групами не встановлено.

Таблиця 4.9

**Дані доплерівського ультразвукового дослідження молочних залоз
пацієнток досліджуваних груп**

Показник	Групи									
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		Контроль, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Симетричність	100	100,0	100	100,0	525	75,0*	43	43,0*	100	100,0
Наявність аваскулярних зон	0	0	0	0	238	34,0*	100	100,0	0	0
V _{max} , Me (25%; 75%)	0,13 (0,127; 0,133)		0,13 (0,127; 0,133)		0,15 (0,147; 0,153)*		0,146 (0,142; 0,149)*		0,13 (0,127; 0,133)	
V _{min} , Me (25%; 75%)	0,03 (0,027; 0,033)		0,03 (0,027; 0,033)		0,033 (0,029; 0,034)*		0,033 (0,029; 0,034)*		0,03 (0,027; 0,329)	
IR Me (25%; 75%)	0,784 (0,774; 0,796)		0,760 (0,742; 0,796)		0,760 (0,748; 0,796)*		0,784 (0,774; 0,795)		0,780 (0,763; 0,795)	

Примітка. * – відмінність достовірна між порівнюваними групами, $p < 0,05$.

Рентгенмамографія на етапі первинного обстеження виконувалася всім пацієнткам однократно в першу фазу циклу з 35 років в першу чергу для виключення випадків, підозрілих на наявність пухлини. Для мамографічної картини дисплазії МЗ характерними були збільшення залізистого трикутника, вища мамографічна щільність, переважання залозистого (вогнища ущільнення паренхіми) або фіброзного компонента (щільні тяжи). За наявності кіст описувалися округлі однорідні щільні утворення з чіткими контурами. Частенько на рентгенограмах були видні незмінні інтрамамарні лімфатичні вузли.

Враховуючи можливість переходу однієї форми ДЗМЗ в іншу, більш виражену, ми визнали цікавим проаналізувати такий показник, як трива-

лість захворювання. Розподіл жінок основної групи за тривалістю захворювання представлений в таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Тривалість захворювання молочних залоз при різних нозологічних варіантах ДЗМЗ (n, %)

Тривалість захворювання, роки	Групи							
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-2	61	61,0	47	47,0	252	36,0*	36	36,0*
3-5	36	36,0	47	47,0	371	53,0	58	58,0**
більше 5	3	3,0	6	6,0	77	11,0*	6	6,0
Me (25%; 75%)	3 (2,0; 4,0)		2 (2,0; 3,0)		3 (2,0; 4,0)		3 (2,0; 4,0)	

Примітки:

1. * – відмінність з показником 1 групи достовірна, $p < 0,05$;
2. ** – відмінність з показником 2 групи достовірна, $p < 0,05$.

Як видно з таблиці, хворі груп 3 і 4 мали достовірно велику тривалість захворювання порівняно до пацієнок з мастодинією і галактореєю, що підтверджує наше припущення про те, що мастодинія і галакторея, які діагностуються спочатку як ізольовані симптоми, є лише ранішими проявами гормональних порушень, і без своєчасної корекції цих порушень надалі в більшості випадків відбувається розвиток об'єктивних морфологічних змін в паренхімі МЗ, і формується вже розгорнута картина ДМЗ. Так, в групі 1 був найбільшим відсоток жінок з тривалістю захворювання 1-2 роки – 61,0%. У групі 2 приблизно рівний відсоток пацієнок відзначили тривалість захворювання 1-2 і 3-4 роки, а в групі 3 виявився найбільшим відсоток жінок з тривалістю захворювання більше п'яти років.

Враховуючи важливість оцінки менструальної функції як одного з основних показників, що характеризують стан репродуктивного здоров'я жінки, ми виконали детальний аналіз становлення і характеру МФ у пацієнток з різними нозологічними варіантами ДЗМЗ. Дані аналізу становлення менструальної функції представлені в таблиці. 4.11.

Таблиця 4.11

**Становлення менструальної функції у пацієнток груп,
що вивчаються (n, %)**

Показник	Групи											
	ДЗМЗ, n=1000		1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		Контроль, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вік менархе, роки												
<12	180	18,0	14	14,0	19	19,0*	133	19,0*	14	14,0	10	10,0
12-15	770	77,0	82	82,0	73	73,0*	532	76,0*	85	85,0	84	84,0
>15	50	5,0	4	4,0	9	9,0	42	6,0	1	1,0*	7	7,0
Me (25%; 75%)	13 (12,0; 14,0)		13 (12,0; 14,0)		13 (12,0; 14,0)		13 (12,0; 14,0)		13 (12,0; 14,0)		13 (12,0; 14,0)	
Тривалість становлення регулярного МЦ												
Одразу	410	41,0	43	43,0	41	41,0	287	41,0	42	42,0	39	39,0
До одного року	310	31,0*	33	33,0	35	35,0	210	30,0*	33	33,0	43	43,0
Більше одного року	140	14,0	9	9,0	1	15,0	105	15,0	15	15,0	12	12,0
Не встановився	1300	13,0*	16	16,0*	9	9,0	98	14,0*	11	11,0	7	7,0

Примітка. * – відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Встановлено, що для жінок із ДЗМЗ є характерним достовірно раніший вік менархе порівняно з контролем. Крім того, достовірно більше частка жінок з нерегулярним циклом. Найбільшим виявився відсоток пацієнток з початком менархе до 12 років в групах 2 і 3.

Аналіз тривалості становлення регулярного МЦ виявив, що в значної частини пацієнток груп 1 і 3 регулярний цикл так і не встановився, що вимагає додаткового, більш поглибленого аналізу характеру МФ.

Зіставлення даних суб'єктивної оцінки менструальної крововтрати жінками і результатів, отриманих при використанні методики підрахунку тампонів і прокладок, продемонстрував здійснені відмінності отриманих показників. Так, пацієнтки контрольної групи були схильні перебільшувати об'єм менструальної крововтрати: при об'єктивізації даного показника шляхом підрахунку засобів гігієни і балів за загальноприйнятою шкалою [19], частка жінок із надмірною крововтратою в контрольній групі скоротилася вдвічі. Деякою мірою дана особливість була характерна і для жінок з мінімальними проявами ДЗМЗ, тобто для пацієнток 1 і 2 груп.

Об'єктивні дані виявилися менше суб'єктивної оцінки на третину. Пацієнтки ж груп 3 і 4 представили досить адекватну оцінку менструальної крововтрати.

Частка жінок з аномальною менструальною крововтратою (більше 80 мл, або більше 185 балів) виявилася статистично достовірно більше, ніж аналогічний показник в контролі, при всіх нозологічних формах ДЗМЗ, але найбільшою – в групі 4.

Ми не виявили достовірної різниці в показниках тривалості МЦ і тривалість менструальної кровотечі хворих з ДЗМЗ в порівнянні з контрольною групою.

Враховуючи важливість такого показника, як тривалість МЦ і менструальної кровотечі, для оцінки функціонального стану гіпоталамо-

гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з ДЗМЗ, ми провели додатковий математичний аналіз даних параметрів у вікових підгрупах при різних нозологічних варіантах ДЗМЗ.

Відносно тривалості менструальної кровотечі достовірних відмінностей у вікових підгрупах не встановлено. У підгрупах пізнього репродуктивного віку встановлена достовірно велика частка пацієток з укороченим циклом (менше 24 днів) при всіх нозологічних варіантах ДЗМЗ ($p < 0,05$). Для цієї ж вікової підгрупи груп 2 і 3 встановлено достовірно велику частку пацієток і з подовженим (більше 38 днів) циклом порівняно з тією ж віковою підгрупою контрольної групи ($p < 0,05$). Відповідно, в підгрупах пізнього репродуктивного віку всіх груп пацієток з ДЗМЗ порівняно з контролем частка пацієток з нормальною тривалістю циклу виявилася достовірно менше ($p < 0,05$).

Крім того, ми виявили деякі вікові особливості тривалості МЦ усередині груп 3 і 4: відмічено достовірне збільшення долі пацієток з укороченим МЦ з віком (у 3,2 рази в групі 3 і в 2,5 разів в групі 4, $p < 0,05$). У контролі, а також групах 1 і 2, відмінностей між віковими підгрупами за даним показником не встановлено.

Нерегулярний цикл був характерніший для жінок з ДЗМЗ, достовірні відмінності порівняно з контролем отримані для груп 1, 2 і 3. Крім того, серед жінок з ДЗМЗ достовірно більше частка дисменореї в порівнянні з контрольною групою, достовірні відмінності отримані при всіх нозологічних формах ($p < 0,05$).

Нами також встановлено, що частка жінок з кровомазаннями напередодні менструації, які є ознакою НЛФ, була достовірно вище у всіх групах пацієток з ДЗМЗ, в порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Згідно сучасним уявленням про регуляцію менструальної функції, справедливо вважається, що МФ відображує стан здоров'я жінки в цілому, і ПМЦ можуть вважатися одним з маркерів порушень РЗ жінки [15, 42].

Дані про частоту і структуру порушень менструальної функції у пацієнток груп, що вивчаються, представлені в таблиці 4.12. Діагноз АМК за сукупністю ознак був встановлений в значній частини пацієнток з ДЗМЗ, АМК виявилися найбільш частим порушенням у всіх групах, практично у кожній третій пацієнтки з ДЗМЗ. На другому місці – дисменорея. Відмінності з контролем за обома показниками достовірні у всіх групах ($p < 0,05$).

Таблиця 4.12

**Характер порушень менструальної функції у пацієнток з ДЗМЗ
порівняно з контролем (n, %)**

Показник	групи									
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		контроль, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нерегулярні менструації	16	16,0*	12	12,0*	98	14,0*	8	8,0	3	3,0
АМК	29	29,0*	27	27,0*	217	31,0*	35	35,0*	5	5,0
Дисменорея	26	26,0*	23	23,0*	210	30,0*	33	33,0*	6	6,0
Опсоменорея	3	3,0	4	4,0	14	2,0	0	0	0	0
Олігоменорея	2	2,0	0	0	14	2,0	0	0	0	0

Примітка. * – відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Ознаки НЛФ по сукупності аналізу графіків базальної температури і даних гормонального обстеження виявлені у 32 (32,0%) пацієнток групи 1, 23 (23,0%) групи 2, 259 (37,0%) пацієнток групи 3, і 41 (41,0%) групи 4, при цьому в контролі лише у 6 (6,0%) пацієнток. Відмінність між всіма групами і контролем достовірно ($p < 0,05$).

Дані, отримані в результаті масштабних епідеміологічних досліджень, демонструють, що з віком зменшується тривалість менструального циклу і менструації, але об'єм менструальної крововтрати збільшується, регулярність циклу покращується (до настання періоду пременопаузального). Згідно рекомендаціям експертів, зміна об'єму менструальної крововтрати є підставою для більш поглибленого обстеження навіть у випадках, коли параметри МЦ жінки залишаються в межах норми [19]. У нашому дослідженні в основній групі показники АМК були дуже високими у пацієток при всіх нозологічних варіантах ДЗМЗ. Тобто, пацієтки із ДЗМЗ вимагають більш поглибленого обстеження, починаючи з детального вивчення МФ.

Отже, для пацієток з ДЗМЗ встановлені наступні особливості МФ: достовірно більше частка жінок з раннім (до 12 років) менархе, довший період становлення МЦ, для них частіше була характерною наявність дисменореї, нерегулярні і рясні менструації, наявність кровомазаний напередодні менструації ($p < 0,05$). У пізньому репродуктивному віці в групах пацієток з ДЗМЗ достовірно частіше порівняно з контролем зустрічався укорочений (< 24 днів) або подовжений (> 38 днів) цикл ($p < 0,05$). Також при аналізі вікових особливостей тривалості МЦ усередині груп в нашому дослідженні відмічено достовірне збільшення долі пацієток груп 3 і 4 з укороченим МЦ з віком (у 3,2 рази в групі 3 і в 2,5 рази – в групі 4, $p < 0,05$). Отримані дані відповідають літературним джерелам, згідно яким укорочений цикл є показником домінування естрогену і недостатності прогестерону. На думку більшості авторів, дані порушення є основою патогенезу як ДЗМЗ, так і значної долі репродуктивних порушень [47, 231].

НЛФ зареєстрована в значно більшого числа пацієток з ДЗМЗ, достовірна відмінність з контролем доведена для всіх груп: у групі 1 у 5,2 рази частіше, в групі 2 у 3,7 разу, в групі 3 – у 6,1 рази і в 6,6 рази частіше у групі 4 ($p < 0,05$).

Достовірно більшою серед груп пацієток з ДЗМЗ порівняно з контролем виявилася частка пацієток з аномальною крововтратою, причому в обох вікових підгрупах ($p < 0,05$). По сукупності ознак діагноз АМК був встановлений у відповідних групах пацієток з ДЗМЗ в 6,2; 5,7; 6,5 і 6,8 рази частіше, ніж в контролі ($p < 0,05$).

Отже, МФ є важливим маркером гормональних порушень у жінок із ДЗМЗ. Патогенез порушень МФ у цих пацієток є складним, багатofакторним, і вимагає подальшого, більш поглибленого, вивчення.

Ми також провели опит і аналіз відносно особливостей статевого життя, ці дані представлені в таблиці 4.13. Серед пацієток із ДЗМЗ, а саме в групах 1, 3 і 4, відсоток жінок, що мають регулярні статеві стосунки, виявився достовірно меншим ніж в контролі ($p < 0,05$).

Таблиця 4.13

Особливості статевого життя обстежених жінок (n, %)

Статеве життя	Групи									
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		Контроль, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Регулярне	86	86,0*	94	94,0	588	84,0*	84	84,0*	94	94,0
Нерегулярне	8	8,0	5	5,0	56	8,0*	7	7,0	4	4,0
Відсутнє	6	6,0	1	1,0	56	8,0	9	9,0*	2	2,0

Примітка. * – відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Показники репродуктивного анамнезу представлені в таблиці 4.14. Детальний аналіз репродуктивного анамнезу не виявив достовірних відмінностей між групами 1, 2, 4 і контрольною за кількістю пологів. У групі 3 достовірно більше жінок, що мали лише одні пологи в анамнезі, порівняно з таким показником контролю ($p < 0,05$), при цьому у всіх групах більшість жінок народжували лише один раз, біля третини не народжували.

Таблиця 4.14

Репродуктивний анамнез жінок груп, що вивчаються (n, %)

Статеве життя	Групи									
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		контроль, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пологи										
0	27	27,0	23	23,0	154	22,0	34	34,0	34	34,0
1	50	50,0	60	60,0	420	60,0*	49	49,0	51	51,0
2 і більше	23	23,0	17	17,0	126	18,0	17	17,0	15	15,0
Передчасні пологи	1	1,0	7	7,0	14	2,0	5	5,0	2	2,0
Перинатальні втрати	2	2,0	1	1,0	7	1,0	3	3,0	1	1,0
Вагітності, що не закінчилися пологами:										
ША	39	39,0	44	44,0*	238	34,0	36	36,0	29	29,0
Ектопічна вагітність	4	4,0	5	5,0	35	5,0	5	5,0	3	3,0
СА в I три- местрі:	20	20,0	24	24,0*	161	23,0*	28	28,0*	9	9,0
Викидень в I триместрі	10	10,0	12	12,0*	84	12,0*	15	15,0*	5	5,0
Вагітність, що не розви- вається	10	10,0	2	12,0*	77	11,0*	14	14,0*	4	4,0
СА в II три- местрі	0	0	3	3,0	21	3,0	2	2,0	1	1,0
ША до пер- ших пологів	13	13,0*	11	11,0*	98	14,0*	11	11,0*	2	2,0
СА до пер- ших пологів	12	12,0*	14	14,0*	91	13,0*	17	17,0*	2	2,0

Примітка. * – відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Також ми не виявили в порівнюваних групах відмінностей за показником віку перших пологів у жінок в контрольній групі. При цьому вік першої вагітності в групі 1 склав 24 (22,0; 29,0) роки, в 2 – 24 (22,0; 27,0), в 3 – 24 (21,0; 29,0), в групі 4 – 23 (20,0; 26,0) роки і 25 (21,0; 28,0) років у контролі.

Проте більший відсоток жінок з ДЗМЗ мали в анамнезі ША. Відносно даного показника доведена достовірна відмінність між контролем (29,0%) і групою 2 (44,0%) жінок. Переважна більшість жінок, як в контролі, так і в групах пацієток з ДЗМЗ, мали в анамнезі один ША.

ША до перших пологів мав місце в анамнезі пацієток із ДЗМЗ в 5-7 разів частіше, ніж в контролі. Максимальний показник зареєстрований в групі 3 – (14,0%), в групі 1 – (13,0%), в групі 4 – 10 (11,0%), в групі 2 – (11,0%) відповідно. Даний показник у всіх групах пацієток із ДЗМЗ достовірно перевищував такий в контролі (2,0%; $p < 0,05$).

Аналіз репродуктивних втрат виявив, що СА в I триместрі в анамнезі жінок з ДЗМЗ зустрічався в 2,5 рази частіше, ніж в контрольній групі ($p < 0,05$). Порівняно з контролем у всіх групах зареєстрований достовірно більший відсоток СА в I триместрі, найбільшим він опинився біля пацієток групи 4 – 28,0%, тобто практично у кожній третій жінки даної групи. Це стосується як викиднів, так і вагітностей, що не розвиваються (у всіх групах в структурі СА близько половини склала викиднів, і близько половини – вагітність, що не розвивається).

Ми вважаємо важливим той факт, що в основній групі достовірно великим був відсоток жінок, в яких СА стався до перших пологів. Отримані достовірні відмінності цього показника з контролем у всіх групах, максимальний показник виявився в групі 4 – 17,0% ($p < 0,05$).

Дані структури по кількості СА в групах пацієток з ДЗМЗ свідчать, що звичне невиношування вагітності (2 і більш послідовних СА) мало місце в незначній частини, більшість жінок мали в анамнезі лише один СА в I триместрі.

Відносно кількості ускладнень після штучного або спонтанного абортів достовірних відмінностей між групами не знайдено. Загальне число ускладнень після ША було (18,0%) серед пацієток із ДЗМЗ і (9,0%) в контролі. Після СА ці показники були 18,0 і 15,0% відповідно. Найбільш частим ускладненням як після ША, так і після СА, виявилось ПМЦ, на другому місці – запальні захворювання матки.

Ми також провели детальний аналіз поширеності і видів безпліддя в обстежених жінок (табл. 4.15). Поширеність безпліддя практично в 2 рази вище у всіх групах пацієток з ДЗМЗ порівняно з контрольною групою (5,0%), відмінність достовірна ($p < 0,05$) для груп 2 і 3, де даний показник безпліддя виявився максимальним.

Таблиця 4.15

Частота і структура безпліддя у обстежених жінок (n, %)

Показники	Групи									
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		контроль, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Безпліддя, в т.ч.:	10	10,0	12	12,0*	84	12,0*	10	10,0	5	5,0
- первинне	5	50,0	4	33,3	42	50,0	5	50,0	2	40,0
- вторинне	5	50,0	8	67,6	42	50,0	5	50,0	3	60,0
- чоловіче	0	0*	1	8,3*	2	2,4*	2	20,0	2	40,0
- жіноче	8	80,0*	8/11	66,7*	78	92,0*	6	60,0	2	40,0
- чоловіче і жіноче	2	20,0	3/11	25,0	4	4,8*	2	20,0	1	20,0
Причини жіночого безпліддя										
Трубно-перитонеальне й інші механічні фактори (матковий, шийчний)	3	30,0	4	33,3	28	33,3	4	40,0	0	0

Показники	Групи									
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		контроль, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ендокринне	4	40,0	5	41,7	30	35,7	4	40,0	0	0
Імунологічне	1	10,0	1	8,3	9	10,7	1	10,0	1	20,0
Інші причини неясного генезу	2	20,0	2	16,7	13	15,5	0	0	3	60,0
ДРТ	3	30,0	4	33,3	33	39,3	6	60,0	0	0

Примітка. * – відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Так, частота безпліддя у пацієток з галактореєю вище в 2,2 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Ми не виявили відмінностей між основною і контрольною групами відносно долі первинного і вторинного безпліддя ($p > 0,05$).

Відносно причин безпліддя були деякі особливості. Переважаючим у всіх групах пацієток із ДЗМЗ виявилось безпліддя ендокринного генезу. Трубно-перитонеальний чинник склав максимальну частку в групі 4 – 40,0%, у всіх останніх групах біля третини пацієток з безпліддям мали дану причину. Лікування з використанням ДРТ проводилося приблизно в рівному відсотку випадків у всіх групах пацієток з ДЗМЗ, в контролі таких пацієток не було. Аналіз лактаційного анамнезу продемонстрував високу значущість порушень фізіології цього процесу в розвитку ДЗМЗ. Так, був характерний короткий (до трьох і від трьох до шести місяців) період грудного вигодовування, і достовірно рідше – тривалість ГВ від шести місяців до одного року і більш, в порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Достовірно частіше для всіх форм ДЗМЗ порівняно з контролем мали місце порушення лактації, а саме лактостаз, гіпогалактія ($p < 0,05$),

що, власне кажучи, було очікуваним і збігалось з даними інших дослідників.

Ми встановили, що наявність гінекологічних захворювань є достовірним чинником розвитку всіх форм ДЗМЗ (табл. 4.16). Так, кількість жінок без гінекологічних захворювань була достовірною вище в контрольній групі (84,0)%, $p < 0,05$), тоді як в групах пацієток із різними нозологічними варіантами ДЗМЗ таких пацієток було в 2,5-3,4 рази менше. ДЗМЗ поєднуються з гінекологічними захворюваннями в 74,0% пацієток, максимальний показник характерний для кістозної форми з проліферацією епітелію: 78,0%.

Таблиця 4.16

Гінекологічні захворювання в групах, що вивчаються (n, %)

Показники	Групи									
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		контроль, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Запальні захворювання матки і придатків	20	20,0*	30	30,0*	161	23,0*	34	34,0*	0	0
Кольпіт, бактеріальний вагіноз	5	5,0	5	5,0	49	7,0	8	8,0	4	4,0
ПМЦ	34	34,0*	32	32,0*	273	39,0*	37	37,0*	10	10,0
Дисменорея	26	26,0*	23	23,0*	210	30,0*	33	33,0*	6	6,0
Лейоміома матки	7	7,0*	9	9,0*	70	10,0*	12	12,0*	0	0
Ендометріоз	10	10,0*	4	4,0*	70	10,0*	7	7,0*	0	0
Кісти яєчників	2	2,0	3	3,0*	21	3,0*	2	2,0	0	0
ГЕ	1	1,0	2	2,2	14	2,0	3	3,0*	0	0

Продовження табл. 4.16

Показники	Групи									
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		контроль, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Поліпи матки і шийки матки	6	6,0*	4	4,0*	49	7,0*	8	8,0*	0	0
ПМС	1	1,0	2	2,0	7	1,0	1	1,0	1	1,0
СПКЯ	2	2,0	3	3,0	21	3,0	1	1,0	0	0
Захворювання шийки матки	6	6,0	7	7,0*	49	7,0*	12	12,0*	1	1,0
Наявність декількох захворювань	41	41,0*	34	34,0*	315	45,0*	55	55,0*	5	5,0
Відсутність гінекологічних захворювань	33	33,0*	28	28,0*	185	25,0*	23	23,0*	84	84,0

Примітка. * – відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

У всіх групах пацієток з ДЗМЗ виявилася, як вже говорилося вище, надзвичайно високою частота ПМЦ: від 32,0% при галактореї до 39,0% при дисплазії. Крім того, достовірно частіше порівняно з контролем мали місце запальні захворювання матки і придатків, дисменорея, лейоміома матки, ендометріоз, поліпи ($p < 0,05$). У групах 1, 2 і 3 також достовірно частіше виявлялися кісти яєчників, а в групі 4 – гіперплазія ендометрія ($p < 0,05$). Крім того, для груп 2, 3 і 4 доведена достовірно велика частота захворювань шийки матки порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Показник наявності у однієї пацієтки одночасно декількох гінекологічних захворювань був достовірно вище у всіх групах пацієток із ДЗМЗ порівняно з контролем: у 7,4 рази в групі 1, в 6,2 рази в групі 2, в 8,3 рази в групі 3, в 10,1 рази в групі 4 ($p < 0,05$).

Також був проаналізований соматичний анамнез пацієнок груп, що вивчалися (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Соматичний анамнез пацієнок груп, що вивчаються (n, %)

Показники	групи									
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		контроль, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Серцево-судинна система	6	6,0	2	2,0	28	4,0	3	3,0	3	3,0
Шлунково-кишковий тракт	14	14,0*	12	12,0*	112	16,0*	15	15,0*	1	1,0
Органи дихання	3	3,0	3	3,0	21	3,0	5	5,0	3	3,0
Сечовидільна система	1	1,0	2	2,0	14	2,0	2	2,0	0	0
Нервова система і опорно-руховий апарат	8	8,0	3	3,0	35	5,0	3	3,0	3	3,0
Аутоімунні та алергічні захворювання	13	13,0*	12	12,0*	133	19,0*	14	14,0*	2	2,0
Ендокринні захворювання, в т. ч.:	8	8,0*	3	3,0*	84	12,0*	11	11,0*	0	0
- щитоподібної залози	6	6,0*	2	2,0	77	11,0*	8	8,0*	0	0

Примітка. * – відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Аналіз особливостей соматичного анамнезу продемонстрував достовірно більший відсоток захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у всіх групах пацієток з ДЗМЗ, ендокринних захворювань, в першу чергу ЩЗ, а також аутоімунних і алергічних станів порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Ми також проаналізували показники ІМТ і деякі параметри, що характеризують спосіб життя, в групах, що вивчаються.

