

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕР-
СТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»

БЕЗПЛІДНІСТЬ ТА ДОБРОЯКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

За редакцією професора А.Г. Корнацької,
члена-кореспондента НАМН України Т.Ф. Татарчук,
доктора медичних наук О.Д. Дубенко

Київ - Полтава 2017

УДК: 618.17+612.4+618.19

Рекомендовано до друку вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (протокол № 7 від 15.06.2016).

Авторський колектив: Корнацька А.Г., Татарчук Т.Ф., Дубенко О.Д., Баранецька І.І., Головченко Л.В., Горбань Н.Є., Горовенко Н.Г., Даниленко О.Г., Дронова В.Л., Дубчак А.Є., Задорожна Т.Д., Кондратюк В.К., Ліхачов В.К., Лісяна Т.О., Лук'янова І.С., Овчар І.В., Пустовалова О.І., Ракша І.І., Ревенько О.О., Россоха З.І., Тарасюк Б.А., Чернишов В.П., Добровольська Л.М., Макаров О.Г., Тарановська О.О., Шиманська Я.В.

Рецензенти:

Венцківський Б.М., доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця МОЗ України.

Жук С.І., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології і медицини плода Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України.

Безплідність та доброякісні захворювання молочної залози/за ред. А.Г. Корнацької, Т.Ф. Татарчук, О.Д. Дубенко.–Київ, 2017.–...с.

В монографії розглядаються патогенетичні аспекти розвитку доброякісної патології молочних залоз у жінок з безплідністю, підвищення ефективності діагностики та лікування безплідності. На підставі вивчення частоти, структури, клінічних проявів доброякісних дисплазій молочних залоз, стану молочних залоз та щитовидної залози у жінок із безплідністю, ендокринного гомеостазу, мікробіоценозу піхви та виділень з молочних залоз, морфофункціонального стану ендометрія, цитології секрету молочних залоз, рівнів гомоцистеїну та фолієвої кислоти та генів гормонального гомеостазу, науково обґрунтована та розроблена система активного скринінгу і лікувально-профілактичних заходів для покращення стану репродуктивного здоров'я, реабілітації репродуктивної функції та запобігання мамологічної патології у жінок з безплідністю.

Монографія складена за результатами науково-дослідної роботи відділення реабілітації репродуктивної функції жінки ДУ «ІПАГ НАМН України» із залученням фахових лабораторій та діагностичних відділень інституту.

Цей науковий труд призначений для широкого кола науковців, лікарів-інтернів та практикуючих лікарів з фахів акушерство і гінекологія, загальна практика/сімейна медицина, а також для студентів медичних вишів.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. Сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування безплідності жінок з доброякісними дисплазіями молочних залоз	9
1.1. Безплідність: соціальна та медична актуальність	9
1.2. Сучасні клініко-діагностичні аспекти доброякісних захворювань молочних залоз у жінок	17
РОЗДІЛ 2. Методичне обґрунтування дослідження. Матеріал і методи дослідження	39
РОЗДІЛ 3. Клінічна характеристика обстежених жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз	51
3.1. Результати програм клінічного скринінгового обстеження молочної та щитовидної залози у жінок з безплідністю	51
3.2. Клініко-параклінічна характеристика обстежених жінок	60
РОЗДІЛ 4. Психоемоційний стан та стан вегетативної нервової системи з адаптаційним резервом жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз	77
РОЗДІЛ 5. Результати клінічних, лабораторних та апаратних методів обстеження у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз	88
5.1. Оцінка стану органів репродуктивної системи у обстежених жінок за результатами апаратних методів дослідження в динаміці лікування безплідності	88
5.2. Клініко-сонографічні особливості стану молочних та щитоподібної залоз у обстежених жінок	103
5.3. Стан гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з доброякісними дисплазіями молочних залоз в динаміці лікування безплідності	122

5.4. Особливості мікробіоценозу біологічних середовищ репродуктивного тракту та секрету молочних залоз у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз	128
5.5. Оцінка стану системного та місцевого імунітету в біологічних середовищах у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз	138
РОЗДІЛ 6. Морфофункціональний стан та імуно-гістохімічна характеристика органів-мішеней (ендометрій, молочна залоза) та рівень їх рецептивності у жінок з доброякісними дисплазіями молочних залоз	146
6.1. Морфологічний стан ендометрія у обстежених жінок	146
6.2. Особливості клітинного складу виділень із молочної залози у обстежених жінок	159
РОЗДІЛ 7. Діагностична значимість метаболічних маркерів (гомоцистеїн та фолієва кислота) в розвитку доброякісних дисплазій молочних залоз у жінок з безплідністю	168
РОЗДІЛ 8. Генетичні чинники ризику розвитку доброякісних дисплазій молочних залоз у жінок з безплідністю	177
РОЗДІЛ 9. Алгоритм лікування безплідності з урахуванням стану молочних залоз, обґрунтування діагностичного скринінгу та профілактики мамологічної патології	189
9.1. Обґрунтування системи лікувально-профілактичних заходів у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз	189
9.2. Оцінка ефективності лікування жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз	205
ПІДСУМКИ	222
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	227
ЛІТЕРАТУРА	228