У групі 3 порівняно з контролем достовірно більше частка пацієток з надмірною масою тіла ($25 < \text{ІМТ} < 30$) і з ожирінням ($\text{ІМТ} > 30$) ($p < 0,05$), тоді як по середньому показнику достовірних відмінностей не виявлено. Серед пацієток груп 1 і 3 достовірно більше частка тих, хто веде малорухливий спосіб життя ($p < 0,05$).

Нами виявлений істотний вплив такого чинника, як куріння, на розвиток ДЗМЗ. Має значення як сам факт куріння, так і тривалість (стаж) даної шкідливої звички, а також кількість щодня викурюваних сигарет. Так, в групах 3 і 4 частка тих, що палять, достовірно більше ніж в контрольній: у 2,2 і в 2,9 рази відповідно ($p < 0,05$). Причому, в груп, що палять, 2, 3 і 4 порівняно з тими, що палять з контрольної групи, виявився достовірно більше стаж куріння, а кількість викурюваних щодня сигарет достовірно більше у всіх групах пацієток із ДЗМЗ ($p < 0,05$). Що стосується вживання алкоголю, то по даному аспекту достовірних відмінностей між групами не було виявлено.

Аналіз показників родинного анамнезу виявив достовірно більший відсоток доброякісних пухлин і ДЗМЗ у родичів хворих порівняно до контролю ($p < 0,05$).

Крім того, для груп 1 і 4 виявлені достовірні відмінності відносно злоякісних пухлин інших локалізацій ($p < 0,05$) (окрім молочних залоз і статевих органів), що може бути причиною тривалого стресу внаслідок родинної ситуації.

Отже, аналіз особливостей скарг жінок репродуктивного віку із ДЗМЗ, тривалість захворювання, родинного, соматичного, лактаційного, гінекологічного анамнезу продемонстрував наявність тісного взаємозв'язку між станом МЗ і репродуктивним здоров'ям і анамнезом. Такий взаємозв'язок може бути різної сили, є багатоплановою і не однозначною, природа її до сьогоднішнього дня переважно залишається нев'ясненою.

Проведений нами аналіз показав, що всілякі порушення РЗ є чинниками, що наводять до розвитку таких ДЗМЗ, як мастодинія, галакторея і ДМЗ. Виконаний детальний всесторонній аналіз із застосуванням різних математичних методик дозволив виявити існування певних відмінностей в чинниках ризику розвитку таких ДЗМЗ, як мастодинія, галакторея і ДМЗ. Загальними для всіх цих нозологічних форм ДЗМЗ були порушення лактації і наявність в анамнезі репродуктивних втрат, в першу чергу, мимовільного абортів в I триместрі.

В той же час, для ДМЗ значення мали також наявність супутніх захворювань ЩЗ, аутоімунних і алергічних захворювань, абортів в анамнезі, гінекологічні захворювання, зокрема, запальні і гіперпроліферативні, а також наявність декількох гінекологічних захворювань у однієї пацієнтки одночасно.

Крім того, загальними для ДМЗ і мастодинії чинниками виявилися нерегулярні менструації, відсутність постійних шлюбних і статевих стосунків. Загальним чинником для ДМЗ і галактореї виявлено раннє менархе (до 12 років).

Наявність злоякісних новоутворень в родинному анамнезі асоціювалася з великим ризиком розвитку галактореї і мастодинії.

У соматичному анамнезі пацієнток з галактореєю достовірно частіше мали місце супутні захворювання нервової системи.

У пацієнток із дисплазією МЗ тривалість захворювання була достовірно більше порівняно з мастодинією і галактореєю. Це дозволяє

зробити припущення, що мастодинія, галакторея і ДМЗ є лише різними клінічними формами ДЗМЗ, але мають загальну етіологію і патогенез. Мастодинія і галакторея, які спочатку виявляються як ізольовані симптоми, по суті, є ранішими і легшими, 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.

Враховуючи відмінності в чинниках, що наводять до розвитку різних нозологічних форм ДЗМЗ, можна передбачити, 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 глибшим і швидшим, що наводить до розвитку не лише функціональних, але і структурних і морфологічних змін у вигляді ДМЗ. В той же час такі чинники, як відсутність постійних шлюбних і статевих стосунків, наявність злоякісних новоутворень в родинному анамнезі – причина тривалого стресу, що з часом наводить до гормональних порушень, як наслідок, призводять до розвитку ДЗМЗ і порушень репродуктивного здоров'я.

У нашому дослідженні встановлено, що найбільш значимий негативний вплив на стан МЗ роблять порушення лактації і наявність в анамнезі репродуктивних втрат (найчастіше це – ранній СА), які мали місце в анамнезі пацієток з ДЗМЗ в 2,5 рази частіше, ніж в контрольній групі.

Отже дані, отримані при детальному аналізі особливостей здоров'я і анамнезу жінок з ДЗМЗ, порівняно з контролем, дозволяють зробити висновок, що, з одного боку, такі порушення репродуктивного здоров'я, як ряд гінекологічних захворювань, репродуктивні втрати, порушення лактації, роблять несприятливий вплив на стан МЗ і призводять до розвитку ДЗМЗ.

З іншого боку, наявність симптомів ДЗМЗ може бути раннім маркером порушень гормонального балансу жінки і пов'язаних з цим певних порушень репродуктивного здоров'я. При детальнішому обстеженні пацієнток з ДЗМЗ виявляються латентні або доклінічні форми таких порушень, без лікування надалі ці порушення прогресують, але в той же час прогресують і заглиблюються патологічні зміни МЗ. Отже, формується патологічний «замкнутий круг».

4.2 Регресійний аналіз основних чинників ризику розвитку дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок репродуктивного віку

Для детальнішого аналізу впливу порушень РЗ жінки на стан МЗ і виділення найбільш значимих чинників ризику розвитку ДЗМЗ ми виконали логістичний регресійний аналіз. Для математичної обробки даних використовували парну лінійну регресію (метод найменших квадратів). При однофакторному аналізі проаналізовано 63 чинники, з яких 5 – дані соціального і родинного статусу, 14 – репродуктивного анамнезу, 9 – становлення і характер МФ, 7 – супутні гінекологічні захворювання, 20 – лактаційний анамнез, 5 – ендокринні захворювання, зокрема щитовидної залози і гіперпролактинемія, 3 – відносно шкідливих звичок.

Дані логістичної регресії для всіх нозологічних форм ДЗМЗ (сумарно) і всіх вікових груп представлені в таблиці 4.18. Достовірний вплив ($p < 0,05$) встановлений для 42 чинників, з них негативний – для 37, захисний – для 5. Регресійний аналіз показав, що найбільш значимими виявилися порушення лактації, тривалість лактації і наявність РП. Зокрема, найбільший коефіцієнт патологічного зв'язку був при таких порушеннях лактації: наявність лактаційного маститу в анамнезі, короткостроковий період ГВ (до шести місяців, меншою мірою до трьох і одного місяців), у тому числі короткостроковий період ГВ в перших пологах, лактостаз.

Таблиця 4.18

**Результати лінійного регресійного аналізу впливу основних чинників
ризиків на розвиток ДЗМЗ у жінок репродуктивного віку**

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
Лактаційний мастит	0,305	0,129	2,36	0,025
Загальна тривалість ГВ < 6 міс.	0,196	0,025	7,746	<0,001
Загальна тривалість ГВ > 12 міс.	-0,187	0,028	-6,583	<0,001
Докорм сумішшю з пляшечки	0,179	0,085	2,104	0,038
Тривалість ГВ в пер- ших пологах до 6 міс.	0,175	0,026	6,820	<0,001
Тривалість ГВ в пер- ших пологах до 1 міс.	0,16	0,043	3,683	0,0002
Тривалість ГВ в пер- ших пологах >12 міс.	-0,153	0,031	-4,962	<0,001
Загальна тривалість ГВ до 3 міс.	0,151	0,033	4,529	<0,001
Загальна тривалість ГВ до 1 міс.	0,151	0,046	3,250	0,001
Репродуктивні втра- ти до перших пологів	0,148	0,037	4,037	0,0001
Загальна тривалість ГВ 3-6 міс.	0,146	0,030	4,794	<0,001
Репродуктивні втра- ти і ША сумарно до перших пологів	0,134	0,030	4,485	<0,001
Тривалість ГВ в пер- ших пологах до 3 міс.	0,133	0,033	4,019	0,0001

Продовження табл. 4.18

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
Тривалість ГВ в перших пологах до 6 міс.	0,128	0,01	4,156	<0,001
Паління	0,120	0,044	2,735	0,006
РНПЛ	0,118	0,050	2,341	0,019
СА в I триместрі в анамнезі	0,110	0,025	4,381	<0,001
Дисменорея	0,110	0,048	2,299	0,022
Наявність репродуктивних втрат в анамнезі	0,110	0,024	4,589	<0,001
Попередження лактації	0,108	0,047	2,301	0,022
Лактостаз	0,104	0,043	2,426	0,015
Вагітність, що не розвивається в анамнезі	0,100	0,034	2,929	0,003
СА в анамнезі	0,099	0,033	2,807	0,003
Безпліддя	0,097	0,035	2,093	0,005
ГПРЛ	0,097	0,046	2,013	0,037
СПКЯ	0,095	0,047	2,136	0,004
Поліпи ендометрія	0,092	0,043	3,866	0,033
Порушення функції ЦЗ	0,071	0,027	2,583	0,010
ША в анамнезі	0,066	0,021	3,166	0,02
Запальні захворювання статеві сфери	0,060	0,023	2,060	0,010

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
ПМЦ	0,042	0,021	2,567	0,040
Тривалість паління (роки)	0,032	0,010	3,328	0,001
Тривалість безпліддя	0,021	0,007	3,035	0,003
Тривалість ГВ в пер- ших пологах, міс.	-0,017	0,002	-7,518	<0,001
Вік менархе	-0,014	0,006	-2,292	0,022
Загальна тривалість ГВ в міс.	-0,013	0,002	-7,371	<0,001
Кількість цигарок на день	0,012	0,004	2,732	0,006

Достовірно найбільш значимим виявилось таке порушення режиму ГВ, як докорм з пляшки сумішшю, раптове немедикаментозне припинення лактації (РНПЛ), попередження лактації. Зате чинник «тривалість ГВ більше року», зокрема також в перших пологах, продемонстрував значний захисний ефект.

Серед даних репродуктивного анамнезу найзначимішим був коефіцієнт патологічного зв'язку для чинників «наявність репродуктивних втрат до перших пологів», «наявність в анамнезі РП в I триместрі».

Відносно способу життя, значимий вплив продемонстрований для куріння і (у меншій мірі) – його тривалість і кількості сигарет в день.

Для таких чинників репродуктивного анамнезу, як ектопічна вагітність, мимовільний і штучний аборт також доведено негативний вплив.

Серед супутньої гінекологічної патології достовірно значимими виявилися: дисменорея, безпліддя (і його тривалість), СПКЯ, поліпи

ендометрія, ендометріоз, лейоміома матки, ПМЦ, запальні захворювання. Серед ендокринних порушень мали значення наявність ГПРЛ і порушення функції ЩЗ, у меншій мірі – наявність захворювань ЩЗ. Вища освіта також виявилася достовірним чинником ризику розвитку ДЗМЗ. Захисний ефект доведений для тривалості ГВ в перших пологах і впродовж життя. Пізній вік менархе також продемонстрував захисний ефект.

Ми додатково провели аналіз негативного впливу 62 чинників на розвиток окремих нозологічних форм ДЗМЗ: дифузної, кістозно-проліферативної форм дисплазії, мастодинії і галактореї.

У розвитку мастодинії (група 1) у жінок репродуктивного віку достовірний вплив ($p < 0,05$) встановлений для 23 чинника з проаналізованих 62, з них негативне для 20, захисне для 3 (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Результати лінійного регресійного аналізу впливу основних чинників ризику на розвиток мастодинії (група 1) у жінок репродуктивного віку

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
Тривалість ГВ в перших пологах до 1 міс.	0,534	0,155	3,449	0,001
Загальна тривалість ГВ до 1 міс.	0,519	0,163	3,178	0,002
Загальна тривалість ГВ до 3 міс.	0,465	0,108	4,295	0,000
Репродуктивні втрати до перших пологів	0,435	0,144	3,016	0,003
Загальна тривалість ГВ < 6 міс.	0,403	0,083	4,871	0,000
Раптове не медикаментозне припинення лактації	0,396	0,158	2,502	0,013

Продовження табл. 4.19

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
Попередження лактації	0,389	0,135	2,890	0,004
Тривалість ГВ в пер- ших пологах до 3 міс.	0,373	0,102	3,678	0,0003
Паління	0,343	0,149	2,296	0,022
Тривалість ГВ в пер- ших пологах до 3 міс.	0,320	0,079	4,073	0,0001
Загальна тривалість ГВ 3-6 міс.	0,240	0,120	1,995	0,047
Вагітність, що не розвивається	0,239	0,110	2,169	0,031
СА	0,229	0,080	2,858	0,005
Репродуктивні втрати в анамнезі	0,207	0,075	2,750	0,006
Загальна тривалість ГВ >12 міс.	-0,205	0,069	-2,982	0,003
Тривалість безпліддя	0,145	0,038	3,843	0,002
ША в анамнезі	0,118	0,058	2,013	0,045
Тривалість паління, роки	0,116	0,036	3,225	0,001
Кількість цигарок на день	00,040	0,015	2,607	0,010
Тривалість ГВ в пер- ших пологах, міс.	-0,027	0,006	-4,385	0,000
Загальна тривалість ГВ в міс.	-0,024	0,005	-4,743	0,000

У цій підгрупі зберігається негативний вплив короткочасного періоду ГВ, але з високою мірою достовірності збільшується значення негативної дії такого чинника ризику, як наявність в анамнезі репродуктивних втрат до перших пологів ($k=0,435$; $p=0,003$), РНПЛ ($k=0,396$; $p=0,013$) і попередження лактації ($k=0,389$; $p=0,004$), наявність СА в анамнезі ($k=0,229$; $p=0,005$), у тому числі вагітності ($k=0,239$; $p=0,031$), що не розвивається, а також репродуктивні втрати (РВ) (спонтанного аборту в I триместрі сумарно з ЕБ) ($k=0,207$; $p=0,006$).

Слід зазначити, що даний аналіз не встановив істотної ролі гінекологічних захворювань в розвитку мастодинії, ризик достовірно підвищується лише із збільшенням тривалості безпліддя ($k=0,145$, $p=0,002$).

У групі 1 також доведений негативний вплив куріння, ризик збільшується при збільшенні стажу куріння і кількості цигарок на день.

Достовірний захисний вплив для групи пацієнток з мастодинією встановлений відносно чинника тривалої лактації.

У групі 2 (галакторея) достовірний вплив ($p<0,05$) встановлений для 27 чинників з проаналізованих 62, з них негативне – для 24, захисне – для 3 (табл. 4.20). У даній групі також підтверджений достовірний негативний вплив короткострокової лактації і деяких порушень лактації (зокрема, лактостаза), але найбільший вплив з високою мірою достовірності і за значенням коефіцієнта встановлена для чинника «наявність РВ до перших пологів» – $k=0,504$; $p=0,0003$. Крім того, детальніший аналіз РВ продемонстрував значення всіх різновидів спонтанного аборту, зокрема викиднів і вагітності, що не розвивається, а також СА в I триместрі з наявністю ЕБ. Відмінністю цієї групи є достовірний зв'язок з ГПРЛ, тривалим безпліддям, запальними процесами жіночої статевої сфери. Як і в інших групах, доведено негативний вплив порушень функції ЩЗ і паління, і захисний вплив тривалої лактації на розвиток галактореї.

Таблиця 4.20

**Результати лінійного регресійного аналізу впливу основних чинників
ризиків на розвиток галактореї (група 2) у жінок
репродуктивного віку**

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
Репродуктивні втрати до перших пологів	0,504	0,139	3,619	0,0004
Тривалість ГВ в перших пологах до 1 міс.	0,495	0,196	2,520	0,013
Загальна тривалість ГВ до 1 міс.	0,491	0,197	2,496	<0,001
Загальна тривалість ГВ <6 міс.	0,477	0,078	6,146	0,0002
ГПРЛ	0,451	0,118	3,832	<0,0001
Загальна тривалість ГВ 3-6 міс.	0,432	0,097	4,466	0,001
Лактостаз	0,424	0,122	3,472	0,001
Загальна тривалість ГВ до 3 міс.	0,408	0,126	3,230	<0,001
Тривалість ГВ в перших пологах до 6 міс.	0,391	0,075	5,199	0,001
Тривалість ГВ в перших пологах до 3 міс.	0,351	0,108	3,243	0,001
Тривалість ГВ в перших пологах 3-6 міс.	0,321	0,097	3,303	0,001
СА в I триместрі в анамнезі	0,278	0,079	3,513	0,001
Безпліддя	0,273	0,110	2,477	0,014
Вагітність, що не розвивається, в анамнезі	0,273	0,110	2,477	0,014

Продовження табл. 4.20

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
РВ в I триместрі в анамнезі	0,262	0,074	3,539	0,0005
Викидні в анамнезі	0,243	0,108	2,253	0,025
Вища освіта	0,229	0,105	2,178	0,031
Тривалість безпліддя	0,175	0,036	4,803	0,0003
Гінекологічні запальні захворювання	0,170	0,065	2,610	0,010
Загальна тривалість > 12 міс.	-0,165	0,069	-2,373	0,019
Порушення функції ЩЗ	0,162	0,070	2,319	0,021
Тривалість паління, роки	0,125	0,041	3,087	0,002
РВ в I триместрі і ША сумарно	0,123	0,056	2,185	0,030
Кількість цигарок на день	0,044	0,020	2,240	0,026
Тривалість ГВ в 1 пологах, міс.	-0,028	0,006	-4,511	<0,001
Загальна тривалість ГВ в міс.	-0,024	0,005	-4,677	<0,001

Для розвитку ДМЗ у жінок репродуктивного віку достовірний вплив ($p < 0,05$) встановлений для 41 чинника, з них негативне – для 36, захисне – для 5.

Загальна картина негативного впливу таких чинників, як порушення лактації, наявність репродуктивних втрат, у тому числі до перших поло- гів, в цілому збігається з даними аналізу для всієї групи ДЗМЗ. Додатково

в групі 3 виявили достовірну значущість таких чинників: запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) ($k=0,157$; $p=0,032$) і наявність в анамнезі лікування безпліддя з використанням методів ДРТ ($k=0,135$; $p=0,045$)

Для кістозної форми ДМЗ найбільш значимими виявилися коефіцієнти практично всіх ГЗ, особливо для міоми матки, гіперплазії ендометрія, кіст яєчників, ендометріозу, дисменорея. Порушення лактації, патологічні зміни і порушення функції ЩЗ також мають значення, і з вищими коефіцієнтами, ніж в інших групах. Для кістозної форми наявність репродуктивних втрат, як і в інших групах, також є значимим чинником ризику. Такий соціальний чинник, як вища освіта, теж продемонстрував роль в розвитку даної форми. Відносно способу життя – в даній групі, як і в інших, підтверджена роль куріння.

Захисний ефект з негативним коефіцієнтом регресії доведений для тривалого ГВ (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Результати лінійного регресійного аналізу впливу основних чинників ризику на розвиток кістозної форми ДМЗ (група 4) у жінок репродуктивного віку

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
Загальна тривалість ГВ<1 міс.	0,655	0,214	3,057	0,003
Лейоміома матки	0,649	0,152	4,281	<0,001
Кісти яєчників	0,632	0,242	2,610	0,010
РВ в анамнезі	0,635	0,216	2,935	0,004
Гіперплазія ендометрія	0,629	0,280	2,247	0,026
Патологічні зміни ЩЗ за даними УЗД	0,608	0,052	11,793	<0,001

Продовження табл. 4.21

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
Порушення функції ЩЗ	0,560	0,181	3,093	0,004
Наявність захворювань ЩЗ	0,533	0,150	3,547	0,001
Захворювання ШКТ	0,521	0,125	4,155	<0,001
Дисменорея	0,437	0,080	5,437	<0,001
Ендометриоз	0,398	0,123	3,228	0,001
Неповна вища освіта	-0,389	0,200	-1,945	0,053
Загальна тривалість ГВ >12 міс.	-0,389	0,077	-4,783	<0,001
Вища освіта	0,335	0,063	5,295	<0,001
Наявність РВ в анам- незі	0,329	0,078	4,222	<0,001
Вагітність, що не роз- вивається, в анамнезі	0,312	0,118	2,649	0,009
Паління	0,307	0,086	3,576	<0,001
СА в анамнезі	0,284	0,107	2,644	0,009
Гіпо-, агалактія в анам- незі	0,233	0,124	1,877	0,062
Кількість цигарок на день	0,052	0,010	5,309	<0,001

З метою пошуку вікових особливостей розвитку ДЗМЗ ми виконали окремо регресійний аналіз в різних вікових підгрупах.

Враховуючи, що вік першої вагітності в основній і контрольній групах був близько 24 років, на даному етапі дослідження ми виділили

три вікові підгрупи: Р – ранній репродуктивний вік, 18-24 роки; А – активний репродуктивний вік, 25-34 роки; і П – підгрупа пізнього репродуктивного віку, 35-45 років.

Достовірний вплив на розвиток мастодинії в підгрупі раннього репродуктивного віку доведений лише для порушень режиму ГВ і куріння, захисне – для чинника встановлення регулярного МЦ протягом року.

У розвитку галактореї у віковій підгрупі жінок раннього репродуктивного віку разом з курінням, коротким періодом ГВ і порушеннями лактації у вигляді лактостаза встановлений достовірний негативний вплив розлучення і ГПРЛ, захисний вплив тривалого ГВ.

У групі 3 (дифузна дисплазія) у віковій підгрупі Р (18-24 років) найбільший негативний вплив був характерним для порушень режиму ГВ, короткочасної лактації, запальних захворювань органів малого таза і РВ до перших пологів.

Також встановлений негативний вплив куріння, ГПРЛ, дисфункції яєчників у вигляді СПКЯ, і також для порушення функції ЩЗ. Захисний вплив в цій віковій підгрупі доведений для наступних чинників: встановлення регулярного МЦ протягом року, пізній вік менархе і довготривала лактація. Відносно групи ДМЗ для жінок раннього репродуктивного віку, окрім вищеназваних чинників, додатково слід зазначити достовірний вплив РНПЛ ($k=0,449$; $p=0,008$).

Для раннього репродуктивного віку групи 4, несподівано, виявилися значимими велика кількість чинників, практично тих же, що і для всієї групи 4. Не дивлячись на ранній вік, вже мали значення і міома матки ($k=0,606$; $p=0,098$), дисменорея ($k=0,536$; $p=0,009$), АМК ($k=0,606$; $p=0,098$), запальні захворювання жіночої статеві сфери ($k=0,625$; $p=0,037$) і поліпи і гіперплазія ендометрія, репродуктивні втрати, а також патологічні зміни ЩЗ ($k=0,818$; $p<0,001$), короткий період ГВ ($k=0,733$; $p=0,044$). Захисний ефект доведений лише для чинника заміжжя ($k=0,357$; $p=0,037$).

У віковій підгрупі А також основними чинниками ризику розвитку ДЗМЗ виявилися короткочасна лактація, порушення лактації у вигляді маститу і лактостаза, наявність РВ в І триместрі, особливо до перших пологів, безпліддя і використання ДРТ, куріння, вища освіта, наявність дисменореї, ГПРЛ, СПКЯ, захворювань і порушень функції ЩЗ, запальних захворювань жіночої статеві сфери, ПМЦ. Проте мають місце певні відмінності залежно від нозологічної форми ДЗМЗ.

Так, в підгрупі жінок активного репродуктивного віку (25-34 років) групи 1 (мастодинія) значимим є збільшення коефіцієнта впливу репродуктивних втрат.

Крім того, слід зазначити, що як оцінка ГЗ як чинники ризику в цій підгрупі удалося довести достовірний вплив лише для поліпів ендометрія.

У підгрупі жінок активного репродуктивного віку (25-34 років) групи 2 більшу кількість чинників продемонстрували достовірну значущість (табл. 4.22). Причому, найбільший вплив був характерний для міоми матки, короткого періоду грудного вигодовування, захворювань ЩЗ, ПМЦ і ГПРЛ. Захисний ефект достовірно доведений лише для тривалості ГВ в перших пологах.

Таблиця 4.22

Результати лінійного регресійного аналізу впливу основних чинників ризику на розвиток галактореї (група 2) у жінок активного репродуктивного віку (25-34 років)

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
Лейоміома матки	0,656	0,339	1,934	0,056
Тривалість ГВ в перших пологах до 1 міс.	0,596	0,288	2,070	0,043
Захворювання ЩЗ	0,583	0,238	2,449	0,031
ПМЦ	0,428	0,173	2,470	0,015

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
ГПРЛ	0,410	0,244	1,681	0,096
Безпліддя, тривалість (роки)	0,382	0,157	2,435	0,017
Лактостаз	0,298	0,175	1,703	0,093
Дисменорея	0,250	0,137	1,819	0,072
Вища освіта	0,227	0,105	2,174	0,032
Тривалість ГВ в пер- ших пологах, міс.	-0,025	0,010	-2,339	0,023
ША в анамнезі	0,223	0,107	2,080	0,040

У віковій підгрупі А (25-34 років) групи 3 (дифузна дисплазія) основними чинниками ризику розвитку також були короткочасна лактація, порушення лактації у вигляді маститу і лактостаза, наявність РП в І триместрі, особливі до перших пологів, безпліддя і використання ДРТ, куріння, вища освіта, наявність дисменореї, ГПРЛ, захворювань і порушень функції ЩЗ, запальних захворювань жіночої статеві сфери, ПМЦ.

Чинники, достовірно значимі в розвитку кістозної форми дисплазії для активного репродуктивного віку групи 4, представлені в таблиці 4.23. На перший план в цьому віці при цій формі виходить патологія ЩЗ і гіпотиреоз, серед ГЗ – ендометріоз і дисменорея, а також куріння, вища освіта, ША і РВ, причому має статистично достовірне значення і кількість ША. Захисний ефект достовірно доведений лише для тривалого ГВ.

У віковій підгрупі 35-45 років (пізній репродуктивний період) достовірний вплив ($p < 0,05$) встановлений для найбільшої кількості чинників: 38 з проаналізованих 62, з них негативне – для 33, захисне – для 5 (табл. 4.23, 4.24).

Таблиця 4.23

Результати лінійного регресійного аналізу впливу основних чинників ризику на розвиток кістозної форми дисплазії (група 4) у жінок активного репродуктивного віку (25–34 років)

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
Патологія ЩЗ по УЗД	0,609	0,081	7,479	0,000
Ендометріоз	0,497	0,212	2,341	0,021
Тривалість ГВ в перших пологах > 12 міс.	-0,433	0,121	-3,566	0,001
Паління	0,431	0,122	3,521	0,001
Гіпотиреоз	0,354	0,194	1,822	0,075
Вища освіта	0,353	0,097	3,649	<0,001
Дисменорея	0,284	0,134	2,112	0,037
ША в анамнезі	0,265	0,105	2,528	0,013
Кількість ША	0,229	0,112	2,034	0,053
РВ в анамнезі	0,172	0,126	1,363	0,176

Таблиця 4.24

Основні результати лінійного регресійного аналізу впливу найбільш значимих чинників ризику на розвиток ДЗМЗ у жінок пізнього репродуктивного віку (частина показників)

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
Лактаційний мастит	0,534	0,188	2,840	0,011
Годування сумішшю із пляшечки	0,323	0,140	2,311	0,025

Продовження табл. 4.24

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
Загальна тривалість ГВ<6 міс.	00,313	0,038	8,131	<0,001
Загальна тривалість ГВ > 12 міс.	-0,281	0,043	-6,591	<0,001
Загальна тривалість ГВ до 1 міс.	0,252	0,070	3,583	0,0004
Загальна тривалість ГВ до 3 міс.	0,246	0,052	4,705	<0,001
РВ до перших пологів	0,244	0,057	4,317	<0,001
Тривалість ГВ в перших пологах більше року	-0,238	0,047	-5,080	<0,001
ША в анамнезі	0,232	0,034	6,788	<0,001
Лейоміома матки	0,219	0,049	4,452	<0,001
РВ в I триместрі в анамнезі	0,209	0,040	5,178	<0,001
СА в I триместрі в анамнезі	0,203	0,043	4,682	<0,001
Табакопаління	0,199	0,085	2,355	0,019
РНПЛ	0,197	0,077	2,558	0,011
Попередження лактації	0,189	0,069	2,745	0,006
Дисменорея	0,187	0,089	2,097	0,036
Вагітність, що не роз- вивається, в анамнезі	0,185	0,059	3,144	0,002
Викидень в I триместрі в анамнезі	0,181	0,057	3,169	0,002
Поліпи ендометрія	0,176	0,074	2,381	0,018

Продовження табл. 4.24

Фактор	Коефіцієнт k	Стандартна похибка	t – статистика	p – значення
Порушення функції ЩЗ	0,166	0,039	4,230	<0,001
Ектопічна вагітність	0,164	0,077	2,143	0,032
Лактостаз	0,157	0,071	2,228	0,026
Ендометриоз	0,154	0,059	2,626	0,009
Наявність захворювань ЩЗ	0,149	0,046	3,261	0,001
Запальні гінекологічні захворювання	0,096	0,041	2,358	0,019
Тривалість паління, роки	0,058	0,019	3,057	0,002
Тривалість безпліддя	0,039	0,015	2,551	0,015
Тривалість ГВ в пер- ших пологах, міс.	-0,028	0,003	-8,145	<0,001
Вік менархе	-0,025	0,010	-2,467	0,014
Кількість цигарок на день	0,019	0,008	2,518	0,012
Загальна тривалість ГВ в міс.	-0,017	0,003	-6,822	<0,001

Відносно даних регресійного аналізу в групах 1 і 3 (мастодинія ДМЗ) у жінок у віці 35-45 років принципових відмінностей від ДЗМЗ в цілому не знайдено. Слід лише відзначити, що достовірний негативний вплив двох наступних чинників в цій віковій підгрупі доведений лише для жінок з мастодинією: 1 – лікування безпліддя з використанням методів ДРТ ($k=0,405$; $p=0,026$); 2 – ПМЦ ($k=0,114$; $p=0,030$). У групі галактореї, на відміну від вищеописаних, вплив фактору наявності РВ до перших

пологів виявилось найбільш значимим. Додатково, достовірне значення мало наявність ГПРЛ, всіх різновидів РВ, ектопічна вагітність і ША в анамнезі.

У групі 4 для жінок пізнього репродуктивного віку мали значення наступні чинники: короткий період ГВ ($k=0,638$, $p=0,005$), наявність ряду ГЗ (лейоміоми матки з $k=0,629$ ($p=0,001$), кіст яєчників з $k=0,604$ ($p=0,037$), укороченого МЦ, який є непрямою ознакою гіперестрогенії з $k=0,604$ ($p=0,037$), гіперпластичних процесів ендометрія з $k=0,598$ ($p=0,091$), ендометріозу з $k=0,351$ ($p=0,025$), дисменореї з $k=0,479$ ($p<0,001$)). Як і в інших вікових підгрупах, з високою мірою достовірності мали значення РВ в анамнезі з $k=0,479$ ($p<0,001$), порушення лактації, куріння, вища освіта і захворювання ШКТ.

Отже, проведення регресійного аналізу показало достовірний найбільший негативний вплив на стан МЗ таких чинників, як наявність РП в анамнезі, особливі до перших пологів, порушень лактації, короткочасна лактація, порушень режиму ГВ, практично всіх ГЗ, безпліддя, лікування безпліддя з використанням ДРТ, захворювань ЩЗ, ГПРЛ, чинників розлучення, куріння. Захисний вплив мали пізній вік менархе, встановлення регулярного МЦ протягом року, довготривала (більше 12 місяців) лактація.

Додатковий аналіз вікових особливостей чинників негативного впливу виявив, що для раннього репродуктивного періоду властивий найбільший вплив РВ, запальні захворювання органів малого таза, порушення режиму ГВ, куріння, короткочасна лактація, ГПРЛ. Для активного репродуктивного віку найбільший негативний вплив відмічений також для РВ і короткочасної лактації, безпліддя, захворювань ЩЗ, штучного переривання вагітності і куріння. Слід сказати, що ми не виявили істотних відмінностей в чинниках ризику між віковими підгрупами Р і А: найбільш значимі чинники ризику (РВ, порушення тривалості і режиму

ГВ, куріння) збігаються. У підгрупі А додатково доведений достовірно значимий вплив для безпліддя і захворювань ЩЗ. Особливістю результатів регресійного аналізу для жінок з ДЗМЗ пізнього репродуктивного віку є значиміший в порівнянні з попередніми віковими групами вплив ряду ГЗ і ША в анамнезі, хоча негативний вплив тих же чинників, які мають значення для молодих жінок, також властивий.

Аналіз вікових особливостей дозволив нам висунути наступні висновки.

Оскільки матка, яєчники і МЗ є органами-мішенями одних і тих системних впливів, наприклад, гормональних, розвиток ряду ГЗ і ДЗМЗ має загальний патогенез, а клінічна маніфестація може бути надзвичайна всілякою, широко варіювати від індивідуума до індивідуума, і частенько МЗ 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 у матці і яєчниках.

Втрата бажаної вагітності, як і ША, має негативний вплив на стан здоров'я жінки, яке може виявлятися не лише у вигляді безпосередніх ускладнень, але й у вигляді дисгормональних порушень як в не дуже віддалений період (протягом перших місяців або років після переривання вагітності, але і через багато років).

Виявлено також деякі відмінності по чинниках ризику різних клініко-морфологічних форм ДЗМЗ. На розвиток ДМЗ доведений негативний вплив найбільшої кількості чинників, перш за все: РВ, короткочасна лактація, порушення лактації і режиму ГВ, безпліддя, захворювання ЩЗ, ГЗ і куріння. Для мастодинії і галактореї найбільш характерним є вплив РВ, короткочасної лактації, лікування безпліддя з використанням методів ДРТ і куріння. Крім того, для галактореї також доведений негативний

вплив ГПРЛ і захворювань ЩЗ. Для кістозної форми мають значення всі вищеперелічені чинники, але вплив РВ і патології ЩЗ виявляється вже в ранньому репродуктивному віці, а вплив ГЗ більш виражений.

Слід зазначити, що такі чинники, як наявність в анамнезі раннього СА, порушень лактації, табакокуріння і захворювань ЩЗ мали найбільший коефіцієнт у всіх вікових підгрупах і для всіх клініко-морфологічних форм ДЗМЗ. Захисний ефект у всіх групах і у всіх вікових підгрупах доведений для тривалої лактації і пізнішого віку менархе.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що параметри клінічної характеристики відповідають меті та завданням досліджень, а дані математичного аналізу можуть бути використані при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Висновки до розділу 4

Дані, отримані при детальному аналізі особливостей здоров'я і анамнезу жінок із ДЗМЗ, дозволяють дійти висновку щодо несприятливого впливу на стан МЗ і розвиток ДЗМЗ таких порушень репродуктивного здоров'я, як певні гінекологічні захворювання, наявність в анамнезі репродуктивних втрат і порушень лактації. З іншого боку, наявність симптомів ДЗМЗ може бути раннім маркером порушень гормонального балансу жінки і пов'язаних з цим певних порушень репродуктивного здоров'я. При детальнішому обстеженні пацієнток із ДЗМЗ виявляються латентні або доклінічні форми таких порушень, які прогресують без лікування, але, в той же час, прогресують і заглиблюються патологічні зміни МЗ, тобто формується патологічне «замкнуте коло».

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що параметри клінічної характеристики відповідають меті та завданням досліджень, а дані сучасних методик математичного аналізу можуть бути використані при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали даного розділу були використані у наступних публікаціях:

1. 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.

2. 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

3. Гладенко СЄ, Лубковська ОА. Особливості перебігу генітального ендометріозу та його рецидивів у жінок репродуктивного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;2:38–42. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278279

4. Гладенко СЄ. Ультразвукове дослідження грудних залоз у пацієнток 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

5. 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

6. 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.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

5.1 Функціональний стан щитоподібної залози

Враховуючи доведений вплив стану і функції ЩЗ як на РЗ жінки, так і на стан МЗ, нами проведений порівняльний аналіз стану ЩЗ і тиреоїдного статусу в досліджуваних групах. Після збору анамнезу патологічні зміни стану і функції ЩЗ мали місце у 200 (20,0%) пацієнок з ДЗМЗ і 10 (10,0%) в контролі.

У структурі патології переважав, відповідно до діагнозу ендокринолога, аутоімунний тиреоїдит (АІТ), на другому місці – дифузний зоб, наступним по частоті був діагноз «вузловий зоб». На етапі збору анамнезу істотної різниці між групами встановлено не було.

З метою оцінки необхідності проведення скринінгового обстеження ЩЗ (УЗД і лабораторне) ми виконали його жінкам всіх груп в нашому дослідженні. Після обстеження показник «патологічні зміни стану і функції ЩЗ» збільшився практично в 4 рази: 72,0% у пацієнок з ДЗМЗ (n=720) і 20,0% (n=20) у контролі (p<0,05). Даний показник у всіх групах пацієнок з ДЗМЗ був достовірно вище, ніж в контролі (p<0,001): у групі 1 – 53,0%, 2 – 55,0%, 3 – 76,0%, 4 – 61,0%.

За даними УЗД ЩЗ (обстежено 95,0% пацієнок), патологічні зміни зареєстровані у більшості жінок з ДЗМЗ – 68,0%, що достовірно (p<0,05) більше ніж в контролі – 12,0% (табл. 5.1).

Також ми встановили, що для пацієнок всіх груп було характерне збільшення частоти патології ЩЗ з віком. Достовірні відмінності підтверджені між віковими підгрупами всіх груп пацієнок з ДЗМЗ практично для всіх характеристик, що оцінюються при УЗД.

Таблиця 5.1

**Особливості стану щитоподібної залози обстежених жінок
за даними УЗД (n, %)**

Показник	Групи									
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		контроль, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Обстежено	0	80,0	95	95,0	560	80,0	90	90,0	94	94,0
Об'єм, см ³ (Me (25%; 75%))	12,4 (8,5; 13,4)*		10,7 (8,0; 12,8)		13,2 (8,4; 15,6)*		13,3 (8,2; 15,5)		9,2 (8,2; 14,0)	
Наявність вузлових змін	19	19,0*	21	21,0*	168	24,0*	20	20,0*	4	4,0
Дифузні зміни	48	48,0*	49	49,0*	364	52,0*	55	55,0*	10	10,0
Ознаки АІТ	35	35,0*	38	38,0*	231	33,0*	40	40,0*	3	3,0
Збільшена	9	9,0*	9	9,0*	70	10,0*	8	8,0*	2	2,0
Зменшена	2	2,0	1	1,0	7	1,0	3	3,0	0	0
УЗД без патології	50	50,0*	46	46,0*	175	25,0*	19	19,0*	88	88,0

Примітка. Відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Аналіз показників йодурії продемонстрував, що в групах пацієнок з ДЗМЗ йоддефіцит мав місце достовірно частіше, ніж в контролі, переважно за рахунок легені йоддефіциту (табл. 5.2). Помірний йоддефіцит мав місце в достовірно більшій долі пацієнок 4 групи порівняно з контролем ($p < 0,05$). Показники йодурії, що характеризують важку міру йодного дефіциту, в групі 1 і контрольною не виявлені, в решти групах – поодинокі випадки.

Таблиця 5.2

Показники йоддефіциту у жінок досліджуваних груп (n,%)

Показник	Групи									
	1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		контроль, n=100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Обстежено	99		84		340		64		129	
Йодурія (Me (25%; 75%))	97,4 (75,4; 123,8)*		100,2 (72,0; 128,4)*		95,3 (80,5; 122,0)*		102,8 (65,1; 137,7)*		149,5 (98,8; 155,7)	
Наявність йоддефіциту, в т.ч.:	72	72,0*	60	60,0*	265	77,9*	50	50,0	57	57,7
- легкий (50-99 мкг/л)	60	60,0*	51	51,0*	225	66,2*	32	32,0*	45	45,0
- помірний (20-49 мкг/л)	12	12,0	6	6,0	30	8,8	14	14,0*	12	12,0
- тяжкий (<20 мкг/л)	0	0	3	3,0	10	2,9	4	4,0	0	0

Примітка. Відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Після додаткового обстеження наявність АТ-ТПО і АТ-ТГ (сумарно) зареєстрована у 20 (20,0%) пацієток з мастодинією, в 15 (15,0%) в групі 2 (галакторея), в 241 (33,0%) в групі 3 (дисплазія), в 35 (35,0%) в групі 4 і в 11 (11,0%) з обстежених в контрольній групі. Для груп 1, 3 і 4 відмінність з контролем достовірно ($p < 0,05$). Крім того, слід зазначити, що в групах 3 і 4 доведено достовірно поградієнтне збільшення з віком числа жінок з носійством тиреоїдних антитіл (всіх АТ сумарно і АТ-ТПО окремо) вище за референтні значення норми.

При вивченні гормональних показників функції ЩЗ в досліджуваних групах ми виявили ряд закономірностей (табл. 5.3). Середній показник ТТГ в групах пацієток з ДЗМЗ достовірно перевищував показник контролю, при цьому залишаючись в межах нормальних референтних значень. Показники рівня загального Т3 також достовірно перевищували показник контрольної групи.

Таблиця 5.3

Показники тиреоїдного статусу в досліджуваних групах (M±m)

Показник	Групи				
	1, n=100	2, n=100	3, n=700	4, n=100	контроль, n=100
ТТГ, мкМО/мл	2,1±0,1*	2,1±0,2*	2,3±0,1*	2,2±0,1*	1,4±0,1
Т3, нмоль/л	2,8±0,1*	2,6±0,2*	2,7±0,1*	2,6±0,2*	1,9±0,1
Т4, нмоль/л	73,8±3,1	70,6±5,2	72,9±7,9	69,6±8,2	78,0±4,8
віл. Т3, нмоль/л	4,6±0,2*	4,7±0,2*	4,5±0,1*	4,6±0,3*	4,1±0,1
вілТ4, нмоль/л	13,2±0,3*	13,3±0,5*	13,4±0,2*	13,0±1,3*	18,2±2,9
віл.Т3/віл.Т4	0,42±0,01*	0,43±0,02*	0,42±0,01*	0,43±0,02*	0,29±0,01

Примітка. Відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Показник віл.Т3 в групах 1 – 4 достовірно вище за такий в контролі. Що стосується віл.Т4, то в про всі групи пацієток з ДЗМЗ він був достовірно нижче ніж в контролі. Згідно з деякими даними, раніша діагностика латентного гіпотиреозу можлива за допомогою підрахунку коефіцієнта віл.Т3/віл.Т4 [59, 124]. У нашому дослідженні в групах пацієток з ДЗМЗ даний коефіцієнт був достовірно вище ніж в контролі ($p < 0,05$).

Отже, в групах пацієток з ДЗМЗ після проведення цілеспрямованого скринінгу доля патології ЩЗ виявилася надзвичайно високою – 72,0%, що істотно вище (у 5 разів, $p < 0,001$) порівняно з контролем. Слід зазначити, що проведення поглибленого обстеження у пацієток з ДЗМЗ збільшило даний показник в 3,8 рази в порівнянні з даними, отриманими лише при зборі анамнезу ($p < 0,05$).

Ми також встановили деякі вікові особливості стану ЩЗ в основній групі: збільшення патології ЩЗ, особливо це стосується вузлових змін, а також поградієнтне збільшення числа жінок з носійством підвищеного показника тиреоїдних АТ ($p < 0,05$).

Дані результати свідчать про істотний негативний патогенетичний вплив патології ЩЗ, у тому числі латентний, на розвиток дисгормональних порушень у пацієток з ДЗМЗ. В першу чергу в патогенезі даних порушень має значення йодний дефіцит, АІТ і що розвивається в частини пацієток на цьому фоні латентний гіпотиреоз.

Враховуючи настільки високі показники патології ЩЗ у пацієток із ДЗМЗ, вважаємо обґрунтованими і доцільними проведення обстеження стану і функції ЩЗ як скринінг для цієї категорії пацієток.

5.2 Характеристика показників гормонального гомеостазу

З метою більш поглибленого вивчення патогенетичних механізмів розвитку різних нозологічних варіантів ДЗМЗ у жінок репродуктивного віку ми провели ряд лабораторних досліджень гормонального гомеостазу.

При вивченні середньою арифметичною основних гіпофізарних гормонів ми виявили достовірно вищі показники ЛГ ($p = 0,02$) і ФСГ ($p = 0,03$) у фолікулярній фазі (ФФ) в групі 4 у порівнянні з контролем (табл. 5.4), При цьому, статистично достовірних відмінностей між групами 1, 2, 3 і контролем не зареєстровано.

Таблиця 5.4

**Показники рівня гіпофізарних і яєчникових гормонів в сироватці
крові жінок досліджуваних груп в I фазу МЦ (M±m)**

Показник	Групи				
	1, n=100	2, n=100	3, n=700	4, n=100	контроль, n=100
ФСГ, мМО/л	8,4±1,5	8,0±0,8	7,7±0,5	11,2±1,0*	7,8±0,5
ЛГ, мМО/л	7,2±1,4	7,7±0,5	6,9±0,7	10,4±0,9*	7,8±0,4
Естрадіол, пг/мл	69,3±4,7*	75,3±4,1*	68,3±2,8*	90,4±3,6*	49,7±1,8
Прогестерон, нмоль/л	4,7±0,4	5,1±0,5	4,2±0,4	3,7±1,1*	6,2±0,3

Примітка. Відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Відносно показників даних гормонів в лютеїновій фазі (ЛФ), отримані більш виражені відмінності між групами (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Показники рівня гіпофізарних і яєчникових гормонів в сироватці
крові жінок досліджуваних груп в II фазу МЦ (M±m)**

Показник	Групи				
	1, n=100	2, n=100	3, n=700	4, n=100	контроль, n=100
ФСГ, мМО/л	5,5±0,3	5,6±0,6	5,0±0,3*	4,9±0,5*	6,3±0,2
ЛГ, мМО/л	9,1±0,8	8,3±0,8	12,1±0,8*	9,9±0,9	7,8±0,4
Естрадіол, пг/мл	126,6±10,4*	112,1±9,1*	130,5±7,0*	172,3±11,2*	67,5±3,4
Прогестерон, нмоль/л	52,1±5,5	49,8±4,8	42,1±4,5*	40,3±4,1*	56,3±1,4

Примітка. Відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Показник ФСГ достовірно нижче, ніж в контролі, як в групі 3, так і в групі 4 ($p < 0,05$). ЛГ в ЛФ виявився достовірно вище в групі 3, ніж аналогічний показник групи контролю ($p < 0,05$). Вочевидь, що для пацієнток з ДЗМЗ характерний широкий спектр відмінностей гонадотропної функції гіпофіза, який, на наш погляд, в першу чергу характеризує нестабільність регуляторних взаємин в гіпофізарно-яєчниковій системі.

Показник рівня Е у ФФ у всіх групах пацієнток з ДЗМЗ достовірно вищий, ніж в контролі ($p < 0,05$). Рівень Пг має статистично достовірні відмінності з контролем лише в 4 групі ($p < 0,05$). Рівень Е в ЛФ у всіх групах пацієнток з ДЗМЗ виявився достовірно вище, ніж в контролі ($p < 0,05$).

Рівень Е, що перевищує верхню межу референтних значень норми (абсолютна гіперестрогенія (АГЕ)), виявлений в 24,0% пацієнток в групі 1, в 19,0% у групі 2, в 26,0% жінок 3 групи, і в 35,0% 4 групи, що достовірно більше, ніж 4,0% випадків в контролі ($p < 0,001$).

Показники Пг в ЛФ в групах 3 і 4 продемонстрували достовірно менші значення порівняно з аналогічними показниками у жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Відносно рівня ПРЛ (табл. 5.6) необхідно відзначити, що зареєстроване достовірне його вище значення у всіх групах пацієнток з ДЗМЗ порівняно з контролем ($p < 0,0001$). Так, рівень ПРЛ, що перевищує верхню межу референтних значень норми (абсолютна ГПРЛ), виявлений в групі 1 в 21,0% випадків, в групі 2 в 35,0% випадків, в групі 3 в 30,0% випадків і в групі 4 в 30,0%, що достовірно більше, ніж в контрольній, де даний показник склав 7,0% ($p < 0,001$). Враховуючи, що ряд робіт вказує на важливість диференційованого визначення показників ПРЛ з різною молекулярною масою, ми виконали таке дослідження у 23 пацієнток групи 1; 21 – групи 2; 29 пацієнток групи 3; 25 – групи 4 і у 24 жінок в контрольній групі. Значимі кількості МПРЛ були виявлені, відповідно, в 3 випадках

(13,0%), в 3 (14,3%), в 5 випадках (17,2%), в 4 (16,0%) і в 1 (6,7%) випадку, достовірних відмінностей між групами і контролем не виявлено. При цьому істотних відмінностей між середніми показниками загального і базального ПРЛ виявлено не було. Отже, в нашому дослідженні не підтверджена важливість диференційованого дослідження фракцій ПРЛ з різною молекулярною масою для пацієток з ДЗМЗ. Також не було виявлено статистично достовірних відмінностей в середніх показниках рівня ПРЛ у пацієток з різними клініко-морфологічними формами ДЗМЗ.

Таблиця 5.6

**Показники рівня деяких гормонів у сироватці крові жінок
досліджуваних груп в I фазу МЦ (M±m)**

Показник	Групи				
	1, n=100	2, n=100	3, n=700	4, n=100	контроль, n=100
Пролактин, нг/мл	19,3±1,9*	27,2±2,2*	20,3±0,8*	27,6±1,1*	13,5±0,7
Кортизон, нмоль/л	347,2±22,4	332,1±19,7	321,0±19,9	348,4±28,3	344,4±34,6
СТГ, нг/мл	2,2±0,2	1,7±0,2	4,2±0,4*	4,5±0,4*	1,8±0,1

Примітка. Відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Слід зазначити, що абсолютна гіпопрогестеронемія виявлена лише в 4,0% пацієток групи 3, в решті груп і в контролі таких жінок не було.

Як вже описувалося раніше, НЛФ по сукупності критеріїв була виявлена в групі 1 в 32,0% пацієток, в групі 2 в 23,0%, у групі 3 в 37,0%, і в 41,0% пацієток 4 групи. Рівень Пг з'явився одним з цих критеріїв. Рівень Пг в ЛФ менше 28 нмоль/л (один з критеріїв НЛФ) виявлено в групах пацієток з ДЗМЗ від 33,0 до 40,0% випадків, в контролі таких випад-

ків не було ($p < 0,001$). По даному показнику відмінності з контролем достовірні для всіх груп (табл. 5.7). Крім того, при всіх клініко-морфологічних формах ДЗМЗ достовірно частіше, ніж в контролі, було виявлено співвідношення Пг в ЛФ до Пг у фолікулінова фаза (ФФ) менш ніж в 7 разів (також один з критеріїв НЛФ).

Таблиця 5.7

**Частота АГЕ і НЛФ (включаючи окремі критерії НЛФ)
в досліджуваних групах (n, %)**

ПОКАЗНИК	Групи				
	1, n=100	2, n=100	3, n=700	4, n=100	контроль, n=100
НЛФ по сукупності критеріїв	32,0*	23,0*	37,0*	40,0*	6,0
Абсолютна гіпопрогестеронемія	0	0	4,0	0	0
Рівень Пг в ЛФ < 28 нмоль/л	33,0*	39,0*	40,0*	39,3*	0
Співвідношення Пг в ЛФ до Пг у ФФ < 7	21,0*	30,0*	35,0*	29,0*	33,0

Примітка. Відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Враховуючи, що в основі патогенезу ДЗМЗ лежить не лише абсолютна, але й відносна гіперестрогенія (ВГЕ), ми додатково провели аналіз такого показника, як коефіцієнт Естрадіол / Прогестерон (ЕПК) як в першу, так і в другу фази циклу. ЕПК вираховувався після наведення показників Е і Пг до загальної одиниці виміру – нг/л. Результати представлені в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

**Коефіцієнт естрадіол/прогестерон у фолікулінову і лютеїнову фазах
МЦ в групах, що вивчаються (M±m)**

Показник	Групи				
	1, n=100	2, n=100	3, n=700	4, n=100	контроль, n=100
ЕПК у ФФ	0,108± 0,052*	0,077± 0,084*	0,110± 0,024*	0,112± 0,043*	0,037± 0,006
ЕПК ЛФ	0,016± 0,003*	0,015± 0,004*	0,017± 0,003*	0,016± 0,008*	0,004± 0,0002

Примітка. Відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

У всіх групах пацієнок з ДЗМЗ ЕПК виявився достовірно вище ніж в контрольній, як в I, так і в II фазу циклу ($p < 0,05$).

Так, у ФФ в групі 1 ЕПК перевищував контрольний показник у 2,9 разу, в групі 2 – у 2,1 разу, в групах 3 і 4 – у 3,0 рази ($p < 0,05$). Відмінності ЕПК з показником контрольної групи при всіх нозологічних варіантах ДЗМЗ в ЛФ були ще більш виражені: у 1 групі і в групі 4 – у 4,0 разу, в групі 2 – у 3,8 разу, в групі 3 – у 4,3 рази ($p < 0,05$). Більш виражені відмінності між групами пацієнок з ДЗМЗ і контролем по даному показнику в ЛФ. Отже, показник ЕПК в ЛФ є більш інформативним при оцінці гормонального фону пацієнок зі всіма клініко-морфологічними формами ДЗМЗ. Як і відносно ПРЛ, ми не виявили статистично істотних відмінностей в показниках Е і Пг між групами пацієнок з дифузною, кістозною ДМЗ, мастодинією і галактореєю. Отже, за нашими даними, як АГЕ, так і ВГЕ (від 19 до 40%) характерні для всіх клініко-морфологічних форм ДЗМЗ.

Ми отримали достовірно вищий рівень СТГ порівняно з контролем в групах 3 і 4: у 2,3 і в 2,5 рази відповідно. Проте, при цьому показник знаходився в межах референтних значень норми.

Результати дослідження показників андрогенів (Т, Тзв. і ДГЕА-с) представлені в таблиці 5.9. Статистично достовірних відмінностей між групами пацієток з ДЗМЗ і контролем зареєстровано не було.

Таблиця 5.9

Показники рівня андрогенів в сироватці крові жінок досліджуваних груп в I фазу менструального циклу (M±m)

Показник	Групи				
	1, n=100	2, n=100	3, n=700	4, n=100	контроль, n=100
Т (нмоль/л)	2,2±0,2	1,9±0,2	2,0±0,1	2,3±0,2	2,0±0,1
Т віль. (пг/мл)	2,8±0,3	2,1±0,2	2,3±0,1	2,2±0,3	2,0±0,1
ДГЕА-с (мкмоль/л)	2,9±0,3	3,0±0,3	2,7±0,3	3,3±0,3	3,2±0,3

Примітка. Відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

За даними літератури, істотну роль в розвитку ДЗМЗ відіграє підвищення рівня К (кортизолу), який є маркером хронічного стресу. Проте в літературі не описані патогенетичні механізми впливу підвищеного рівня К в даних патологічних процесах. У нашому дослідженні відносно показника кортизолу не зареєстровано достовірних відмінностей між групами.

Отже, при аналізі гормональних показників в досліджуваних групах виявлено, що для пацієток з ДЗМЗ характерний широкий спектр всіляких порушень гонадотропної функції гіпофіза і регуляторних взаємин в гіпофізарно-яєчниковій системі, вищий рівень Е і нижчий рівень Пг як в I, так і в II фазу циклу. Найбільш інформативним відносно характеристики функції яєчників у всіх групах пацієток з ДЗМЗ виявився показник ЕПК: він був достовірно вище, ніж в контрольній групі, як в I, так і в II фази циклу, причому, відмінності більш виражені

в ЛФ. Як АГЕ, так і ВГЕ, у тому числі НЛФ, були в різній мірі характерні для всіх клініко-морфологічних форм ДЗМЗ.

Одночасно існує декілька патогенетичних варіантів гормональних порушень при ДЗМЗ [21, 72, 140, 234]. Проте, значущість тих або інших гормональних порушень в групах різна.

Так, для пацієток з мастодинією (група 1) найбільшу значущість мала ВГЕ (33,0%), на другому місці – АГЕ (24,0%) пацієток, і лише на третьому місці – ГПРЛ (21,0%). У групі 2 (галакторея) ВГЕ також мала первинне значення, але вже в 39,0% пацієток. ГПРЛ, навпаки, на другому місці за значимістю (35,0%), і АГЕ на третьому місці (19,0%). У групі 3 ВГЕ також на першому місці (40,0% пацієток), ГПРЛ на другому місці за значимістю (30,0%), і АГЕ на третьому місці (26,0%) жінок. У 4 групі ВГЕ також на першому місці (40,0% пацієток), АГЕ за значимістю на другому місці, (35,0%) і на третьому місці ГПРЛ (30,0%).

Для всіх груп жінок з ДЗМЗ нами підтверджений вищий середній рівень ПРЛ, а також частка пацієток з ГПРЛ. Крім того, в групах 3 і 4 виявлений вищий рівень СТГ, проте, показник не перевищував верхньої межі норми.

У нашому дослідженні не виявлено достовірних відмінностей в рівнях андрогенів як яєчникового, так і наднирково-залозного походження для пацієток з різними клініко-морфологічними варіантами ДЗМЗ порівняно з контрольною групою.

Отже, надалі, 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 визначення індивідуального патогенетичного варіанту розвитку ДЗМЗ і, відповідно, подальшої тактики лікування.

5.3 Показники факторів росту

Враховуючи, що багаточисельні дослідження реакції клітин на гормональну дію дозволили виявити складну систему впливу Е і Пг на клітинну проліферацію опосередковано через чинники зростання [51, 124], з метою пошуку найбільш інформативних і доступних для рутинного дослідження маркерів проліферації ми провели ряд додаткових досліджень – визначали в сироватці крові жінок досліджуваних груп деякі чинники зростання, а саме: ІПФР-1 і ІПФР-2, відомі як стимулятори проліферативної активності клітин, а також ТФР- β 1 і ТФР β 2, які можуть виступати і як стимулятори, і як інгібітори проліферації. Згідно даним літератури ІПФР-1 – чинник «прогресії», присутність якого необхідна в G1-фазі ділення клітини, а також для вступу до S-фази (інтерфази), коли відбувається найбільш активний синтез ДНК. Вважається також, що ТФР β є інгібітором зростання, оскільки блокує перехід з фази G0 у фазу G1 [51].

У периферичних тканинах саме ІПФР-1, званий також соматомедин-С, забезпечує практично всі фізіологічні ефекти СТГ. ІПФР здійснюють ендокринну, аутокринну і паракринну регуляцію процесів зростання, розвитку і диференціювання клітин і тканин організму. Також, як і СТГ, обоє ІПФР діють на гіпоталамус і аденогіпофіз за принципом зворотного зв'язку, контролюючи синтез соматоліберину і соматостатину і секрецію СТГ. Рівень ІПФР-1 у крові залежить від дії на печінку не лише СТГ, але й статевих стероїдів і тиреоїдних гормонів, глюкокортикоїдів, інсуліну [124].

Ми виявили, що середнє значення ІПФР-1 у сироватці крові жінок груп 3 і 4 було достовірне вище за таке у жінок групи контролю: у групі 3 в 2,1 разу, в групі 4 в 2,8 рази ($p < 0,05$). У групах 1 і 2 достовірних відмінностей даного показника з контролем не виявлено (табл. 5.10). При визначенні ІПФР-2 достовірних відмінностей не виявлено.

Таблиця 5.10

**Показники деяких факторів росту в сироватці крові жінок
досліджуваних груп (M±m)**

Показник	Групи				
	1, n=100	2, n=100	3, n=700	4, n=100	контроль, n=100
ТФРβ1 (пг/мл)	38524,2± 544,6	3440,5± 44,1	61553,3± 247,5*	75252,7± 24,3*	2915,8± 212,5
ТФРβ2 (нг/мл)	1576,4± 122,2	1428,7± 204,5	1769,4± 124,3*	1806,5± 223,7*	1377,3± 114,9
ІПФР-1 (нг/мл)	152,2± 15,2	135,5± 9,9	260,7± 5,9*	342,4± 13,3*	121,9± 2,2
ІПФР-2 (нг/мл)	403,1± 22,6	387,5± 21,4	453,7± 19,4	449,4± 25,2	394,8± 4,6

Примітка. Відмінність з показниками контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

ТФР β, який, згідно даним літератури, є стимулятором апоптозу і інгібітором зростання епітеліальних клітин МЗ [51], визначався в двох формах: ТФРβ1 і ТФРβ2. У нашому дослідженні доведено достовірне перевищення середнього показника ТФРβ1 у 3 і 4 групах по відношенню до показника контрольної групи (у 2,1 і 2,6 рази відповідно, $p < 0,05$), тоді як в групах 1 і 2 достовірних відмінностей ТФРβ1 з контролем не виявлено. Для ТФРβ2 доведена його достовірна відмінність з контролем для груп 3 і 4 (у 1,3 разу). Достовірних відмінностей між групами 1, 2 і контрольною групою ми не виявили.

Отже, в нашому дослідженні при визначенні деяких чинників зростання найбільш інформативним у пацієток груп 3 і 4 було підвищення, в першу чергу, показника ТФРβ1, а також ІПФР-1. При мастодинії

і галактореї (групи 1 і 2) достовірного підвищення чинників зростання не виявлено.

Отримані дані у відношенні ІПФР-1 збігаються з результатами інших досліджень, дані по збільшенню показника ТФРβ1 у пацієток з ДЗМЗ отримані вперше. У відношенні ІПФР-2 і ТФРβ2 результати суперечливі.

Надалі, нами вивчений взаємозв'язок рівнів ТФРβ1 і ІПФР-1 з маркерами апоптозу і проліферації в тканині МЗ. При розробці діагностичних алгоритмів нами запропоновано визначення рівнів ТФРβ1 і ІПФР-1 як найбільш інформативних показників, що відображають проліферативні процеси у пацієток груп 3 і 4 (з дифузною ДМЗ, і з кістозною формою ДМЗ з епітеліальною проліферацією). Для пацієток з мастодинією і галактореєю визначення рівня чинників зростання вважаємо недоцільним, оскільки не було виявлено достовірних відмінностей даних показників із здоровими жінками при цих нозологічних формах ДЗМЗ.

Отже, в нашому дослідженні при визначенні деяких чинників зростання найбільш інформативним у пацієток груп 3 і 4 було підвищення, в першу чергу, показника ТФРβ1, а також ІПФР-1. При мастодинії і галактореї (групи 1 і 2) достовірного підвищення чинників зростання не виявлено. Отримані дані у відношенні ІПФР-1 збігаються з результатами інших досліджень, дані по збільшенню показника ТФРβ1 у пацієток з ДЗМЗ отримані вперше. У відношенні ІПФР-2 і ТФРβ2 результати суперечливі.

Надалі, нами вивчений взаємозв'язок рівнів ТФРβ1 і ІПФР-1 з маркерами апоптозу і проліферації в тканині МЗ. При розробці діагностичних алгоритмів нами запропоновано визначення рівнів ТФРβ1 і ІПФР-1 як найбільш інформативних показників, що відображають проліферативні процеси у пацієток груп 3 і 4 (з дифузною ДМЗ, і з кістозною формою ДМЗ з епітеліальною проліферацією). Для пацієток з мастоди-

нією і галактореєю визначення рівня чинників зростання вважаємо недоцільним, оскільки не було виявлено достовірних відмінностей даних показників із здоровими жінками при цих нозологічних формах ДЗМЗ.

Висновки до розділу 5

Результати проведених досліджень свідчать про істотний негативний патогенетичний вплив патології ЩЗ, у тому числі латентний, на розвиток дисгормональних порушень у пацієток із ДЗМЗ. В першу чергу, в патогенезі даних порушень має значення йодний дефіцит, АІТ і латентний гіпотиреоз, що розвивається в частини пацієток на цьому фоні. Враховуючи, настільки високими є показники патології ЩЗ у пацієток із ДЗМЗ – 72,0%, вважаємо обґрунтованими і доцільними проведення обстеження стану і функції ЩЗ як скринінг для цієї категорії пацієток.

При розробці діагностичних алгоритмів для визначення індивідуального патогенетичного варіанту розвитку ДЗМЗ і, відповідно, подальшої тактики лікування, запропоновано визначення рівнів ПРЛ, Е і Пг в лютеїновій фазі 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. Також запропоновано визначення рівнів ТФРβ1 і ПФР-1 як найбільш інформативних показників, що відображають проліферативні процеси у пацієток з дифузною та кістозною формою дисплазії МЗ з епітеліальною проліферацією. Для пацієток з мастодинією і галактореєю визначення рівня чинників зростання вважаємо недоцільним, оскільки не було виявлено достовірних відмінностей даних показників із здоровими жінками при цих нозологічних формах ДЗМЗ.

Матеріали даного розділу були використані у наступних публікаціях:

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

2. 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.

3. 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.

4. Гладенко СЄ, Ковалишин ОА. Імунологічні порушення у пацієнток 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

5. 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.

6. 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.

РОЗДІЛ 6

РЕЦЕПТОРНИЙ СТАТУС І ПОКАЗНИКИ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ І ПРОЛІФЕРАЦІЇ В ТКАНИНІ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

6.1 Результати визначення рівня експресії рецепторів до гормонів

В частини пацієнток 3 і 4 груп за наявності клінічних показань до виконання біопсії або до оперативного лікування була можливість здобуття матеріалу для ІГХ і ІЦХ дослідження. Матеріал отримували в разі виконання тонкогілкової біопсії кіст для ІЦХ дослідження, при виконанні трепан-біопсії або узятті гістологічного матеріалу при оперативному лікуванні з приводу вузлової дисплазії або фіброаденоми на фоні ДМЗ отримували матеріал для ІГХ дослідження. Матеріал для порівняння був отриманий у 24 пацієнток під час посічення доброякісної пухлини фіброаденоми, з їх згоди, з сусідніх здорових часточок МЗ, підтверджених гістологічно як «нормальна тканина МЗ».

Гістологічно тканина МЗ при дисплазії описувалася як ділянки зі збільшенням кількості і просвіту проток, аж до «кістозного розширення проток», а також збільшенням кількості правильно сформованих залоз у поєднанні з кістами і мікрокістами (до 1 см в діаметрі), інколи кісти малися в своєму розпорядженні групами, мали щільну потовщену капсулу. Також в паренхімі МЗ описувалися вогнища фіброзу з надлишковим розвитком сполучної тканини. В окремих ділянках, де реструвалися розширені протоки у великій кількості і скупчення рідини в них, спостерігалася деформація, або «здавлення» часточок. При проліферативній формі мало місце збільшення кількості альвеол і дрібних проток, альвеоларні бульбашки в межах часточки розташовувалися щільно, в окремих випадках просвіт альвеол заповнений клітинними елементами. Проліферація прострумового епітелію інколи призводила до формування сосочкоподібних епітеліальних структур. Кісти частіше вистилають атрофічним, або з ознаками апокринної метаплазії, епітелієм. В деяких випадках при

проліферативній формі епітелій вистилання кіст також формував проліферати аж до сосочкоподібних епітеліальних структур. Як вже говорилося вище при описі критеріїв виключення, у випадках виявлення змін атипій епітелію пацієнтки були виключені з даного дослідження.

ІГХ методом в залозах визначали експресію PRL-R, AR, крім того, в залозах і стромі визначали ER- α , PR. Також в тканині МЗ визначали експресію деяких маркерів апоптозу і проліферації. Визначали як відсоток позитивних клітин (LI – label index, або індекс фарбування), так і інтенсивність фарбування, або оптичну щільність (SI) при ІГХ дослідженні. SI визначали в умовних балах, де 0 балів – пофарбування практично відсутн, 1 бал – слабке, 2 бали – помірне, 3 бали відповідають інтенсивному фарбуванню [51].

Показник позитивної експресії PRL-R в тканині МЗ жінок з дисплазією був достовірно вище порівняно з контролем: у групі 3 позитивна експресія мала місце, в середньому, в $36,2 \pm 2,0\%$ клітин, в групі 4 в $39,8 \pm 2,3\%$ клітин, відмінність з показником контрольної групи ($20,6 \pm 2,2\%$) достовірно для обох груп ($p < 0,05$). Інтенсивність фарбування в групі 3 переважала помірно інтенсивна і інтенсивна, як і в групі 4, в контролі ж – слабка і помірна.

Відмінності контролю і груп пацієток з ДМЗ відносно показника «Інтенсивність фарбування 3 бали» достовірні ($p < 0,05$). Дані представлені в таблицях 6.1 і 6.2.

Таблиця 6.1

Показники експресії рецепторів до пролактину і рецепторів до андрогенів в тканині МЗ жінок груп 3 і 4 (LI –% позитивних клітин, M \pm m)

Показники	Групи		
	3, n=70	4, n=54	контроль, n=24
PRL-R	$36,2 \pm 2,0^*$	$39,8 \pm 2,3^*$	$20,6 \pm 2,2$
AR	$35,8 \pm 1,8$	$35,6 \pm 2,0$	$35,4 \pm 3,4$

Примітка. Відмінність з показником контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Таблиця 6.2

**Показники інтенсивності ІГХ фарбування PRL-R, AR, ER- α і PR
в тканині МЗ пацієнток досліджуваних груп (n, %)**

Показник	SI, бали	Групи					
		3, n=70		4, n=54		контроль, n=24	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
PRL-R	відсутня – 0	2	2,9	2	3,7	6	25,0
	слабка – 1 бал	8	11,4	8	14,8	8	33,3
	помірна – 2 бали	32	45,7	16	26,6	10	41,7
	інтенсивна – 3 бали	28	40,0*	28	51,9*	0	0
AR	відсутня – 0 бал	0	0	0	0	0	0
	слабка – 1 бал	4	5,7	14	25,9	8	33,3
	помірна – 2 бали	6	51,4	20	37,0	8	33,3
	інтенсивна – 3 бали	0	42,9	20	37,4	8	33,3
ER- α в злозах	відсутня – 0 бал	0	0	0	0	2	8,3
	слабка – 1 бал	10	14,3	4	7,4	4	16,7
	помірна – 2 бали	28	40,0	24	44,4	10	41,7
	інтенсивна – 3 бали	32	45,7	26	48,2	8	33,3
ER- α в стромі	відсутня – 0 бал	6	8,6	4	7,4	4	16,7
	слабка – 1 бал	64	91,4	46	85,2	20	83,3
	помірна – 2 бали	0	0	4	7,4	0	0
	інтенсивна – 3 бали	0	0	0	0	0	0
PR в залозах	відсутня – 0 бал	2	2,9	2	3,7	2	8,3
	слабка – 1 бал	8	11,4	6	11,1	2	8,3
	помірна – 2 бали	30	42,9	22	40,7	10	41,7
	інтенсивна – 3 бали	30	42,9	24	44,4	10	41,7

Продовження табл. 6.2

Показник	SI, бали	Групи					
		3, n=70		4, n=54		контроль, n=24	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
PR в стромі	відсутня – 0 бал	4	5,7	4	7,4	2	8,3
	слабка – 1 бал	66	94,3	50	92,6	22	91,7
	помірна – 2 бали	0	0	0	0	0	0
	інтенсивна – 3 бали	0	0	0	0	0	0

Примітка. Відмінність з показником контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Отримані результати можуть свідчити про підвищену чутливість тканини МЗ до дії ПРЛ у пацієток з дисплазією порівняно із здоровими жінками. Ми не виявили статистично достовірних відмінностей відносно показників експресії і інтенсивності фарбування AR у пацієток із ДМЗ порівняно із здоровими жінками.

Ми також визначали експресію ER- α у тканині МЗ, дані представлені в таблиці 6.3. Як і при визначенні експресії рецепторів до ПРЛ, позитивна експресія ER- α була більш ніж в третині клітин в залозах в групах 3 і 4, в контролі – достовірно менше, менш ніж в чверті (23,5%, $p < 0,05$).

Таблиця 6.3

Показники експресії рецепторів стероїдних гормонів в тканині МЗ жінок досліджуваних груп (LІ – відсоток позитивних клітин, $M \pm m$)

Показник	Групи		
	3, n=70	4, n=54	контроль, n=24
ER- α в залозах	34,8 \pm 1,9*	35,7 \pm 2,0*	23,5 \pm 1,8
ER- α в стромі	5,0 \pm 1,2	6,3 \pm 1,7	6,4 \pm 0,6
PR в залозах	38,0 \pm 1,9*	34,0 \pm 2,4*	24,3 \pm 2,1
PR в стромі	8,1 \pm 0,9	7,1 \pm 0,7	6,7 \pm 0,7

Примітка. Відмінність з показником контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

У стромі МЗ рівень експресії ER- α був значно нижче у всіх групах, достовірних відмінностей з контролем не виявлено. При цьому, в залозах переважало інтенсивне і помірне фарбування, тоді як в стромі, навпаки, у всіх групах в більшості клітин інтенсивність фарбування охарактеризована як слабка.

Експресія PR в залозах МЗ була більш ніж в $38,0 \pm 1,9\%$ клітин в групі 3 і в $34,0 \pm 2,4\%$ клітин в групі 4, в контролі – достовірно менше, $24,3 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$). У стромі МЗ рівень експресії PR, як і ER- α , був значно нижче у всіх групах, чим в залозах, але достовірних відмінностей з контролем не виявлено. По інтенсивності фарбування для PR отримані схожі дані з ER- α : у залозах переважало інтенсивне і помірне фарбування, тоді як в стромі, навпаки, в більшості клітин інтенсивність фарбування охарактеризована як слабка.

Отже, в проведеному дослідженні при різних формах дисплазії МЗ мало місце достовірне порівняно з контролем підвищення експресії PRL-R, ER- α і PR в залозах МЗ. Отримані результати можуть свідчити про підвищену чутливість залозистих клітин МЗ до дії ПРЛ, E і PR у пацієнток із дисплазією порівняно із здоровими жінками.

Достовірних відмінностей з контролем відносно експресії ER- α і PR в стромі МЗ не виявлено, дані показники були низькими у всіх групах. Крім того, в нашому дослідженні не виявлено достовірних відмінностей з контролем відносно експресії AR в залозах МЗ.

6.2 Показники маркерів апоптозу і проліферації

Як видно з таблиці 6.4, в групах 3 і 4 достовірно вище LI позитивної експресії маркерів апоптозу bcl-2 і патологічного апоптозу p53 порівняно з контролем. Показники експресії bcl-2 у пацієнток з дисплазією вище за таких в контролі практично в два рази. Відмінності показників p53 ще більш виражені: у групі 3 вище, ніж в контрольній, практично в 11 разів, а в групі 4 – в 17,4 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 6.4

Показники експресії деяких маркерів апоптозу і проліферації в залозистій тканині МЗ (LІ – відсоток позитивних клітин, М±m)

Показники	Групи		
	3, n=70	4, n=54	контроль, n=24
bcl-2	39,2±3,0*	42,4±3,4*	20,1±2,0
p53	22,2±2,2*	33,1±3,4*	1,9±0,2
Ki-67	10,5±1,0	14,9±1,5*	8,2±0,8

Примітка. Відмінність з показником контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

При визначенні bcl-2 в групі 3 переважала слабка інтенсивність фарбування, в групі 4 – помірна (табл. 6.5). У контролі відмічений рівномірний розподіл даного показника.

Таблиця 6.5

Показники інтенсивності ІГХ фарбування маркерів апоптозу і проліферації в тканині МЗ (n, %)

Показник	SI, бали	Групи					
		3, n=70		4, n=54		контроль, n=24	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
bcl-2	відсутня – 0	3	4,3	8	14,8	0	0
	слабка – 1 бал	30	42,9	4	7,4	8	33,3
	помірна – 2 бали	22	31,4	26	48,2	8	33,3
	інтенсивна – 3 бали	15	21,4	16	29,6	8	33,3
p53	відсутня – 0 бал	12	17,1*	8	14,8*	16	66,7
	слабка – 1 бал	40	57,2	24	44,5	8	33,3
	помірна – 2 бали	14	20,0*	16	29,6*	0	0
	інтенсивна – 3 бали	4	5,7	6	11,1	0	0

Продовження табл. 6.5

Показник	SI, бали	Групи					
		3, n=70		4, n=54		контроль, n=24	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кі-67	відсутня – 0 бал	4	5,7*	2	3,7*	10	41,7
	слабка – 1 бал	34	48,6	14	25,9	14	58,3
	помірна – 2 бали	30	42,9*	30	55,6*	0	0
	інтенсивна – 3 бали	2	2,9	8	14,8*	0	0

Примітка. Відмінність з показником контрольної групи достовірна, $p < 0,05$.

Частка препаратів, що продемонстрували помірну (2 бали) інтенсивність ІГХ для маркера патологічного апоптозу p53 в групах 3 і 4 достовірно більше, ніж в контролі ($p < 0,05$). В той же час, в контролі достовірно більше частка препаратів, що не дали фарбування по даному маркеру (0 балів, $p < 0,05$).

Середній ІІ для маркера проліферації Кі-67 в групі 4 достовірно вище за таке в контролі в 1,8 рази ($14,9 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$). У групі 3 даний показник склав $10,5 \pm 1,0\%$, достовірних відмінностей від показника контрольної групи не виявлено.

Отримані результати збігаються з даними інших досліджень цього маркера проліферації при ДЗМЗ [51, 105]. Інтенсивність фарбування в групі 3 приблизно в половині випадків охарактеризована як 1 бал (слабка), і в 42,9% як 2 бали (помірна), в поодиноких випадках 0 і 3 бали. У групі 4 доля препаратів з помірною інтенсивністю фарбування вища – 57,1%, і в 14,3% висока, є достовірна відмінність з контролем ($p < 0,05$). У контролі в більшості препаратів фарбування відсутнє або слабке.

Отже, як для дифузної, так і для кістозно-проліферативної форм дисплазії МЗ характерне збільшення активності апоптозу, визначуваної за

допомогою маркера bcl-2. Більш виражене підвищення активності маркера апоптозу p53 і маркера проліферації Ki-67 були характерні для кістозно-проліферативної форми дисплазії і розцінені нами як несприятлива ознака, що свідчить про виражені проліферативні процеси і одночасну активацію і порушення процесів апоптозу в епітелії МЗ.

У групі 4 при ТАБ кіст в 72 випадках після центрифугування мало достатньо клітинного матеріалу для виконання ІЦХ дослідження. Результати представлені в таблиці 6.6.

Таблиця 6.6

Показники експресії рецепторів стероїдних гормонів і маркерів апоптозу і проліферації в кістах МЗ жінок 4 групи (LI –% позитивних клітин, M±m)

Група, N/n	Показники				
	ER-α	PR	AR	p53	Ki-67
4, n=89/72	32,7±,5	26,8±2,4	41,1±3,2	13,6±1,9	17,4±1,5

В епітеліальних клітинах вистилання кісти визначали експресію ER-α, PR, AR, p53, Ki-67. Для всіх рецепторів рівень експресії 1-30% розцінювався як слабо-позитивна реакція, 31-60% – помірно-позитивна, 61-100% – виражено-позитивна реакція.

Для Ki-67 рівень експресії ≤ 14% розцінювався як низька проліферативна активність, ≥ 15% як висока проліферативна активність.

Для p53 рівень експресії ≤ 10% розцінювався як негативна реакція, > 10% як позитивна реакція.

Враховуючи, що в літературі відсутні критерії даних показників для доброякісних процесів МЗ, ми використовували стандартні для ІЦХ дослідження при РМЗ критерії. Слід зазначити, що в доступній літературі практично відсутні дані ІЦХ досліджень для доброякісних процесів в МЗ,

тому використовувалися стандартні для РМЗ критерії. У 8 пацієток (11,1%) експресія ER- α при ІЦХ дослідженні відсутня, біля 30 (31,7%) опинилася низькою, в 26 (36,1%) – помірною, і у 8 пацієток (11,1%) – високою.

Експресія PR була відсутня у 12 пацієток (16,7%), у 32 (44,4%) виявилася низькою, в 26 (36,1%) – помірною, а у 2 пацієток (2,8%) – високою. Експресія AR була відсутня у 10 пацієток (13,9%), у 6 (8,3%) виявилася низькою, в 30 (41,7%) – помірною, і у 26 пацієток (36,2%) – високою. Відносно експресії маркера клітинної проліферації Ki-67 отримані наступні дані: відсутність у 6 пацієток (8,3%), в 30 (41,7%) низька проліферативна активність, в 36 (50,0%) – висока. Для p53, експресія якого є несприятливою ознакою порушення процесів апоптозу, отримані такі дані: відсутність у 34 пацієток (47,4%) і позитивна реакція в 38 (52,6%).

Середні показники експресії AR, ER- α і PR в епітелії вистилання кісти при проведенні нами ІЦХ дослідження виявилися приблизно такими ж, як і при ІГХ дослідженні в залозах. Середній LI для Ki-67 при цих двох видах дослідження також порівнянний, а ось рівень p53 при ІЦХ дослідженні виявився дещо нижче.

Отже, проведення ІЦХ дослідження матеріалу біопсії кіст може бути важливим маркером не лише проліферативної активності епітелію, але і його чутливості до гормональної дії.

Проте, для висновків про можливість зіставлення ІГХ і ІЦХ методів потрібні більш широкомасштабні дослідження. У нашому дослідженні таке завдання не ставилося ІЦХ дослідження проводилося виключно з діагностичною метою для визначення морфологічного варіанту дисплазії, пошуку можливих кореляційних взаємозв'язків, і, в подальшому, оцінки ефективності терапії (критерій – зниження проліферативної активності).

Висновки до розділу 6

У проведеному дослідженні мало місце достовірне, порівняно з контролем, підвищення експресії PRL-R, ER- α і PR в МЗ при різних формах

дисплазії молочних залоз. Отримані результати можуть свідчити про підвищену чутливість залозистих клітин МЗ до дії ПРЛ, Е і РР у пацієток із дисплазією порівняно зі здоровими жінками. При імуно- і цитохімічному дослідженні рівня маркерів апоптозу і проліферації в групах пацієток з дифузною і кістозною мастопатією з епітеліальною проліферацією виявлено істотні відмінності, порівняно зі здоровими жінками, які характеризують одночасне посилення як процесів проліферації, так і процесів апоптозу при дисплазії МЗ, особливо при її кістозно-проліферативній формі, що може бути важливим маркером не лише проліферативної активності епітелію, але і його чутливості до гормональної дії та оцінки ефективності терапії.

Матеріали даного розділу були використані у наступних публікаціях:

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

2. 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.

3. 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.

4. 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.

РОЗДІЛ 7

ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ДИЗГОРМОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

В результаті даного дослідження нами підтверджена наявність тісного взаємозв'язку між станом МЗ і РЗ і анамнезом як при ретроспективному, так і в проспективному дослідженні у пацієток з ДЗМЗ встановлена достовірно велика частота цілого ряду таких порушень РЗ, як ГЗ, РВ в анамнезі тощо, в порівнянні зі здоровими жінками. Доведена необхідність профілактичних заходів і доцільність проведення скринінгового обстеження ЩЗ для даної категорії пацієток.

Як викладено в попередніх розділах даної роботи, з метою пошуку інформативних доступних маркерів, що відображають патогенетичний варіант розвитку ДЗМЗ на тлі порушень РЗ, був проведений аналіз ряду клініко-лабораторних і морфологічних показників. Продемонстровано, що як порушення стану МЗ, так і зміна ряду характеристик МФ можуть служити ранніми маркерами комплексних дизгормональних порушень, незалежно від первинної маніфестації. Також, встановлений достовірний взаємозв'язок розвитку дисгормональних захворювань МЗ і репродуктивної сфери з наявністю як АГЕ, так і ОГЕ, у тому числі НЛФ, і виділені додаткові лабораторні маркери – рівень Е і Пг в сироватці крові у ФФ і ЛФ циклу, а також додатковий лабораторний маркер – ЕПК. Крім того, доведена роль ГПРЛ, рівень ПРЛ також виділені як маркер ризику розвитку ДЗМЗ і ГЗ.

Окрім цього, доведено підвищення проліферативної активності при рівні ПРЛ в діапазоні 16-30 нг/мл. При вивченні чинників зростання найбільш переконливий прямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили доведений для маркера проліферації Ki-67 і рівня ТФР- β 1 у сироватці крові, а також для ППФР-1. Морфологічні і ІГХ дослідження

стероїдних рецепторів в тканині МЗ і деяких маркерів апоптозу і проліферації підтвердили взаємозв'язок вказаних маркерів з несприятливими морфологічними змінами в епітелії МЗ при ДЗМЗ.

На підставі отриманих в попередній частині дослідження даних для виконання поставленої мети створення комплексної системи надання медичної допомоги жінкам з ДЗМЗ і порушеннями РЗ на підставі виявлених патогенетичних механізмів для зниження частоти даних порушень і ризику їх розвитку була розроблена і упроваджена патогенетично обґрунтована система організаційних, діагностичних, лікувально-профілактичних заходів для пацієнток репродуктивного віку з ДЗМЗ на тлі порушень РЗ.

Нами були розроблені конкретні алгоритми, в основу яких покладені принципи диференційованої тактики в залежності не лише від нозологічної форми ДЗМЗ, але і індивідуальний підхід з врахуванням патогенетичного варіанту ДЗМЗ, ряду клінічних і лабораторних показників.

Дана система передбачає чіткий алгоритм взаємодії з онкологічною службою з метою своєчасної діагностики і лікування при підозрінні на пухлину.

Організаційні заходи

1. В установах III рівня надання акушерсько-гінекологічної допомоги доцільним є створення мамологічної служби з метою організації якісного обстеження пацієнток з ДЗМЗ і групами ризику. Обстеження пацієнток проводить лікар акушер-гінеколог, що пройшов додаткове навчання (тематичне удосконалення / заходи безперервного професійного розвитку (БПР)) по мамології (онкології), гінекологічній ендокринології і ультразвуковій діагностиці. У таких установах необхідно забезпечити можливість виконання якісного УЗД органів малого таза, МЗ і ЩЗ, цитологічного дослідження, а також рентгенмамографії.

2. На кафедрах післядипломного навчання лікарів акушерів-гінекологів необхідне введення циклів тематичного удосконалення на тему «Захворювання молочних залоз в практиці акушера-гінеколога», а також майстер-класів та фахових семінарів на тему «Рак і дизгормональні захворювання молочних залоз» в програми навчання лікарів-інтернів за фахом «Акушерство і гінекологія».

3. В установах II рівня необхідна організація прийому акушера-гінеколога-мамолога після проходження таким необхідної підготовки (тематичного удосконалення / заходи БПР) з метою забезпечення активного скринінгу і диспансерного спостереження пацієток з ДЗМЗ.

Виявлення ДЗМЗ повинне проводитися активно, необхідне проведення скринінгу захворювань МЗ всім гінекологічним пацієткам, а також жінкам груп ризику, враховуючи, що, як показано в попередніх розділах, відсутність скарг не еквівалентна відсутності патологічного процесу.

Диспансерне спостереження (ДС) пацієток з ДЗМЗ здійснюється лікарем акушером-гінекологом, що пройшов додаткове навчання (тематичне удосконалення / заходи БПР) по мамології (онкології), гінекологічній ендокринології і ультразвуковій діагностиці при тісній взаємодії з онкологом. Надання лікувально-профілактичній допомозі пацієткам з ДЗМЗ здійснюється у декілька етапів.

I етап. Після обстеження МЗ відповідно до протоколу і встановлення остаточного діагнозу проводиться додаткове обстеження залежно від нозологічної форми ДЗМЗ (табл. 7.1). Проводиться гінекологічне обстеження, включаючи стандартне, детальну оцінку МФ, кольпоскопію, УЗД органів малого таза і оцінку мікробіоценозу піхви, скринінг стану і функції ЩЗ, визначається ряд лабораторних маркерів (ПРЛ, Е, Пг, розрахунок ЕПК в ЛФ циклу, співвідношення Пг на 5-7 і 20-22 день МЦ. Пацієткам з дисплазією (як дифузною, так і кістозно-проліферативною), додатково виконується визначення ТФР- β 1 і ППФР-1.

Таблиця 7.1

**Обстеження пацієнок репродуктивного віку з ДЗМЗ
залежно від нозологічного варіанту**

Діагностичні заходи	Нозологічний варіант ДЗМЗ			
	Мастодинія	Галакторея	Дифузна дисплазія	Кістозна дисплазія з епітеліальною проліферацією
Загальний огляд, збір анамнезу, оцінка ІМТ	+	+	+	+
Гінекологічне обстеження, в т.ч.: - стандартне - оцінка МФ - кольпоскопія - УЗД органів малого таза - оцінка мікробіоценозу піхви	+	+	+	+
УЗД ЩЗ	+	+	+	+
Аналіз крові на ТТГ, визначення рівня йоду в сечі	+	+	+	+
Аналіз крові на ПРЛ	+	+	+	+
Аналіз крові на Е, Пг, розрахунок ЕПК, співвідношення Пг на 5-7 і 20-22 день МЦ	+	+	+	+
Визначення ТФР- β 1	-	-	+	+
Визначення ІПФР-1	-	-	+	+
Консультація ендокринолога та інших спеціалістів за показаннями	+	+	+	+

Лабораторні показники оцінювалися відповідно до референтних значень норми у відповідних інструкціях, ОГЕ констатовано за наявності ознак НЛФ і рівнів ЕПК в ЛФ 0,013 і вище. Латентна ГРПЛ реєструвалася при рівні ПРЛ 16 нг/мл і менше верхньої межі норми відповідно інструкції. Такий алгоритм обстеження дозволив значно підвищити ранню діагностику ряду ГЗ (ендометріоз, міома матки, поліпи і гіперплазія ендометрія), НМЦ, у тому числі АМК. Крім того, оцінено ІМТ, спосіб життя пацієнтки, шкідливі звички (куріння), які також є чинниками ризику розвитку ДЗМЗ і порушень РЗ.

На підставі даних обстеження визначається індивідуальний патогенетичний варіант ДЗМЗ і складається план лікування гормональних порушень, виявлених порушень репродуктивного здоров'я (відповідно до діючих протоколів згідно нозології) і супутньої соматичної патології (консультації суміжних фахівців), а також медикаментозна терапія ДЗМЗ залежно від нозології та індивідуального патогенетичного варіанту (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

**Медикаментозна терапія пацієнток репродуктивного віку
з ДЗМЗ в залежності від нозологічного варіанту**

Лінія терапії	ГРПЛ	Латентна ГРПЛ	АГЕ	ВГЕ (включаючи НЛФ)	Підвищення ТФР-β1, ПФР-1
Мастодинія					
Перша лінія терапії	препарати дофамінергічної дії (каберголін або бромкріптин), підбір дози індивідуально під контролем рівня ПРЛ-1 раз на 4 тижні	фітопрепарати з дофамінергічною дією (містять екстракт прутняка)	мікронізований Пг або дідрогестерон з 5-го по 25-й день МЦ	мікронізований Пг або дідрогестерон в ЛФ циклу	

Продовження табл. 7.2

Лінія терапії	ГПРЛ	Латентна ГПРЛ	АГЕ	ВГЕ (включаючи НЛФ)	Підвищення ТФР-β1, ПФР-1
Друга лінія терапії	<ul style="list-style-type: none"> - трансдермальний гель з Пг - циклічна вітаміно-терапія; - протеолітичні ферменти - нестероїдні протизапальні засоби 	<ul style="list-style-type: none"> - трансдермальний гель з Пг - бромікріптин 1 табл. в день або каберголін 1 табл. в тиж. - циклічна вітаміно-терапія - протеолітичні ферменти - нестероїдні протизапальні засоби 	<ul style="list-style-type: none"> - трансдермальний гель з Пг - циклічна вітаміно-терапія - протеолітичні ферменти - нестероїдні протизапальні засоби 	<ul style="list-style-type: none"> - трансдермальний гель з Пг - мікронізований Пг або дідрогестерон з 5-го по 25-й день МЦ - циклічна вітаміно-терапія - протеолітичні ферменти - нестероїдні протизапальні засоби 	
Галакторея					
Перша лінія терапії	препарати дофамінергічної дії (каберголін або бромікріптин), підбір дози індивідуально під контролем рівня ПРЛ 1 раз на 4 тижні	фітопрепарати з дофамінергічною дією (містять екстракт прутняка)	мікронізований Пг або дідрогестерон з 5-го по 25-й день МЦ в поєднанні з фітопрепаратами дофамінергічної дії	мікронізований Пг або дідрогестерон в ЛФ циклу в поєднанні з фітопрепаратами дофамінергічної дії	
Друга лінія терапії	<ul style="list-style-type: none"> - трансдермальний гель з Пг - циклічна вітаміно-терапія - мікронізований Пг або дідрогестерон в ЛФ циклу 	<ul style="list-style-type: none"> - трансдермальний гель з Пг - бромікріптин 1 табл. в день або каберголін 1 табл. на тиж. - циклічна вітаміно-терапія 	<ul style="list-style-type: none"> - трансдермальний гель з Пг - циклічна вітаміно-терапія - антиестрогени в поєднанні з препаратми Пг 	<ul style="list-style-type: none"> - трансдермальний гель з Пг - мікронізований Пг або дідрогестерон з 5-го по 25-й день МЦ 	

Продовження табл. 7.2

Лінія терапії	ГПРЛ	Латентна ГПРЛ	АГЕ	ВГЕ (включаючи НЛФ)	Підвищення ТФР-β1, ІПФР-1
	- фітопрепарати з дофамінергічною дією (містять екстракт прутняка)	- мікронізований Пг або дідрогестерон в ЛФ циклу - фітопрепарати з дофамінергічною дією (містять екстракт прутняка)			
Дифузна дисплазія					
Перша лінія терапії	препарати дофамінергічної дії (каберголін або бромкріптин), підбір дози індивідуально під контролем рівня ПРЛ 1 раз в 4 тижні в поєднанні з трансдермальним гелем з Пг	фітопрепарати з дофамінергічною дією (містять екстракт прутняка) в поєднанні з трансдермальним гелем з Пг	мікронізований Пг або дідрогестерон з 5-го по 25й день МЦ в поєднанні з фітопрепаратами дофамінергічної дії	мікронізований Пг або дідрогестерон в ЛФ циклу в поєднанні з фітопрепаратами дофамінергічної дії	- бромкріптин 1 табл. в день або каберголін 1 табл. в тиж. - фітопрепарати з дофамінергічною дією (містять екстракт прутняка) в поєднанні з трансдермальним гелем з Пг - мікронізований Пг або дідрогестерон з 5-го по 25-й день МЦ
Друга лінія терапії	- циклічна вітамінотерапія - мікронізований Пг або дідрогестерон в ЛФ циклу - фітопрепарати з дофамінергічною дією (містять екстракт прутняка)	- бромікріптин 1 табл. в день або каберголін 1 табл. в тиж. - циклічна вітамінотерапія - мікронізований Пг або дідрогестерон в ЛФ циклу	- трансдермальний гель з Пг - циклічна вітамінотерапія - антиестрогени (тореміфон 20 мг в день з 5-го по 25-й день МЦ) в поєднанні з препаратами Пг	- трансдермальний гель з Пг - мікронізований Пг або дідрогестерон з 5-го по 25-й день МЦ	агоністи гонадотропін-релізінг гормону 3-6 міс. з подальшою підтримуючою терапією

Продовження табл. 7.2

Лінія терапії	ГПРЛ	Латентна ГПРЛ	АГЕ	ВГЕ (включаючи НЛФ)	Підвищення ТФР-β1, ІПФР-1
			(контроль стану ендометрія (УЗД вагінальним датчиком) 1 раз в 3 міс.		
При не-ефективності #	агоністи гонадотропін-релізіну гормону 3-6 місяців з подальшою підтримуючою терапією				оперативне лікування в умовах спеціалізованого відділення
При не-ефективності ##	оперативне лікування в умовах спеціалізованого відділення				
Кістозна мастопатія з проліферацією епітелію					
Перша лінія терапії	препарати дофамінергічної дії (каберголін або бромкріптин), підбір дози індивідуально під контролем рівня ПРЛ 1 раз в 4 тижні в поєднанні з трансдермальним гелем з Пг	- бромкріптин 1 табл. в день або каберголін 1 табл. в тиж. - мікронізований Пг або дідрогестерон в ЛФ циклу - фітопрепарати з дофамінергічною дією (містять екстракт прутняка)	- мікронізований Пг або дідрогестерон з 5-го по 25-й день МЦ в поєднанні з фітопрепаратами дофамінергічної дії - трансдермальний гель з Пг	- мікронізований Пг або дідрогестерон в ЛФ циклу в поєднанні з фітопрепаратами дофамінергічної дії - трансдермальний гель з Пг	- бромкріптин 1 табл. в день або каберголін 1 табл. в тиж. - фітопрепарати з дофамінергічною дією (містять екстракт прутняка) в поєднанні з трансдермальним гелем з Пг - мікронізований Пг або дідрогестерон з 5-го по 25-й день МЦ
Друга лінія терапії	- мікронізований Пг або дідрогестерон в ЛФ циклу або з 5-го по 25-й день МЦ		антиестрогени (тореміфон 20 мг в день з 5-го по 25-й день МЦ) в поєднанні з препаратами Пг	мікронізований Пг або дідрогестерон з 5-го по 25-й день МЦ	агоністи гонадотропін-релізіну гормону 3-6 міс. з подальшою підтримуючою терапією 1 лінії

Продовження табл. 7.2

Лінія терапії	ГПРЛ	Латентна ГПРЛ	АГЕ	ВГЕ (включаючи НЛФ)	Підвищення ТФР-β1, ІПФР-1
	- фітопрепарати з дофамінергічною дією (містять екстракт прутняка)				
При не-ефективності #	агоністи гонадотропін-релізінг гормону 3-6 місяців з подальшою підтримуючою терапією 1 або 2 лінії				оперативне лікування в умовах спеціалізованого відділення
При не-ефективності ##	оперативне лікування в умовах спеціалізованого відділення				

Примітки:

1. # – негативна динаміка або поява ознак формування вузлової дисплазії;
2. ## – формування вузлової дисплазії.

Як немедикаментозну профілактику рекомендовано відмову від куріння і модифікацію способу життя: поступове підвищення рухової активності при малорухливому способі життя (прогулянки, лікувальна фізкультура, танці, рухливі ігри, плавання), раціональне харчування, зниження ІМТ.

На II етапі проводиться оцінка ефективності вибраної тактики лікування шляхом контрольних динамічних обстежень. У випадку якщо лікування ефективно, терміни подальшого спостереження і кратність відвідин визначаються залежно від нозологічної форми ДЗМЗ (табл. 7.3). Критерії ефективності лікування: відсутність або зменшення скарг; відсутність або зменшення клінічних проявів (пальпаторні дані, виділення з сосків); зникнення або зменшення ультразвукових ознак (при дисплазії); відсутність проліферативних змін в цитологічних препаратах; нормалі-

зація менструального циклу; нормалізація лабораторних показників. При неефективності або недостатній ефективності лікування здійснюється перехід на другу лінію терапії або препарати другої лінії призначаються додатково до препаратів першої лінії, з подальшим динамічним спостереженням.

Таблиця 7.3

Диспансерне спостереження пацієнток репродуктивного віку з ДЗМЗ залежно від нозологічного варіанту

Заходи	Нозологічний варіант ДЗМЗ			
	Мастодинія	Галакторея	Дифузна дисплазія	Кістозна дисплазія з епітеліальною проліферацією
План лікування за результатами первинного обстеження	+	+	+	+
У випадку виявлення і лікування супутньої патології органів малого таза і/або ЩЗ (лікування в ендокринолога) терапія 1 лінії в перші 3 міс.	-	-	+	+
Оцінка ефективності	через 3 місяці			
Лікування ефективне	продовжити до 6 міс.		продовжити до 12 міс.	
Кратність відвідування під час лікування	-	-	1 раз на 6 міс.	індивідуально, але не рідше 1 рази в 3 міс.
Контрольний візит після закінчення лікування	через 3 міс.		індивідуально, але не пізніше ніж через 3 міс.	

Заходи	Нозологічний варіант ДЗМЗ			
	Мастодинія	Галакто- рея	Дифузна дисплазія	Кістозна дис- плазія з епі- теліальною проліферацією
Кратність по- дальших відві- дувань при ДС	1 раз на рік або при відно- вленні болю	2 рази на рік	2-3 рази на рік	індивідуально, але не рідше 4 разів на рік
Повторні курси лікування	при відновленні симптоматики		індивідуально, при стабілізації можливе динамічне спо- стереження	+
Умови припинення ДС	одужання			
Терміни конт- рольного огляду після одужання для вирішення питання щодо припинення ДС	через 3-6 міс.		через 6 міс.	двічі: через 6 і 12 міс.

Диспансерне спостереження за пацієнтками з ДЗМЗ і групами ризику відповідно до розроблених алгоритмів дозволяє своєчасно діагностувати гормональні порушення, у тому числі латентні, такі, що виявляються на первинних етапах в першу чергу саме симптоматикою з боку МЗ, у тому числі виявляти такі ГЗ, як ендометріоз, поліпи і гіперплазія ендометрія, на доклінічному етапі, за рахунок активного виявлення підвищити діагностику НМЦ, включаючи АМК. Підвищення якості діагностики і ранній початок патогенетично обґрунтованої терапії забезпечують поліпшення результатів лікування даних станів і реабілітації пацієнток, а також як первинну, так і вторинну профілактику дисгормональних процесів жіночої репродуктивної системи.

Для оцінки ефективності результатів впровадження розробленої системи диспансеризації і медичної реабілітації пацієнток з ДЗМЗ на тлі порушень репродуктивного здоров'я групи пацієнток шляхом випадкового розподілу були рандомізовані на підгрупи. У підгрупах А кожної групи проводили спостереження, обстеження і лікування відповідно до розроблених алгоритмів, в підгрупах В – відповідно до існуючих протоколів.

Як вже вказано вище, ми використовували показники яєчникових гормонів і їх співвідношення в ЛФ як один з маркерів, що відображають гормональний дисбаланс у пацієнток досліджуваних груп. Навпаки, нормалізація цих показників і відсутність відмінностей з даними групи контролю розцінювалися нами як сприятлива ознака.

Зміни показників яєчникових гормонів в ЛФ у пацієнток підгруп А і В у динаміці вживання схеми медикаментозної реабілітації представлена в таблиці 7.4.

Таблиця 7.4

Показники рівня яєчникових гормонів в сироватці крові жінок досліджуваних груп в другу фазу МЦ в динаміці спостереження через 6 місяців, рік і два роки (M±m)

Група, n	Період	Естрадіол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л	ЕПК
1А, n=50	6 міс.	127,0±7,0*	53,3±4,0	0,012±0,007
	12 міс.	122,2±6,7*	74,2±5,2*	0,011±0,005
	24 міс.	113,4±5,4*	54,7±4,2*	0,008±0,002
1В, n=50	6 міс.	150,1±8,2	45,2±2,3	0,016±0,005
	12 міс.	152,1±6,2	38,0±5,5	0,016±0,008
	24 міс.	144,3±6,7	40,1±4,3	0,016±0,005
2А, n=50	6 міс.	130,3±10,4	55,7±5,4	0,013±0,009
	12 міс.	131,4±9,5	60,1±5,5*	0,010±0,007
	24 міс.	130,0±8,5	57,7±4,5*	0,009±0,003

Продовження табл. 7.4

Група, n	Період	Естрадіол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л	ЕПК
2В, n=50	6 міс.	140,2±11,5	45,1±3,3	0,015±0,002
	12 міс.	139,8±9,9	42,8±4,3	0,015±0,009
	24 міс.	137,4±10,2	42,4±5,3	0,015±0,004
3А, n=350	6 міс.	125,3±7,1*	58,3±4,0*	0,011±0,005
	12 міс.	122,1±6,6*	78,1±5,9*	0,011±0,006
	24 міс.	100,8±5,6*	58,9±3,9*	0,008±0,001
3В, n=350	6 міс.	154,1±7,4	45,5±4,3	0,017±0,004
	12 міс.	153,0±8,0	35,7±8,3	0,016±0,007
	24 міс.	151,4±7,4	37,5±6,3	0,016±0,002
4А, n=50	6 міс.	135,7±9,8*	60,1±3,5*	0,012±0,001
	12 міс.	130,4±9,2*	63,3±5,8*	0,009±0,003
	24 міс.	103,2±9,7*	62,4±5,5*	0,009±0,001
4В, n=50	6 міс.	170,2±10,1	41,3±5,1	0,016±0,008
	12 міс.	169,7±10,5	32,4±5,2	0,016±0,009
	24 міс.	160,1±10,1	33,8±4,1	0,016±0,003

Примітка. * – достовірність відмінності з підгрупою В, $p < 0,05$.

Через 6 місяців відмічено сприятливу тенденцію в зміні описуваних гормональних показників у пацієток в підгрупах А, які отримували лікування по розроблених нами алгоритмах: рівень Е був достовірно нижче в підгрупах 1А, 3А, 4А ($p < 0,05$), а рівень Пг достовірно вище в підгрупах 3А, 4А ($p < 0,05$). Через 12 і 24 місяці тенденції ті ж, але рівень Пг в ЛФ достовірно вище вже у всіх підгрупах А ($p < 0,05$).

Тобто, позначені через 6 місяців вживання розроблених алгоритмів сприятливі тенденції описуваних гормональних показників функції яєчників посилилися, і ці зміни були стійкими при спостереженні в динаміці.

При визначенні рівня ПРЛ і ТФР- β 1 вже через 6 місяців в підгрупах 3А, 4А ми констатуємо достовірно менший рівень ТФР- β 1, а в підгрупах 2А, 4А – достовірно менший рівень ПРЛ (табл. 7.5), що розцінене як сприятлива тенденція, оскільки дані лабораторні параметри позначені нами раніше як несприятливі маркери проліферативних змін в МЗ при всіх нозологічних формах дисплазії.

Таблиця 7.5

**Показники рівня ПРЛ і ТФР- β 1 у сироватці крові жінок
досліджуваних груп в динаміці спостереження через 6 місяцев,
рік і два роки (M \pm m)**

Група, n	Період	ТФР- β 1, пг/мл	ПРЛ, нг/мл
1А, n=50	6 міс.	–	14,3 \pm 1,8
	12 міс.	–	12,8 \pm 2,2
	24 міс.	–	17,1 \pm 3,4
1В, n=50	6 міс.	–	22,2 \pm 3,4
	12 міс.	–	23,6 \pm 7,1
	24 міс.	–	26,0 \pm 9,1
2А, n=50	6 міс.	–	6,8 \pm 1,5*
	12 міс.	–	5,3 \pm 1,7*
	24 міс.	–	15,3 \pm 1,5*
2В, n=50	6 міс.	–	25,3 \pm 5,7
	12 міс.	–	27,2 \pm 7,5
	24 міс.	–	33,1 \pm 6,8
3А, n=350	6 міс.	60433,5 \pm 443,0*	12,6 \pm 6,8
	12 міс.	54332,5 \pm 534,2*	13,9 \pm 8,6
	24 міс.	42513,8 \pm 622,7*	16,2 \pm 5,5
3В, n=350	6 міс.	68802,2 \pm 871,5	20,1 \pm 4,4
	12 міс.	68704,4 \pm 1082,0	24,2 \pm 5,4
	24 міс.	68231,5 \pm 1112,5	22,1 \pm 6,3

Продовження табл. 7.5

Група, n	Період	ТФР-β1, пг/мл	ПРЛ, нг/мл
4А, n=50	6 міс.	70121,7±312,8*	8,9±3,7*
	12 міс.	69023,5±821,4*	10,1±5,7*
	24 міс.	60864,1±763,2*	18,4±2,2
4В, n=50	6 міс.	75102,4±732,7	24,5±4,4
	12 міс.	78222,7±723,5	27,7±4,0
	24 міс.	80507,4±602,4	24,2±4,9

Примітка. * – достовірність відмінності з підгрупою В, $p < 0,05$.

Звичайно ж, відмічено вельми істотне зниження показників ПРЛ в тих підгрупах, де, згідно із розробленим алгоритмам, застосовувалися дофамінергічні препарати в індивідуальних дозуваннях, у тому числі і у тих пацієток, в яких рівень ПРЛ був в діапазоні 16-30 нг/мл, тобто в межах або до 15% вище верхньої межі нормальних референтних значень.

Відносно ТФР-β1, сприятливі відмінності в підгрупах А пацієток з дисплазією в порівнянні з показниками підгруп В зберігалися через 12 і 24 місяці. Відносно рівня ПРЛ, відмінності через 12 місяців більш виражені в тих самих підгрупах 2А, 4А, через 24 місяці – лише для підгрупи 2А, що, вочевидь, пов'язано з особливостями призначення дофамінергічних препаратів.

Динаміка в стані МЗ пацієток груп, що вивчаються, через 24 місяці продемонструвала статистично значиму перевагу розроблених алгоритмів при всіх нозологічних варіантах ДЗМЗ і виглядала таким чином.

Так, кількість пацієток з мастодинією в підгрупі 1А зменшилася на 60,0%, тобто у 30 пацієток з 50 зареєстровано одужання ($p < 0,05$). Поліпшення мало місце у 10 осіб (20,0%). У підгрупі 1В одужання зареєстроване в 15 (30,0%), поліпшення в 8 (16,0%) осіб. За показником одужання відмінність між підгрупами А і В достовірна ($p < 0,05$).

У підгрупі 2А клінічно одужання зареєстроване у 41 пацієнтки (82,0%), поліпшення – в 4 (8,0%), у підгрупі 2В – одужання в 19 (38,0%, $p < 0,05$), випадки поліпшення не зареєстровані ($p < 0,05$). За показником одужання відмінність між підгрупами А і В достовірна ($p < 0,05$).

У підгрупі 3А одужання зареєстроване у 115 пацієнток (32,9%), в підгрупі 3В – у 42 (12,0%), відмінність достовірна ($p < 0,05$). Позитивна динаміка мала місце у 58 (16,8%) пацієнток в підгрупі 3А і в 54 (15,4%) в підгрупі ІІВ. Слід зазначити, що в підгрупі 3В в 65 випадках (18,6%) в стані МЗ зареєстрована негативна динаміка, у тому числі перехід у вузлову і проліферативну форму – 62 (17,7%) випадки, у тому числі оперативне лікування проведене 40 пацієнткам (11,4%). Оскільки в підгрупі 3А випадків погіршення не було, по всіх цих трьох параметрах (погіршення, перехід у вузлову форму, оперативне лікування) відмінність між підгрупами А і В достовірна ($p < 0,05$).

У групі 4 розроблені алгоритми також продемонстрували свою ефективність, хоча випадків одужання в даній категорії пацієнток за період спостереження ми не мали. Через 24 місяці в підгрупі 4А з 50 пацієнток поліпшення мало місце в 23 (46,0%), погіршення – в 7 (14,0%), оперативне лікування – в 5 (10,0%). У підгрупі 4В з 50 випадків поліпшення зареєстроване в 6 (12,0%, $p < 0,05$), погіршення – в 19 (38,0%, $p < 0,05$), у тому числі оперативне лікування в 11 (22,0%, $p < 0,05$). За показниками «поліпшення» і «погіршення» відмінності між підгрупами А і В достовірні ($p < 0,05$).

Сумарно у всіх пацієнток із ДЗМЗ підгруп А з 500 одужання зареєстроване у 190 жінок (38,0%), поліпшення стану МЗ – в 95 (19,0%), погіршення – в 5 (1,0%).

У всіх пацієнток підгруп В сумарно з 500 одужання мало місце у 80 пацієнток (16,0%, $p < 0,05$), поліпшення в 70 (14,0%), погіршення в 80 (16,0%, $p < 0,05$) випадках.

Отже, вживання розробленої схеми диспансеризації, лікування і профілактики, заснованої на індивідуальному диференційованому підході з урахуванням нозологічного варіанту ДЗМЗ і ряду лабораторних маркерів, призвело до поліпшення ефективності лікування ДЗМЗ відносно показника «одужання» в 2,4 рази ($p < 0,05$), що дозволило досягти статистично значимого зменшення захворюваності ДЗМЗ на 38,0% при спостереженні протягом 24 місяців.

Ефективність розроблених алгоритмів відносно ГЗ при різних нозологічних варіантах ДЗМЗ продемонстрована в таблиці 7.6. Як видно, початково в підгрупах пацієток з ДЗМЗ були статистично значимі відмінності порівняно з контролем практично по всіх гінекологічних захворюваннях ($p < 0,05$), окрім даних відносно лейоміоми матки і ендометріозу для підгруп 2 і 4 груп.

Таблиця 7.6

**Динаміка частоти основних гінекологічних захворювань
у пацієток порівнюваних груп (n, %)**

Захворювання		Досліджувані групи								Контроль, n=100
		1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		
		1A, n=50	1B, n=50	2A, n=50	2B, n=50	3A, n=350	3B, n=350	4A, n=50	4B, n=50	
Запальні захворювання матки і придатків	початково	10 20,0%*	10 20,0%*	15 30,0%*	15/ 30,0%*	84 24,0%*	80 22,9%*	19 38,0%*	14 28,0%*	0 0,0%
	24 міс.	10 20,0%*	10 20,0%*	13 26,0%*	16/ 32,0%*	78 22,3%*	81 23,10%*	16 32,0%*	15 30,0%*	
ПМЦ	початково	18 36,0%*	16 32,0%*	17 34,0%*	14/ 28,0%*	140 40,0%*	133 38,0%*	18 36,0%*	19 38,0%*	5 10,0%
	24 міс.	7 14,0%**	15 30,0%*	7 14,0%**	17/ 34,0%*	70 20,0%**	105 30,0%*	7 14,0%	15 30,0%*	
Дисменорея	початково	14 28,0%*	12 24,0%*	1 2,0%*	10/ 22,22%*	105 30,0%*	105 30,0%*	16 32,0%*	17 34,0%*	3 6,0%
	24 міс.	8 16,0%	12 24,0%*	7 14,0%	9/ 20,00%*	70 20,0%*	88 25,1%*	7 14,0%	13 26,0%*	

Продовження табл. 7.6

Захворювання		Досліджувані групи								Контроль, n=100
		1, n=100		2, n=100		3, n=700		4, n=100		
		1A, n=50	1B, n=50	2A, n=50	2B, n=50	3A, n=350	3B, n=350	4A, n=50	4B, n=50	
Лейоміома матки	почат- ково	3 6,0%*	4 8,0%*	3 6,0%	6/ 12,0%*	35 10,0%*	35 10,0%*	5 10,0%*	7 14,0%*	0 0,0%
	24 міс.	3 6,0%*	6 12,0%*	4 8,0%*	7/ 14,0%*	35 10,0%*	42 12,0%*	5 10,0%*	10 20,0%*	
Ендо- метрїоз	почат- ково	3 6,0%*	6 12,0%*	1 2,0%	3/ 6,0%	35 10,0%*	35 10,0%*	2 4,0%	4 8,0%*	0 0,0%
	24 міс.	3 6,0%*	6 12,0%*	1 2,0%	4/ 8,0%*	30 8,6%*	35 10,0%*	2 4,0%	6 12,0%*	
ГЕ + поліпи	почат- ково	3 6,0%*	4 8,0%*	4 8,0%*	2/ 4,0%	35 10,0%*	33 9,4%*	4 8,0%*	7 14,0%*	0 0,0%
	24 міс.	1 1,0%	3 6,0%*	1 2,0%	3/ 6,0%	13 3,7%***	25 7,1%*	2 4,0%	5 10,0%*	
Пацієнтки з ГЗ всі	почат- ково	34 68,0%*	33 66,0%*	34 68,0%*	38/ 76,0%*	262 74,9%*	264 75,4%*	39 78,0%*	38 76,0%*	8 16,0%
	24 міс.	20 40,0%***	40 80,0%*	18 36,0%***	39/ 78,0%*	185 52,9%***	228 65,1%*	31 62,0%***	48 96,0%*	

Примітки:

1. * – достовірність відмінності з контрольною групою $p < 0,05$;
2. ** – достовірність відмінностей з підгрупою В, $p < 0,05$.

Через 24 місяці в підгрупах А вже відсутні достовірні відмінності з контролем відносно НМЦ і дисменореї для пацієнток із мастодинією, галактореєю і кістозною формою дисплазії ($p > 0,05$).

Між підгрупами А і В статистично достовірних відмінностей по ГЗ початково не було ($p > 0,05$), тобто, підгрупи порівнянні. Через 24 місяці в підгрупах 1А, 2А, 3А достовірно меншою була частка жінок з НМЦ, ніж в підгрупах В ($p < 0,05$). Відносно гіперплазії і поліпівендометрія статистично значиме зменшення порівняно з підгрупою 3В досягнуте для підгрупи 3А ($p < 0,05$). При всіх нозологічних варіантах ДЗМЗ через 24 місяці

достовірно менше доля пацієток з ГЗ в підгрупах А порівняно з підгрупами В ($p < 0,05$).

При аналізі динамічних змін усередині підгруп встановлено, що в підгрупі 4В через 24 місяці достовірно збільшилася доля пацієток, ГЗ, що мають ($p < 0,05$). Відносно всіх останніх даних достовірних змін в підгрупах В немає ($p > 0,05$).

У всіх підгрупах А зареєстровано статистично значиме зменшення НМЦ ($p < 0,05$), а для підгрупи 3А також і дисменореї ($p < 0,05$).

У підгрупах 1А, 2А, 3А через 24 місяці зареєстровано статистично значиме зменшення долі пацієток із ГЗ ($p < 0,05$). Для підгрупи 4А статистично значимого зменшення даного показника немає, проте, за рахунок збільшення такого в підгрупі 4В, достовірна відмінність підгруп А і В ($p < 0,05$).

У таблиці 7.7 продемонстрована ефективність розроблених алгоритмів відносно ГЗ сумарно для всіх пацієток із ДЗМЗ.

Таблиця 7.7

Динаміка частоти основних гінекологічних захворювань у пацієток з ДЗМЗ при різних підходах до диспансеризації, медичної реабілітації і комплексної профілактики через 24 місяці (n, %)

Захворювання	Період	ДЗМЗ А, n=500		ДЗМЗ В, n=500		Контроль, n=100	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Запальні захворювання матки і придатків	початкові дані	125	25,0*	120	24,0	0	0
	через 24 міс.	115	22,0*	120	24,0*		
ПМЦ	початкові дані	190	38,0*	180	36,0*	5	10,0
	через 24 міс.	90	18,0*,**	40	28,0*		
Дисменорея	початкові дані	150	30,0*	140	28,0*	3	6,0
	через 24 міс.	95	19,92*,**	125	25,0*		

Продовження табл. 7.7

Захворювання	Період	ДЗМЗ А, n=500		ДЗМЗ В, n=500		Контроль, n=100	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейоміома матки	початкові дані	45	9,0*	50	10,0*	0	0
	через 24 міс.	45	9,0*	65	13,0*		
Ендометриоз	початкові дані	40	8,0*	50	10,0*	0	0
	через 24 міс.	35	7,0*,**	50	10,0*		
ГЕ + поліпи	початкові дані	45	9,0*	40	8,0*	0	0
	через 24 міс.	15	3,0*,**	35	7,0*		
Пацієнтки з ГЗ всі	початкові дані	370	74,0*	370	74,0*	8	16,0
	через 24 міс.	250	50,0*,**	360	72,0*		

Примітки:

1. * – достовірність відмінності з контрольною групою $p < 0,05$;
2. ** – достовірність відмінностей з підгрупою В, $p < 0,05$.

Як видно з представлених даних, доля пацієток з ГЗ зменшилася в підгрупі 1А в 1,5 разу, або на 23,0% ($p < 0,05$), у підгрупі 1В статистично значимих змін немає ($p > 0,05$). Відмінність за даним показником між підгрупами А і В статистично достовірно ($p < 0,05$).

Загальне число зареєстрованих ГЗ через 24 місяці достовірно зменшилося (на 28,0%, $p < 0,05$) у пацієток підгруп А, тоді як в підгрупах В зниження не було настільки неістотним (на 8,0%, $p > 0,05$).

Що стосується гінекологічної патології по окремих нозологічних одиницях, позитивний вплив лікувально-профілактичних заходів щодо розроблених нами алгоритмів привів до наступних статистично значимих змін.

Так, частота порушень менструального циклу в підгрупах А зменшилася в 2,2 рази ($p < 0,05$), при цьому в підгрупах В – у 1,3 рази ($p < 0,05$);

частота дисменореї в підгрупах А зменшилася в 1,6 рази ($p < 0,05$), в підгрупах В – показник не зазнав істотно значимих змін ($p > 0,05$); частота гіперпластичних процесів і поліпів ендометрія знизилася в 2,8 рази ($p < 0,05$) проти 1,2 рази в підгрупах В ($p > 0,05$).

Відмінність між підгрупами А і В через 24 місяці достовірна для показників частоти порушень менструального циклу, дисменореї, ендометріозу, гіперплазії і поліпів ендометрія.

Висновки до розділу 7

На підставі аналізу динамічних показників пацієнток з різними нозологічними варіантами ДЗМЗ на тлі порушень репродуктивного здоров'я, які отримували лікування згідно розробленим алгоритмам, і груп порівняння, доведено, що вживання розробленої системи диспансеризації, медичної реабілітації і комплексної профілактики пацієнток з ДЗМЗ при спостереженні впродовж 24 місяців дозволяє:

- досягти статистично значимого зменшення захворюваності ДЗМЗ – на 38,0% ($p < 0,05$);

- у 12,5 рази зменшити частоту випадків погіршення стану МЗ, зокрема перехід у вузлову і проліферативну форми, і оперативного лікування – на 17,0% ($p < 0,05$);

- статистично значимо знизити частоту гінекологічних захворювань у пацієнток із ДЗМЗ (на 28,79%, $p < 0,05$), а по окремих нозологічних одиницях, таких як нерегулярний менструальний цикл, дисменорея, гіперплазія і поліпи ендометрія – в 1,6-2,8 рази.

Отже, застосування розробленої системи заходів дозволяє не лише знизити захворюваність на ДЗМЗ, але й гінекологічну захворюваність в даної категорії пацієнток.

Матеріали даного розділу були використані у наступних публікаціях:

1. 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.

2. 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.

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

4. 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

5. 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

6. 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.

7. 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.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Порушення репродуктивного здоров'я – найважливіша медико-соціальна проблема, що тісно пов'язана з демографічними показниками і впливає на стан здоров'я в цілому. Такі порушення РЗ, як безпліддя, РВ, більшість гінекологічних захворювань є надзвичайно поширеними [15, 42]. Пріоритетним напрямом у вирішенні даної проблеми є профілактична спрямованість.

Переважає більшість порушень РЗ несприятливо позначається на стані МЗ, які є частиною репродуктивної системи жінки і, будучи органом-мішенню для статевих гормонів, знаходяться під безпосереднім впливом процесів, що відбуваються в жіночому організмі:

МЦ, вагітність, лактація, інволюція. Серед гінекологічних пацієнток частота захворювань МЗ вище у декілька разів, і досягає в певних групах 98% [72, 235].

На тлі доброякісних дисгормональних захворювань МЗ у декілька разів підвищується ризик злоякісної трансформації [243]. У післяпологовому періоді наявність ДЗМЗ призводить до певної скрути при ГВ, скорочує його тривалість. Вузлові форми ДЗМЗ є найбільш несприятливими в прогностичному плані і вимагають оперативного лікування [105].

З іншого боку, клінічні прояви ДЗМЗ можуть бути ранніми проявами гормонального дисбалансу в жіночому організмі, і часто є основною причиною звернення пацієнтки [49, 249].

Більшість публікацій присвячена скринінговим програмам і діагностиці захворювань МЗ, окремі публікації – стану МЗ при тих або інших гінекологічних захворюваннях: міомі матки, ендометріозі, безплідді [104, 250]. Опубліковані поодинокі дослідження, в яких на підставі комплекс-

ного підходу вивчалася значущість різних гінекологічних захворювань як чинників ризику розвитку ДЗМЗ [253].

Рекомендації з профілактики захворювань МЗ є лише в окремих публікаціях, носять розрізнений характер, зводяться в основному до необхідності проводити обстеження МЗ у гінекологічних пацієнток.

Не дивлячись на те, що більшість публікацій визнають наявність патогенетичного взаємозв'язку порушень РЗ і ДЗМЗ, загальні патогенетичні механізми даних порушень вивчені недостатньо, до сьогодення є предметом дискусії. Лише у окремих роботах, що в основному стосуються вивчення міоми матки, кіст яєчників, ендометріозу розглядаються клініко-морфологічні особливості стану МЗ як прояви гормонального дисбалансу [261].

Відсутні чіткі алгоритми і критерії для вживання лікувальних і профілактичних заходів відносно збереження здоров'я МЗ при тих або інших порушеннях репродуктивного здоров'я. Протоколи і рекомендації диференційованої тактики ведення пацієнток з порушеннями РЗ з урахуванням стану МЗ практично відсутні.

Відсутність системи диспансеризації і єдиних поглядів на тактику ведення жінок з непухлинними ушкодженнями МЗ на тлі порушень РЗ, недооцінка важливості обстеження МЗ, анамнестичних даних призводять до зниження якості і ефективності лікування.

Порушення РЗ, у свою чергу, сприяють подальшому розвитку патологічних змін в МЗ. Отже, формується патологічне «замкнуте коло».

Виходячи зі всього вищевикладеного, 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.

Нами виконаний масштабний детальний всебічний ретро- і проспективний аналіз із застосуванням різних математичних методик історій хвороби й амбулаторних карт жінок репродуктивного віку з непухлинними захворюваннями МЗ, завданням якого було вивчення поширеності і структури ДЗМЗ, структури порушень РЗ в даній категорії пацієнок, вивчення чинників ризику розвитку ДЗМЗ і виділення найбільш значимих.

Згідно з отриманими результатами нашого дослідження, ДЗМЗ є надзвичайно поширеними: серед гінекологічних пацієнок частота виявлення ДЗМЗ склала 72,0%, при проведенні профілактичного обстеження – 21,0% ($p < 0,05$). ДЗМЗ склали також найбільшу питому вагу серед всіх захворювань МЗ у жінок репродуктивного віку – 62,0%. У структурі ДЗМЗ найбільшу частку зайняла дифузна дисплазія – 74,0%.

Від 35 до 42% пацієнок з ДЗМЗ не мали будь-яких скарг. З огляду на це ми вважаємо, що обстеження МЗ і виявлення захворювань МЗ повинне проводитися при активному скринінгу.

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 всілякі порушення РЗ є чинниками, що призводять до розвитку таких ДЗМЗ, як мастодинія, галакторея і дисплазія МЗ, у тому числі, кістозно-проліферативна форма.

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 РВ ($p < 0,05$).

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 РВ, в першу чергу в I триместрі, були загальними для всіх нозологічних форм ДЗМЗ.

В той же час, для ДМЗ істотніше порівняно з іншими формами ДЗМЗ значення 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, що 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 і структурних і морфологічних змін у вигляді дисплазії МЗ. Тоді як такі чинники, як відсутність постійних шлюбних і статевих стосунків, наявність зл�кїсних новоутворень в родинному анамнезі, гормональні порушення функціонального характеру – причинами тривалого 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 методом логістичної регресії для всіх нозологічних форм ДЗМЗ і всіх вікових груп. Негативний вплив встановлений для 37 чинників, захисний – для 3: тривале (більше 12 міся-

ців) ГВ, пізніший вік менархе, встановлення регулярного МЦ протягом року. Виявлено, що найбільше 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. На розвиток дисплазії МЗ доведений негативний вплив найбільшої 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 РВ, короткочасної лактації, лікування безпліддя з використанням методів ДРТ і куріння. Крім того, для галактореї також доведений негативний вплив ГПРЛ і захворювань ЩЗ. Для кістозної форми мають значення всі вищеперелічені чинники, але вплив РВ і патології ЩЗ виявляється вже в ранньому репродуктивному віці, а вплив ГЗ 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 ЩЗ, 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 (РВ, порушення тривалості і режиму ГВ, куріння) збігаються. Для жінок активного репродуктивного віку додатково доведений достовірно значимий вплив для безпліддя і захворювань ЩЗ.

Особливістю результатів регресійного аналізу для жінок з 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, у тому числі 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 МЗ 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 ША, 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 і через багато років.

Аналіз хронологічних характеристик і динамічної оцінки стану МЗ за даними медичної документації дозволив зробити наступний висновок: мастодинія, галакторея, дисплазія МЗ і кістозна форма мастопатії з проліферацією епітелію, будучи різними клінічними формами ДЗМЗ, мають загальні патогенетичні механізми. Мастодинія і галакторея, які спочатку

виявляються як ізольовані симптоми, по суті, є раніми, 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 [122, 261], доведена і обґрунтована необхідність проведення обстеження стану і функції ЩЗ як скринінг для цієї категорії пацієнток. У групах пацієнток з 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 пацієнток з ДЗМЗ збільшило даний показник в 3,8 рази в порівнянні з даними, отриманими лише при зборі анамнезу ($p < 0,05$). Ми також встановили збільшення частоти патології ЩЗ з віком.

При аналізі гормональних показників виявлено, що для пацієнток з ДЗМЗ характерний широкий спектр різних порушень гонадотропної функції гіпофіза і регуляторних зв'язків в гіпофізарно-яєчниковій системі, вищий рівень Е і нижчий рівень Пг як в першу, так і в другу фази циклу. Найбільш інформативним відносно характеристики функції яєчників у всіх групах пацієнток з ДЗМЗ виявився показник співвідношення Е і Пг: коефіцієнт ЕПК. Він був достовірно вище, 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 [264, 266]. Унаслідок гормональних порушень відбуваються функціональні зміни; при тривалій дії більш потужних негативних чинників відбува-

ється 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 пацієнток з мастодинією (група 1) найбільшу значущість мала відносна гіперестрогенія – 32,0%, на другому місці абсолютна гіперестрогенія – 24,0% пацієнток, і лише на третьому місці ГПРЛ – в 21,0%. У групі 2 (галакторея) відносна гіперестрогенія також мала первинне значення, але вже в 39,0% пацієнток. ГПРЛ, навпаки, було на другому місці за значимістю – 35,0%, і абсолютна гіперестрогенія перебувала на третьому місці – у 19,0% жінок. У групі 3 відносна гіперестрогенія була також на першому місці – у 40,0% пацієнток, ГПРЛ на другому місці за значимістю – 30,0%, і абсолютна гіперестрогенія на третьому місці – в 26,0% жінок. У 4 групі відносна гіперестрогенія також посідала перше місце – у 39,0% пацієнток, на другому місці за значимістю абсолютна гіперестрогенія – у 35,0% і на третьому місці ГПРЛ – у 30,0% жінок.

Для всіх груп жінок з ДЗМЗ нами підтверджений вищий середній рівень ПРЛ, а також частка пацієнток з 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 пацієнток з різними клініко-морфологічними варіантами ДЗМЗ, для визначення 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 ІПФР-1. При мастодинії і галактореї (групи 1 і 2) достовірного підвищення чинників росту не виявлено, на що також вказують автори в сучасній літературі [51, 266].

ІГХ 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 віл.Т3 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 АІТ 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 отримані вперше, в літературі не описані, більшість публікацій [122, 267] розцінюють підвищення рівня ПРЛ до 30 нг/мл як незначне, і обмежуються рекомендаціями коротких курсів фітотерапії для таких пацієнток. Отримані в нашому дослідженні дані враховані нами надалі при формуванні рекомендацій у вигляді активнішої 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 числа AR в залозах МЗ.

Отримані результати не суперечать даним наявних публікацій [51, 268]: для пацієнток з ГПРЛ описані характерні проліферативні зміни МЗ, а також клінічні прояви вторинної гіперандрогенії [270].

Аналіз наявних взаємозв'язків рівня яєчникових гормонів продемонстрував наявність сильної прямої кореляційної залежності показника Е у 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 зворотну з тим же показником в стромі. У свою чергу, при підвищенні в стромі молочних залоз LI ER- α підвищувалася і експресія PR, причому коефіцієнт 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 ІПФР-1 ($R=0,41$ і $R=0,47$ відповідно) і ІПФР-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 «ІПФР-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 з сосків. Морфологічні показники проліферації збільшувалися при підвищенні рівня ІПФР-1, ЛГ, Пг.

Наявність патологічних змін ЩЗ або порушення її функції призводила до росту чутливості тканини МЗ до гормональних дій (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 яєчникового 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 [105, 273].

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 [51, 59].

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 [105, 277], 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 ПФР-1 і маркером апоптозу bcl-2 ($R=0,41$) ПФР-1 і маркером патологічного апоптозу p53 ($R=0,47$), при цьому ІІ для PR в тканині МЗ продемонстрував зворотну кореляцію середньої сили як з рівнем ПФР-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 ПФР-1 і ТЧ β - β 1 інформативно відображають ті, що відбуваються в тканині молочних залоз процеси апоптозу і проліферації, визначувані при допомозі ІГХ 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 ЩЗ, 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 і упроваджена в практику науково обґрунтована система диспансеризації, медичної реабілітації і комплексної профілактики ДЗМЗ у пацієток з порушеннями РЗ, і оцінена її ефективність. Вона включає низку організаційних заходів, формування груп ризику і ДС, алгоритми діагностики і диференційованої тактики ведення з врахуванням порушень репродуктивного здоров'я, нозологічної форми ДЗМЗ, патогенетичного варіанту і виділених нами лабораторних маркерів і критеріїв ефективності.

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 МЗ і гінекологічних захворювань (ДЗМЗ на 38,0% ($p < 0,05$), у тому числі переходу у вузлову форму і частоти оперативних втручань на 17,0% ($p < 0,05$); ГЗ на 29,0% ($p < 0,05$), частка пацієток з ГЗ – на 23,0% ($p < 0,05$)) при спостереженні протягом 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 мають місце в 32,0%, 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 пацієток 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 пацієток 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 пацієток 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, екс-

пресії 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 і індексом фарбування експресії рецепторів до естрогену α ($R=0,37$; $p<0,05$), рівнем естрогенів у фолікулярну фазу та індексом 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 пацієнток 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 разу).

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 супроводжується підвищенням проліферації (пряма кореляція між індексом фарбування Ki-67 і рівнем трансформуючого чиннику

росту β першого типу у сироватці крові – $R=0,71$) і порушенням процесів апоптозу (для індексу фарбування p53 і рівня інсуліноподібного чиннику 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 фолікулінову і лютеїнову фази циклу; рівні трансформуючого чиннику росту β першого типу та інсуліноподібного чиннику роста першого типу як маркери проліферативних змін в молочних залозах.

10. Застосування розробленого науково обґрунтованого алгоритму організаційних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнток 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 знижується – на 29,0%, доля пацієнток з гінекологічними захворюваннями зменшується на 23,0%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усім пацієнткам репродуктивного віку з гінекологічними захворюваннями і з втратою бажаної вагітності в анамнезі необхідно виконувати обстеження молочних залоз, включаючи клінічне, ехо- і мамографію з 35 років. Усім жінкам репродуктивного віку, що 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 щитовидної 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 виявленою патологією 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 фактору росту β першого типу вище 70000 нг/мл та підвищенні інсуліноподібного фактору росту першого типу – фітопрепарати з дофамінергічною дією 6 місяців, трансдермальний гель з 1% прогестероном на молочні залози протягом 6 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 і онколога, при гіперпролактинемії також і в 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Албота ОМ, Приймак СГ. Цитокиновий статус дівчат пубертатного віку з порушенням менструального циклу. Буковинський медичний вісник. 2019;23(4):156–60.
2. Ахундова НЕ. Сучасні аспекти синдрому гіперандрогенії в репродуктивний період. Здоров'я жінки. 2016;3:120–2.
3. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 2017;3:56–62.
4. Бабкіна ТМ. Ехографічні методи дослідження в акушерстві та гінекології. Медичний альманах. 2015;4:98–101.
5. Бачинська ІВ. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат-підлітків, хворих на автоімунний тиреоїдит. Репродуктивна ендокринологія. 2016;5:60–4.
6. Бенца ТМ. Дисплазія сполучної тканини: особливості клінічних проявів, діагностики та лікування. Ліки України. 2021;7(253):25–31.
7. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Никонюк ТР. Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Здоров'я жінки. 2019;5:137–42.
8. Берестовий ОО. Стимуляція овуляції у жінок із патологією грудних залоз та порушеннями менструальної функції ендокринного генезу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;4:31–5.
9. Бойчук ЮД, ред. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження. Харків: Вид. Рожко СГ; 2017. 488 с.
10. Боршуляк АА, Боднарюк ОІ, Андрієць ОА. Аспекти розвитку порушень менструальної функції в дівчат із надмірною масою тіла. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(3):47–52.
11. Бурдина ЛМ, Пинхосевич ЕЕ, Хайленко ВА. Радиотермометрия в алгоритме комплексного обстеження молочних желез. Современная онкология. 2016;16(1):8–10.

12. Бухман АИ. Характеристика состояния молочных желез у эндокринных больных до и после лечения. Маммология. 2015;4:17–21.
13. Вдовиченко ЮП, Гладенко СЄ. Порухення менструальної функції у жінок із дифузною дисплазією молочних залоз. Здоров'я жінки. 2019;3:81–6.
14. Веропотвелян ПМ, Шаповаленко ЛГ, Бондаренко ОА. Альтернативна терапія порушеної менструальної функції у юних і молодих жінок. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2018;75(3):82–5.
15. Веропотвелян ПМ. Репродуктивне здоров'я жінки – одна з найважливіших проблем держави. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017;3:34–46.
16. Верхошанова ОГ, Левенець СО, Удовікова НО, Кашкалда ДА. Ефективність загальностимулювальної регулювальної терапії у жінок із гіпоменструальним синдромом. Здоров'я жінки. 2017;3:37–40.
17. Використання гормональних контрацептивів у жінок із супутніми медичними станами: Практичний вісник Американського коледжу акушерів-гінекологів № 206. Репродуктивна ендокринологія. 2020;2:82–92.
18. Вовк ІБ, Зелінський ОО. Нейроендокринні гінекологічні синдроми. Особливості діагностики і лікування у дитячому і підлітковому віці. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017;6:19–27.
19. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Петербузька ВФ. Нормалізація порушень менструальної функції у дівчат-підлітків – запорука збереження репродуктивного здоров'я у жінок. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2020;1:27–35.
20. Габуния МС, Братик АВ, Олишгаева СП. Факторы риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы на фоне гинекологических заболеваний. Маммология. 2018;2:21–6.
21. Герасимова ТВ. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду. Здоров'я жінки. 2018;3:14–9.

22. 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
23. Гладенко СЄ. Безпліддя у жінок із доброякісною патологією молочних 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
24. Гладенко СЄ. Вплив гормонотерапії на стан молочних залоз у жінок із порушеннями менструальної функції ендокринного генезу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;5:11–6.
25. Гладенко СЄ. Вплив порушень менструальної функції ендокринного генезу на функціональний стан молочних залоз. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;1:16–26.
26. Гладенко СЄ. Імунологічні аспекти доброякісної дисплазії молочних залоз у жінок репродуктивного віку. Сімейна медицина. 2019;5-6: 144–6.
27. Гладенко СЄ. Клініко-ендокринологічні та ехографічні аспекти доброякісної дисплазії молочних залоз у жінок репродуктивного віку Здоров'я жінки. 2019;8:75–7.
28. Гладенко СЄ. Клініко-патогенетичні аспекти різних форм дисплазії молочних залоз. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:38–44.
29. Гладенко СЄ. Комплексна оцінка стану молочних залоз у жінок із порушеннями менструальної функції ендокринного генезу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;4:25–30.
30. Гладенко СЄ. Особливості діагностики та лікування дисплазії молочних 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

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

32. 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.

33. 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

34. Гладенко СЄ. Роль імунологічних порушень у патогенезі доброякісної дисплазії молочних залоз у жінок репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;2:14–20.

35. 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;37:59–65.

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

37. 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.

38. 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.

39. Гладенко СЄ. Тактика лікування безпліддя у жінок із поєднаною патологією матки та молочних 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

40. Гнатко ОП, Михайлюта МА, Жесткова ІВ. Порушення менструальної функції при гіпоталамічному синдромі [Електронний ресурс]. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;3(4):77–80.

41. Гнатко ОП, Михайлюта МА, Жесткова ІВ. Характеристика гормонально-метаболічних змін при гіпоталамічному синдромі. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;3:86–8.

42. Гойда НГ, Вдовиченко ЮП, Моїсеєнко РО. Світові, європейські та вітчизняні стратегії збереження репродуктивного здоров'я. Медичні перспективи. 2018;3:31–5.

43. Динник ВО. Гормональний профіль хворих з аномальними матковими кровотечами. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології. 2017;9(2):44–50.

44. Динник ВО. Сучасні уявлення щодо патогенезу пубертатних маткових кровотеч. Український журнал дитячої ендокринології. 2016;2:13–9.

45. Дудник СВ, Кошеля П. Тенденції стану здоров'я населення України. Україна. Здоров'я нації. 2016;4(40):67–77.

46. Єрмоленко ТА, Прутян ТЛ. Мастопатія – біомаркер гормонального неблагополуччя. Репродуктивна ендокринологія. 2020;3:75–80.

47. Жабченко ІА. Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз: самоспине захворювання чи віддзеркалення негараздів жіночого організму? Слово о здоровье. 2018. с. 3.

48. Жаркий АФ, Жаркий НА, Егина ЛВ. Особенности дисгормональных заболеваний матки и молочных желез. *Акушерство и гинекология*. 2019;3:73–6.
49. Жук СІ, Ночвіна ОА. Профілактика та корекція гормональних порушень репродуктивної системи в умовах хронічного стресу. *Здоров'я жінки*. 2020;7:84–7.17–23.
50. Загайко АЛ, Литкін ДВ. Порушення обміну статевих гормонів при ожирінні. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017;1(48):4–10.
51. Задорожна ТД. Морфологічні методи дослідження в акушерстві. *Здоров'я жінки*. 2016; 102(2):12–8.
52. Запорожан ВМ, Татарчук ТФ, Камінський ВВ, Булавенко ОВ, Вдовиченко ЮП, Косей НВ, Педаченко НЮ, та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієток з ендометріозом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015;4:3–5.
53. Заттс С, МакКлін Р, Пак С. Vitex angus-castusy лікуванні циклічної масталгії: систематичний огляд і мета-аналіз. *Здоров'я жінки*. 2020;4:18–30.
54. Зелінський АА, Сербенюк НБ. Передчасне менархе і гіпофункція щитоподібної залози. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016:225–7.
55. Зелінський ОО. Нейроендокринні гінекологічні синдроми: особливості діагностики і лікування. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2017;7-8:18–24.
56. Зотов ОС. Дифузна непухлинна патологія молочних залоз: сучасний стан проблеми. *Діагностика і лікування масталгії*. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;1:48–53.
57. Казмирчук ВЕ, Ковальчук ЛВ, Мальцев ДВ. *Клиническая иммунология и аллергология*. Київ: Фенікс; 2009. 342 с.
58. Канюк ОС, Цисар ЮВ. Роль щитоподібної залози в розвитку фолікулостимулюючих маткових кровотеч. *Медичний форум*. 2019;18:14–6.

59. Катеренчук ІІ. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Медкнига; 2020. 227 с.
60. Кедрова АГ, Леваков СА. Фітопрепарати в лікуванні хворих з вираженою масталгією. Здоров'я жінки. 2019;3:72–6.
61. Кириллов ВС. Патогенетический подход к лечению различных вариантов мастопатии. Лечащий врач. 2015;1:69–71.
62. Кириченко ЮА, Михайлюта МА, Манащук СІ, Колодинська ОВ. Досвід лікування та профілактики маткових кровотеч. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;2(1):44–8.
63. Ковалишин ОА. Актуальні аспекти ендокринологічного та імунного статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:50–8.
64. Ковалишин ОА. Особливості гормонального і цитокінового статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період. Здоров'я жінки. 2020;7:56–62.
65. Ковалишин ОА. Репродуктивне здоров'я жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Здоров'я жінки. 2020;4:73–80.
66. Ковалишин ОА. Стан оваріального резерву в жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Сімейна медицина. 2020;4:92–6.
67. Коган ІЮ. Молекулярно-биологические маркеры пролиферации и апоптоза в эпителии молочной железы при ее фиброзно-кистозных изменениях. Молекулярная медицина. 2018;6:22–7.
68. Коган ІЮ. Фиброзо-кистозные изменения молочных желез (мастопатия) и гормональная контрацепция. Вестник акушера-гинеколога. 2019;19(3):35–40.

69. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с.
70. Колесник МС. Гіпоменструальний синдром: патогенез, профілактика, віддалені наслідки. Український медичний часопис. 2017;3:16–9.
71. Корнацька АГ, Татарчук ТФ, Дубенко ОД. Безплідність та доброякісні захворювання молочної залози. Київ: 2017. 271 с.
72. Косей НВ. Корекція гормонального дисбалансу у пацієнок з дифузними формами мастопатії – основа патогенетичної терапії та онкопрофілактики. Репродуктивна ендокринологія. 2018;1:8–14.
73. Костіков ВВ. Роль ендокринно-метаболічних порушень у патогенезі доброякісних гіперпластичних захворювань матки. Здоров'я жінки. 2017;10:75–8.
74. Кравченко ОВ. Особливості патогенезу та лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз у жінок раннього репродуктивного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:80-3.
75. Крук ОЮ. Особливості патогенезу дисплазії грудних залоз без на тлі генітальної патології у жінок репродуктивного віку. Здоров'я жінки. 2019;4:73–8.
76. Крук ОЮ. Особливості патогенезу дисплазії грудних залоз без та на тлі генітальної патології у жінок перименопаузального віку. Здоров'я жінки. 2019;4:73–5.
77. Кузнецова ИВ. Возможности негормональной коррекции нарушенного менструального цикла. Медицинский совет. 2019;13:16–27.
78. Кулагіна НВ. Лікування дифузної дисгормональної дисплазії молочних залоз у пацієнок в періоді менопаузального переходу. Здоров'я жінки. 2018;7:84–8.
79. Кулагіна НВ. Фітотерапія циклічної масталгії у пацієнок з дифузною доброякісною дисплазією молочних залоз і пременструальним синдромом. Здоров'я жінки. 2019;9:23–5.

80. Куликов ЕЛ, Бубликов ИД, Варенов БМ. Гормональный статус у больных мастопатией. Вопросы онкологии. 2020;66(2):69–72.

81. Купко Н. Менструації у дівчат і підлітків: характер менструального циклу як один з основних фізіологічних показників. Дитячий лікар. 2016;6:23–5.

82. Левенець СА, Перевозчиков ВВ. Клініко-гормональні особливості у жінок з порушеннями менструальної функції на фоні недиференційованої дисплазії з'єднувальної тканини. Український журнал дитячої ендокринології. 2018;2:49–50.

83. Левенець СО, Верхошанова ОГ, Удовікова НО. Інсулінорезистентність при гіпоменструальному синдромі. Проблеми ендокринної патології. 2019; Спец. вип.:317–8.

84. Леднева ЕВ, Андреева ЕН. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы. Акушерство и гинекология. 2019;6:7–9.

85. Лисицына ОИ, Хилькевич ЕГ. Обзор терапевтических возможностей комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест. Медицинский совет. 2019;7:39–47.

86. Макаренко НП, Корженкова ТП. Фиброзно-кистозная болезнь. Современная онкология. 2014;16(4):5–8.

87. Маланчук ОМ, Шаргородська ЄБ, Школьник ОС. Оцінка факторів ризику перинатальної патології у жінок із порушенням менструальної функції. Буковинський медичний вісник. 2021;25(2):75–81.

88. Маркин СМ, Гицук ЯВ, Мордовин АИ, Кудинова ЕА. Риски развития нежелательных сосудистых реакций на фоне применения комбинированных оральных контрацептивов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(5):108–12.

89. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.

90. Маркін ЛБ, Фартушок ТВ, Коритко ОО. Інструментальні методи обстеження гінекологічних хворих. Львів: ЗУКЦ; 2017. 391 с.
91. Михайлюта МА, Гнатко ОП, Жесткова ІВ. Порушення менструальної функції при гіпоталамічному синдромі пубертатного періоду. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013;3(4):77–80.
92. Михайлюта МА. Особливості діагностики та лікування порушень менструального циклу при гіперпролактинемії в пубертатному й репродуктивному віці. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(4):29–34.
93. Міклашевська ОА. Ендоменіозасоційовані дисплазії молочних залоз: особливості діагностики та лікування. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2022;2:75–9.
94. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100–3.
95. Можейко ЛФ, Гузей ІА. Эффективность комплексной терапии нарушений менструальной функции. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016;6(4):533–9.
96. Мохорт ТВ. Синдром гиперпролактинемии в клинической, практике эндокринолога. Рецепт. 2022;3:69–74.
97. Мумладзе РБ, Харченко ВП. Новые лечебно-диагностические технологии при обследовании молочной железы. Анналы хирургии. 2021;1:43–48.
98. Назаренко ЛГ. Дисплазія сполучної тканини: роль у ліквідації проблем гестації. Жіночий лікар. 2019;1:42–8.
99. Начотова ТА, Левенець СО, Перевозчиков ВВ, Верхошанова ОГ, Новохатська СВ. Становлення менструальної функції, частота та чинники ризику її порушень. Здоров'я жінки. 2019;8:220–2.
100. Новохатська СВ, Удовікова НО, Довгань ОО. Особливості гормонально-метаболічних показників у молодих жінок з олігоменореєю

залежно від "менструального віку". Український журнал дитячої ендокринології. 2018;2:58–9.

101. Носенко ОМ, Дорошенко ВЕ. Лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у пацієнок з безпліддям. Репродуктивна ендокринологія. 2014;2:104.

102. Петербурзька ВФ, Вовк ІБ. Особливості становлення менструальної функції та ендокринного статусу у дівчат, народжених матерями з ранніми репродуктивними втратами вагітності в анамнезі. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2015;76(6):66–71.

103. Пирогова ВІ, Шурпак СО, Малачинська МЙ. Доброякісні поєднані дисгормональні проліферативні захворювання органів репродуктивної системи при дисфункції щитоподібної залози. Розробка комплексних лікувально-реабілітаційних заходів. З турботою про жінку. 2016;3(69):56–60.

104. Подольский ВЛВ, Подольський ВВ. Сучасні підходи до лікування мастопатій та корекції гіперестрогенних станів у жінок фертильного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3:65–70.

105. Пономарева НА, Копосова ТИ, Чумакова СС, Юминов ИН. Оценка состояния гормонального фона при доброкачественных заболеваниях молочных желез. Маммология. 2016;3:49–50.

106. Приймак СГ, Андрієць ОА, Приймак КВ. Сучасні підходи до лікування фіброзно-кістозної мастопатії. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2020; 6(1):19–23.

107. Радзинский ВЕ, Ордянц ИМ. Комплексный подход к диагностике и лечению гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений. Гинекология. 2019;15(4):144–6.

108. Резніченко ПО, Резніченко НЮ, Потебня ВЮ. Лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз. Здоров'я жінки. 2016;3:93–102.

109. Савельева ГМ, Габуня МС, Лобова ТА. Состояние молочных желез в аспекте гинекологической практики. Акушерство и гинекология. 2020;3:62–7.

110. Садовий АП. Ультразвукова діагностика аномалій розвитку матки та піхви з порушенням відтоку менструальної крові у дівчат. Сімейна медицина. 2021;1:72-7.

111. Самойлович ОВ. Особливості експресії рецепторів до естрадіолу та прогестерону за наявності гіперплазії ендометрія у жінок з ендокринним безпліддям. Жіночий лікар. 2019;1:25–31.

112. Самусева АА, Пономарева ОВ, Зайчук ВВ. Вплив вітаміну D на ризики розвитку раку молочної залози. Здоров'я жінки. 2020;7:84–7.

113. Сдвижков АМ. О месте радиотермометрии в маммологической практике. Актуальные проблемы маммологии. 2020;3:28–40.

114. Сергеева НІ. Участь пролактину у формуванні фіброзно-кістозної мастопатії. Жіночий лікар. 2015;2:13–5.

115. Сергієнко ТО, Чайка ВК. Клінічні можливості використання натурального прогестерона в корекції порушень менструального циклу у дівчат-підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типа. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;2:86–7.

116. Сиволап ВД, Назаренко ОВ. Залізодефіцитна анемія. В: Діагностика та лікування анемій у жінок репродуктивного віку. Запоріжжя: ЗДМУ; 2018. с. 16–26.

117. Синицын АИ, Волобуев АИ, Малышева ВА, Руднева ТВ, Козаченко АВ, Руднев СВ. Результаты обследования женщин с сочетанными доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез и половых органов. Акушерство и гинекология. 2021;5:27–30.

118. Скурятіна НГ. Роль фітотерапії у відновленні менструальної функції у молодих жінок. Здоров'я жінки. 2019;6:11–5.

119. Слабкий ГО, Миронюк ІС, Качур ОЮ. Аборти, пологи та інфекції, що передаються статевим шляхом у дівчат та дівчат-підлітків, як проблема системи громадського здоров'я. Україна. Здоров'я нації. 2021;(2):29–34.

120. Сметник ВП. Половые гормоны и молочная железа. Акушерство и гинекология. 2012;14(5):133–6.

121. Суслікова ЛВ, Сербенюк АВ. Аналіз випадків невдалих спроб лікування трубно-перитонеального безпліддя методами ДРТ. Сімейна медицина. 2018;2(76):16–22.

122. Татарчук ТФ, Калугіна ЛВ. До питання щодо профілактики і терапії гормонзалежних гіперпроліферативних захворювань у жінок. Здоров'я жінки. 2018;7:51–7.

123. Телунц АВ, Богданова ЕА, Варламова ТМ. Состояние щитовидной железы и молочных желез у девушек пубертатного возраста. Акушерство и гинекология. 2016;6:21–3.

124. Тронько М, Большова О, ред. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с.

125. Туманський ВА, Чеpecь АВ. Порівняльна імуногістохімічна характеристика експресії рецепторів естрогену- α та прогестерону в проліферативному ендометрії. Патологія. 2016;1:85–91.

126. Турчина СІ, Начотова ТА, Кашкалда ДА. Тиреоїдна дисфункція та вторинна аменорея у дівчат. Сучасна педіатрія. 2016;4:113–6.

127. Турчина СІ. Корекція тиреоїдної дисфункції як спосіб профілактики та лікування в підлітків із порушенням становлення репродуктивної системи. Український журнал дитячої ендокринології. 2017;1:32–7.

128. Удовікова НО. Гонадотропна функція гіпофіза при первинній олігоменореї в дівчат-підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;1:31–5.

129. Усов ВО. Маммосцинтиграфия: основы, методики, клиническое применение. Вестник рентгенологии и радиологии. 2017;5:12–7.

130. Філіпцов ОО. Стан молочних залоз у жінок із безпліддям у циклах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;6:43–5.

131. Хаджиева НК, Кузнецова ИВ. Лечение нарушений менструального ритма у женщин со стресс-зависимой гипоталамической дисфункцией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2020;19(2): 11–16.

132. Хананова ФК, Михайлюта МА, Манащук СІ. Аномальні маткові кровотечі в дівчат-підлітків із синдромом гіперпролактинемії: діагностика та лікування. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2019;5(1):49–57.

133. Хащенко ЕП, Уварова ЕВ, Баранова АВ, Высоких МЮ, Сальникова ИА. Выраженность депрессивных симптомов у подростков на фоне олиго- и аменореи с учетом эндокринных факторов. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018;4:87–96.

134. Хиць АР. Менеджмент пацієнтів з ожирінням: рекомендації Європейського товариства ендокринології (European Society of Endocrinology – ESE). Український медичний часопис. 2020;1:48–50.

135. Ходан АГ. Ультразвукова характеристика внутрішніх статевих органів та особливості їх гемодинаміки на момент гемостазу в дівчат із пубертатними матковими кровотечами. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(4):152–4.

136. Цвелев ЮВ, Ильин АБ. Диагностика и лечение дисгормональных гиперплазий молочных желез у больных миомой матки. Акушерство и гинекология. 2009;2:30–4.

137. Цисар ЮВ. Роль тиреоїдної патології в становленні менструальної функції у дівчат-підлітків. Буковинський медичний вісник. 2019; 23(1):135–9.

138. Чайка ВК, Яковлева ЕБ, Сергієнко МЮ, Желтоноженко ЛВ. Недиференційовані форми мезенхімальної дисплазії як фактор ризику формування патології органів репродуктивної системи. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2015;17(2):45–8.

139. Шулятицька СМ. Особливості клінічної характеристики дівчат-підлітків з тиреоїдною патологією та порушеннями менструальної функції. Здоров'я жінки. 2018;2:49–52.

140. Шурпяк СА. Оценка эффективности дифференцированной терапии сочетанной дисгормональной патологии репродуктивных органов у женщин фертильного возраста с коморбидными состояниями. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018;8(4):534–44.

141. Шурпяк СО, Пирогова ВІ. Реабілітація репродуктивного здоров'я жінок з порушеннями менструального циклу внаслідок хронічних запальних захворювань органів малого таза. Репродуктивна ендокринологія. 2016;6:29–36.

142. Шурпяк СО, Пирогова ВІ. Репродуктивне здоров'я і коморбідні стани. Аспекти діагностики, лікування і реабілітації. Львів: Простір-М; 2018. 224 с.

143. Юзько ОМ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій на сучасному етапі. Практична медицина. 2121;2:46-52.

144. Яроцький МЄ, Семенюк ЛМ. Генетичні фактори розвитку гіперандрогенії у жінок. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;4(56): 24–34.

145. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. Obstet Gynecol. 2015 Dec;126(6):e143–6.

146. Alper BS, Kimber R, Reddy AK. Using ferritin levels to determine iron-deficiency anemia. Fam Pract. 2018;49(9):829–32.

147. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;131(6):157–71.
148. Anber M. Quantitative dynamic telethermometry in medical diagnosis and management. Boca Raton. CRC Presse. 2014;3:13–20.
149. Axelsson G, Rylander R, Molin I. Outcome of pregnancy in relation to irregular and inconvenient work schedules. *Br Ind Med* 2009;76:393–8.
150. Bae J, Park S, Kwon JW. Factors associated with menstrual cycle irregularity and menopause. *BMC Women's Health*. 2018;18 (1):36.
151. Baker FC, Driver HS. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep Med*. 2017;18 (6):613–22.
152. Bakhtar O. Pathology of Breast Cancer: Subtypes, Receptors, Biologic Markers, and Staging. *Surg Clin North Am*. 2023 Feb;103(1):1–15. doi: 10.1016/j.suc.2022.08.001.
153. Baumgartner A, Dietzel M, Saletu B et al. Influence of partial sleep deprivation on the secretion of thyrotropin, thyroid hormones, growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and estradiol in healthy young women. *Psychiatry Res* 2013;68:153–78.
154. Bertone-Johnson ER, Ronnenberg AG, Houghton SC, Nobles C, Zagarins S, Takashima-Uebelhoer BB, Faraj JL, et al. Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women. *Hum Reprod*. 2014 Sep;29(9):1987-94.
155. Biciková M, Szamel I. Allopregnanolone, pregnenolone sulfate, and epitestosterone in breast cyst fluid. *Steroids*. 2011;76(1):55–7.
156. Bittencourt CA, Dos Santos Simoes R, Bernardo WM, Fuchs LFP, Soares Junior JM, Pastore AR, Baracat EC. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding:systematic review and meta-analysis. *Ultras Obstet Gynecol*. 2017;50(1):32–9.

157. Bociaga-Jasik M, Garlicki A, Kalinowska-Nowak A. Concentration of proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-8) in the cerebrospinal fluid and the course of bacterial meningitis. *Przegl Lek.* 2014;71(2):78–85.

158. Borchert GH. Prostate specific antigen molecular forms in breast cyst fluid and serum of women with fibrocystic breast disease. *TCH Lab Anal.* 2009;33(2):75–81.

159. Breckwoldt M, Wieacker P. Hirsutismus. In: *Reproduktionsmedizin.* Stuttgart: Fischer; 2009. p. 483–7.

160. Bungum L, Jacobsson A, Rosén F, Becker C, Andersen C, Güner N, Giwercman A. Circadian variation in concentration of anti-Müllerian hormone in regularly menstruating females: relation to age, gonadotrophin and sex steroid levels. *Hum Reprod.* 2021;36(3):678–84.

161. Caffrey A, McNulty H, Irwin RE et al. Maternal folate nutrition and offspring health: evidence and current controversies. *Proceed Nutr Soc.* 2018;2018:1–13.

162. Campi R. Course of mammographic technique and atlas of mammography and ultrasound. *ECR.* 2009. 564 p.

163. Caruso S, Rugolo S, Agnello C, Romano M, Cianci A. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. *Sex Med.* 2009 Dec;6(12):3376–84.

164. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. *Matern Fetal Neonat Med.* 2018;29(16):1616–22.

165. Chung CL, Chen CH, Sheu JR. Proinflammatory cytokines, transforming growth factor-beta 1 and fibrinolytic enzymes in loculated and free-flowing pleural exudates. *Chest.* 2005;128(2):690–7.

166. Constant SL, Bottomry K. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T-cell responses: the alternative approaches. *Ann Rev Immunol.* 2007;15:297–322.

167. D'Arpe S, Di Feliciano M, Candelieri M, Franceschetti S, Piccioni MG, Bastianelli C. Ovarian function during hormonal contraception

assessed by endocrine and sonographic markers: a systematic review. *Reproductive Biomedicine Online*. 2016;33(4):436–48.

168. Darai E, Detchev R, Hugol D. Serum and cyst fluid levels of interleukin IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriomas and benign and malignant cystic ovarian tumours. *Hum Reprod*. 2019;34(8):168–75:

169. Degnim AC, Winham SJ, Frank RD, Pankratz VS, Dupont WD, Vierkant RA, et al. Model for predicting breast cancer risk in women with atypical hyperplasia. *Clin Oncol*. 2018 Jun 20;36(18):1840–6.

170. Dersanyi S, Zamborsky R, Krajciova L. Developmental dysplasia of the hip: a review of etiopathogenesis, risk factors, and genetic aspects. *Medicina*. 2020;56:1–12.

171. Diaz Lopez B, Diaz Rodriguez E, Urquijio C, et al. Melatonin influences on the neuroendocrine reproductive axis. *Ann NY Acad Sci* 2019;1057:337–64.

172. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. In: Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate. Washington (DC): Institute of Medicine (US), National Academy Press (US); 2018. p. 196–305.

173. Druckmann R. Profile of the progesterone derivative chlormadinone acetate – pharmacodynamic properties and therapeutic applications. *Contraception*. 2019 Apr;89(4):272–81.

174. Eggert-Kruse W, Kiefer I, Beck C. Role for tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1-beta: (IL-1 beta) determination in seminal plasma during infertility investigation. *Fertil Steril*. 2017;103(4):810–23.

175. Erbas H, Lennard TW, Lai LC. Latent forms of transforming growth factor-beta 2 (TGF-beta 2), in breast cyst fluid. *Anticancer Res*. 2019; 29(4):3077–82.

176. Faguy K. Fibrocystic Breast Changes. *Radiol Technol.* 2022 Jan;93(3):303M–15.
177. Field SL, Tathagata D, Cummings M, Orsi N. Cytokines in ovarian folliculogenesis, oocyte maturation and luteinisation. *Molec Reprod Devel.* 2014;81(4):284–314.
178. Foigart JM. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil-Steril.* 2018;89(5):963–9.
179. Fraser I, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A, Jensen J. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod.* 2021;36(10):2698–708.
180. Gautherie M. Improved system for the objective evaluation of breast thermogram. *Prog Clin Biol Res.* 2012;177:879–95.
181. Gautherie M. Thermobiological assessment of benign and malignant breast disease. *Am Obstet Gynecol.* 2013;167(8):861–9.
182. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozenthawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Res.* 2017;7(7):CD003414.
183. Gockbum W. Breast thermal imaging, the paradigm shift. In: *Thermologie Oesterreich.* 2017. p. 1021–56.
184. Gon S, Kundu T, Mallick D, Ghosh G. A Study on histopathological patterns of endometrium in different types of abnormal uterine bleeding among peri and postmenopausal women. *Dent Med Sci (IOSR-JDMS).* 2016;9:106–11.
185. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Clin Endocr Metabol.* 2017;102(5):1413–39.
186. Gracia CR, Shin SS, Prewitt M, Chamberlin JS, Lofaro LR, Jones KL, et al. Multi-center clinical evaluation of the Access AMH assay to determine

AMH levels in reproductive age women during normal menstrual cycles. *Assist Reprod Genet.* 2018;35(5):777–83.

187. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev.* 2017;38(4):502–19.

188. Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, Petraglia F, Arck P, Blockeel C, van Amsterdam P, Pexman-Fieth C, Fauser BC. Dydrogesterone pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(2):249–59.

189. Hacievliyagi S, Gunen H. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2016;110(5):846–54.

190. Hanjalic-Beck A, Schäfer WR, Deppert WR, Fischer L, Stein A, Seebacher L, et al. Chlormadinone acetate suppresses prostaglandin biosynthesis in human endometrial explants. *Fertil Steril.* 2019;105(4):1017–22.

191. Harlow SD, Campbell OM. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. *BJOG.* 2019;117(1):6–16.

192. Hazzard TM, Xu F, Stouffer RL. Injection of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 into the preovulatory follicle disrupts ovulation and subsequent luteal function in rhesus monkeys. *Endocrinology.* 2021;67(4):1305–12.

193. Heavy menstrual bleeding assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018. 186 p.

194. Hodgen GD. Neuroendocrinology of the normal menstrual cycle. *Reprod Med.* 2015;34(1):68–77.

195. Hu S, Yu Q, Wang Y, Wang M, Xia W, Zhu C. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2018;297(5):1081–8.

196. Huber JC, Heskamp ML, Schramm GA. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies. *Clin Drug Investig.* 2018;38(12):783–91.

197. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;133(6):377–84.

198. Isard HJ, Sweitzer CJ, Edelstein GR. Breast thermography. A prognostic indicator for breast cancer survival. *Cancer*. 2018;92(3):484–8:

199. Jensen JT, Lefebvre P, Laliberté F, Sarda SP, Law A, Pocoski J, et al. Cost burden and treatment patterns associated with management of heavy menstrual bleeding. *Women's Health (Larchmt)*. 2012;21(5):539–47.

200. Johansson A, Christakou AE, Iftimi A, Eriksson M, Tapia J, Skoog L, et al. Characterization of benign breast diseases and association with age, hormonal factors, and family history of breast cancer among women in Sweden. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun;4(6):e2114716.

201. Johnson J, Whitaker AH. Adolescent smoking, weight changes, and binge-purge behavior: associations with secondary amenorrhea. *Am Public Health*. 2020;112 (1):47–54.

202. Jukic AMZ, Upson K, Harmon QE, Baird DD. Increasing serum 25-hydroxyvitamin D is associated with reduced odds of long menstrual cycles in a cross-sectional study of African American women. *Fertil Steril*. 2019;109(1):172–9.

203. Jukic AMZ, Wilcox AJ, McConnaughey DR. 25-Hydroxyvitamin D and Long Menstrual Cycles in a Prospective Cohort Study. *Epidemiology*. 2018;29 (3):388–96.

204. Karpati F, Hjelte FL, Wretlind B. TNF-alpha and IL-8 in consecutive sputum samples from cystic fibrosis patients during antibiotic treatment. *Scand Infect Dis*. 2020;52(1):75–9.

205. Kim T, Nam GE, Han B. Associations of mental health and sleep duration with menstrual cycle irregularity: a population-based study. *Arch Women's Ment Health*. 2018;21 (6):619–26.

206. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of puberty: an approach to diagnosis and management. *American Family Physician*. 2017;96(9):590–9.
207. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physic*. 2019;100(1):39–48.
208. Kosak I. Pro-inflammatory cytokine response of the fluid contents of spermatoceles, and epididymal cysts. *Andrologia*. 2020;54(2):112–5.
209. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2015;18 (1):3–63.
210. Lai LC, Oncostatin M. Interleukin 2, interleukin 6 and interleukin 8 in breast cyst fluid. *Cancer*. 2014;79(3):369–72.
211. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: an overview. *Endocrinol Invest*. 2019;42:1001–10.
212. Lennard CM, Mann EA. Interleukin-1 beta, interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in chronic sinusitis response to systemic corticosteroids. *Am Rhinol*. 2019;24(6):367–73.
213. Lindh I, Ellström A, Milsom I. The effect of combined oral contraceptives and age on dysmenorrhoea: an epidemiological study. *Hum Reprod*. 2021;137(3):676–82.
214. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility *American Family Physician*. 2015;91(5):308-314.
215. May D, Liu G, Zhang X, Zhang Q, Gao T, Liu M. Massage treatment of hyperplasia of mammary glands: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 24;99(52):e23601.
216. Maeda Y, Kamimura R, Higashi S. A simple, accurate, and sensitive assay method of dehydroepiandrosterone sulfate: application for quantitative determination in human breast cyst and duct fluids. *Steroids*. 2020;87(5):333–8.

217. Mahdi BM. Role of some cytokines on reproduction. *Mid East Fert Soc.* 2021;26(3):220–3.

218. Makarchuk OM, Dziombak VB. Characteristics of reproductive potential in women with a disorder of menstrual function regularization in anamnesis taking into account body mass index. *Pediatr Obstet Gynecol.* 2017;2:93–7.

219. Malatesta M, Mannello F. Differential distribution of soluble and complexed forms of prostate-specific antigen in cyst fluids of women with gross cystic breast disease. *Clin Lab Anal.* 201;31(2):81–6.

220. Malik VS, Willett WC, Hu FB. From the Downey Obesity Report, February 28th, 2013. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nature Rev Endocrinol.* 2019;19(1):13–25.

221. Marquez S, Molinero O. Energy availability, menstrual dysfunction and bone health in sports an overview of the female athletetriad. *Nutr Hosp.* 2013;28(4):1010–7.

222. Matthews ML. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynec Clin North Am.* 2015;42(1):103–15.

223. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. 98 p.

224. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the Luteal Phase. *Obstet Gynecol Clin North America.* 2015;42(1):135–51.

225. Meif W, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(4):516–27.

226. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2204–8, 2208.e1-3.

227. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS;FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int Gynecol Obstet.* 2018;143(3):393–408.

228. Neg EY, Sudharsan NM. Numerical uncertainty and perfusion-induced instability in bioheat equation: its importance in thermographic interpretation. *Med Eng Technol.* 2017;25(1):222–9.

229. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, Salvadoret J, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrin.* 2019; 182(1):11–2.

230. Pelissier C, Basdevant A, Conard J, Egloff M, Husson T, Guyenne TT. Progestogen contraception using chlormadinone acetate in women presenting high vascular risk. *Contracept Fertil Sex.* 2017;45(1):45–54.

231. Pfeiffer CM, Rogers LM, Bailey LB, Gregory JF 3rd. Absorption of folate from fortified cereal-grain products and of supplemental folate consumed with or without food determined by using a duallabel stable-isotope protocol. *Am Clin Nutr* 2021;86:1388–97.

232. Pinola P, Lashen H, Bloigu A, Puukka K, Ulmanen M, Ruokonen A, Martikainen H, et al. Menstrual disorders in adolescence: a marker for hyperandrogenaemia and increased metabolic risks in later life? *Hum Reprod.* 2018;33(1):3279–86.

233. Plan of measures on sexual and reproductive health care in the support of implementing the Agenda in the field of constant development for the period up to 2030 in Europe – no one is left unattended. Copenhagen. WHO Regional Office for Europe. 2016 [http: www.euro.who.int/ __data/assets/pdf_file/.../66wd13r_SRHActionPlan_160524](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/.../66wd13r_SRHActionPlan_160524)

234. Pleasant V. Benign breast disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2022;65(3): 448–60. doi: 10.1097/GRF.0000000000000719.

235. Pleasant V. Management of breast complaints and high-risk lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022 Sep;83:46–59. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.017.

236. Potgieter HC, Magagane F, Bester MJ. Oestrogen and progesterone receptor status and PgR/ER ratios in normal and myomatous human myometrium. *East Afr Med*. 2014;72:510–4.

237. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(6):44–50.

238. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):416–25.

239. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):9–17.

240. Prior JC, Naess M, Langhammer A, Forsmo S. Ovulation prevalence in women with spontaneous normal-length menstrual cycles – a population-based cohort from HUNT3, Norway. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134473.

241. Radzinsky BE, Ordiyants IM, Maslennikova MN, Pavlova EA, Kardanova VV. Possibilities of therapy for the combination of uterine fibroids and benign breast dysplasia. *Reprod Endocr*. 2017;4(36): 86–9.

242. Rance NE, Dacks AP, Mittelman-Smith MA et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: A novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34 (3):211–27.

243. Romaán M, Louro J, Posso M, Alcántara R, Peñalva L, Sala M, et al. Breast density, benign breast disease, and risk of breast cancer over time. *Eur Radiol*. 2021 Jul;31(7):4839–47.

244. Roy D, Belsham DD. Melatonin receptor activation regulates GnRH gene expression and secretion in GT1-7 GnRH neurons signal transduction mechanisms. *Biol Chem* 2012;287:251–8.

245. Russo J, Russo IH. Role of hormones in human breast development: the menopausal breast. In: *Menopause Biology and Pathobiology*. New York: 2016. p. 184–93.

246. Sakumoto R, Jee BC, Moon SY. Expression of mRNAs for interleukin-4, interleukin-6 and their receptors in porcine corpus luteum during the estrous cycle. *Dom Anim Endocrinol*. 2016;41(3):246–57.

247. Salmanov A, Artyomenko V, Hladenko S. Hyperplasia of the female reproductive organs in Ukraine. *Wiad Lek*. 2023;76(3):467-73. doi: 10.36740/WLek202303101

248. Salmanov AG, Vitiuk AD, Kovalyshyn OA, Kutytska TV, Korniyenko SM, Rud VO. Prevalence and risk factors of infertility in Ukraine: results a multicenter study (2019-2021). *Wiad Lek*. 2022;75(5, p. 2):1058–65. doi: 10.36740/WLek202205202

249. Schramm GA, Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception*. 2021;94(4):390–401.

250. Shimizu T, Kaji A, Murayama C, Magata F, Shirasuna K, Wakamiya K, Okuda K. Effects of interleukin-8 on estradiol and progesterone production by bovine granulosa cells from large follicles and progesterone production by luteinizing granulosa cells in culture. *Cytokine*. 2021;67(1): 175–81.

251. Slabkyi GO, Zhylka NA, Myroniuk IS. Characteristics of some indicators of reproductive health of the female population of Ukraine. *Wiad Lek*. 2018;71(9):1803–8.

252. Smirnova TL, Gerasimova LB. Features of clinical manifestations of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Card Intern Med*. 2018;152(8):40–4.

253. Soni C, Karande AA. Glycodelin-A interferes with IL-2/IL-2R signalling to induce cell growth arrest, loss of effector functions and apoptosis in T-lymphocytes. *Hum Reprod.* 2021;36(4):1005–15.

254. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign breast disease in women. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(33-34):565–74.

255. Tanaka E, Momoeda M, Osuga Y, Rossi B, Nomoto K, Hayakawa M, et al. Burden of menstrual symptoms in Japanese women: results from a survey-based study. *Med Econ.* 2019;22(11):1255–66.

256. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–18.

257. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int Gynec Obstet.* 2018;143(3):393–408.

258. Thomas PS. Diagnosis and management of high-risk breast lesions. *Natl Compr Canc Netw.* 2018 Nov;16(11):1391–6.

259. Tremellen K, Savulescu J. Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis. *Hum Reprod.* 2014;29(12):2606–14.

260. Trofimova TN, Solntseva IA. Possibilities of echography in the diagnosis of diffuse fibrocystic mastopathy. *Sono Ace International.* 2018;6:79–84.

261. Ueno T, Matsushima K. Significance of macrophage chemoattractant protein-1 in macrophage recruitment, angiogenesis, and survival in human breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(8):3282–9.

262. Urmi SJ, Begum SR, Fariduddin M, Begum SA, Mahmud T, Banu J, Chowdhury S, et al. Hypothyroidism and its effect on menstrual pattern and fertility. *Mymensingh Med.* 2020;24(4):765–9.

263. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;10:CD009154.

264. Vecchio GM, Angelico G, Broggi G, Virzì V, Salvatorelli L, Magro G. Benign myofibroblastic/epithelial lesions of the breast with minimally infiltrative margins. *Pathol Res Pract.* 2021;226:153577.

265. Venetis C, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Bontis J, Devroey P, Tarlatzis B. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(4):343–55.

266. Wang J, Zhao R, Cheng J. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound to differentiate benign and malignant breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2022 Apr;149:110219. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110219.

267. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, Stuart JJ, Manson JE, Missmer SA, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;30(371):m3464.

268. Weaver M, Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022;49(1):57–72. doi: 10.1016/j.ogc.2021.11.003.

269. Weidner N, Semple JP, Welch WR. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *Engl Med.* 2019;32(4):1–8.

270. Wenzek C, Boelen A, Westendorf AM, Engel DR, Moeller LC, Führer D. The interplay of thyroid hormones and the immune system – where we stand and why we need to know about it. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(5):65–77.

271. Weyand AC, Quint EH, Freed GL. Incidence of thyroid disease in adolescent females presenting with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr.* 2019 Sep;212:232–4.

272. Wolff M, Kollmann Z, Flück C, Stute P, Marti U, Weiss B, Bersinger NA. Gonadotrophin stimulation for in vitro fertilization significantly alters the hormone milieu in follicular fluid: a comparative study between natural cycle IVF and conventional IVF. *Hum Reprod.* 2014;129(5):1049–57.

273. Xing X, Xue P, Li SX, Zhou J, Tang X. Sleep disturbance is associated with an increased risk of menstrual problems in female Chinese university students. *Sleep Breath.* 2020;24:1719–27.

274. Yahara T, Koga T. Relationship between microvessel density and thermographic hot areas in breast cancer. *Surgery Today.* 2013;43:243–8.

275. Yousfani ZA, Atta J, Soofi KL, Baloch ZA, Ayyaz M, Raza M. Thyroid dysfunction in patient with menstrual disturbances: six months multidisciplinary study. *Indo Am Pharm Sci.* 2017;4(2):342–5.

276. Zaidlova-Wuttke D, Wuttke V. Common roots of premenstrual syndrome, premenstrual mastodynia, fibrocystic mastopathy and infertility. *Reprod Endocr.* 2019;1:66–74.

277. Zeng X, Xie YJ, LiuYT, Long SL, Moet -C. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020;502:214–21.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Вдовиченко ЮП, Гладенко СЄ. Порухнення 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 пацієнток 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 рецидивів 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 пацієнток 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 бе-

резня 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.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ – Черкаси – Кропивницький - Чернігів), тема «Корекція порушень менструальної функції при поєднанні гіперпластичних процесів ендометрія та дифузної мастопатії» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ – Одеса – Миколаїв - Херсон), тема «Тактика лікування порушень менструальної функції у жінок з дифузною дисплазією молочних залоз» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ - Дніпро - Кривий Ріг - Запоріжжя), тема «Особливості патогенезу доброякісної дисплазії молочних залоз у жінок репродуктивного віку» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ – Тернопіль - Хмельницький), тема «Різні форм дисплазії молочних залоз: клініка та патогенез» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ – Чернівці - Ужгород), тема «Вплив порушень менструальної функції на розвиток дисплазії молочних залоз» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро - Запоріжжя), тема «Функціональний стан грудних залоз у жінок із порушеннями менструальної функції ендокринного генезу» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (22 квітня 2021 року, Київ - Вінниця - Житомир), тема «Нові аспекти патогенезу доброякісної дисплазії молочних залоз у жінок репродуктивного віку» (доповідь, тези).