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

Абс. ч-	Абсолютне число
БАЕ -	Безплідність асоційована ендометріозом
ГЕ -	Генітальний ендометріоз
ГСГ -	Гістеросальпінгографія
ГнРГ -	Гонадотропін-релізінг гормон
ГЦ -	Гомоцистеїн
ГГС -	Гіпоталамо-гіпофізарна система
ГГЦ -	Гіпергомоцистеїнемія
ДДМЗ -	Доброякісна дисплазія молочних залоз
ДЕАс -	Дегідроепіандростенолон сульфат
ДОФА -	Діоксифенілаланін
ДРТ -	Допоміжні репродуктивні технології
ДНК -	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКЗ -	Екстракорпоральне запліднення
Е -	Естроген
Е2 -	Естрадіол
ІПСШ -	Інфекції, що передаються статевим шляхом
ІПЧР -	Інсуліноподібний чинник росту
КТ -	Комп'ютерна томографія
КОК -	Комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ-	Лютеїнізуючий гормон
МЗ -	Молочні залози
МЦ -	Менструальний цикл
МРТ -	Магнітно-резонансна мамографія
НЛФ -	Недостатність лютеїнової фази
ОК -	Оральні контрацептиви
Оощ -	Одиниці оптичної щільності
П -	Прогестерон
Прл -	Пролактин
ПМС -	Предменструальний синдром
РМ -	Рентгенологічна мамографія
РМЗ -	Рак молочної залози
РЕЧР -	Рецептори епідермального чинника росту

РНК -	Рибонуклеїнова кислота
РЕ -	Рецептори естрадіолу
РП -	Рецептори прогестерону
СПКЯ -	Синдром полікістозних яєчників
Т -	Тестостерон
ТТГ -	Тіреотропний гормон
ТПБ -	Трубно-перитонеальна безплідність
ФКМ -	Фіброзно-кістозна мастопатія
ФК -	Фолієва кислота
ФСГ -	Фолікулостимулюючий гормон
ХГЛ -	Хоріонічний гонадотропін людини
ХС -	Хронічний сальпінгіт
ЦІК -	Циркулюючі імунні комплекси
ЩЗ -	Щитоподібна залоза
УЗМ -	Ультразвукова мамографія
УЗД -	Ультразвукове дослідження
BRCA1 -	2 гени раку молочної залози
ESR2 -	Ген естрогену 2
TNFa -	Фактор некрозу пухлин
1 FN -	Ген інтерферону
IL-6, 2 -	Інтерлейкіни
Ig A -	Імуноглобулін А
Ig G -	Імуноглобулін G
Ig M -	Імуноглобулін М
Th1 -	Т-хелпер1 типу
N -	Кількість обстежених хворих
P -	Вірогідність
FSHr -	Рецептор фолікулостимулюючого гормону
bcl-2,bclx -	Проонкогени
SlgA -	Секреторний імуноглобулін А

ВСТУП

Відновлення репродуктивної функції жінок, які страждають на безплідність, частота якої коливається у межах від 10-15% до 18-20%, є актуальною медичною та соціальною проблемою. Для її вирішення постають задачі не тільки настання зачаття, але і завершення вагітності та збереження здоров'я жінки [1-3]. Застосування комплексних багатокомпонентних методів консервативної терапії, впровадження в клінічну практику методів реконструктивної та ендоскопічної мікрохірургії, новітніх репродуктивних технологій, досягнення клінічної фармакології в області нейрогуморальних взаємовідношень підвищило результативність лікування безплідності [4-6]. Разом з тим, саме лікування порушень репродуктивної функції може призвести до розвитку інших патологічних станів, в першу чергу, до захворювань молочних залоз, від доброякісних дисплазій до злоякісних новоутворень [7-9].

Частота доброякісних дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок з безплідністю сягає 60-80 % [10-13], що визначає інтерес не тільки до спостереження та лікування цієї патології, а і для ранньої діагностики злоякісних пухлин молочних залоз, які зустрічаються в три-п'ять разів частіше на тлі їх доброякісних новоутворень [14-16]. Ступінь ризику раку молочних залоз у жінок з безплідністю залежить від причини останньої, дії медикаментозних засобів, які використовуються для її лікування, та від змін гормонального статусу, що відбуваються при цьому [17-18]. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню впливу екзогенних гормонів на тканину молочних залоз, питання гормональної терапії у жінок із безплідністю залишаються предметом постійних дискусій.

Враховуючи специфіку демографічної ситуації сучасної України, несприятливу тенденцію до збільшення частоти безплідності, стає очевидною необхідність поглибленого дослідження патогенетичних механізмів розвитку доброякісних дисплазій молочних залоз у даного контингенту жінок з метою розробки новітніх принципів діагностики, профілактики та диференційованого застосування сучасних репродуктивних методів

реабілітації репродуктивної функції та профілактики мамологічної патології.

Враховуючи високу частоту доброякісної патології молочних залоз у жінок з безплідністю, що обумовлена впливом багатфакторних чинників, які викликають гормональну дисфункцію та спричиняють розвиток патогенетичних проліферативних процесів в органах-мішенях репродуктивної системи, виникає необхідність обережного застосування медикаментозного арсеналу. Пріоритетними треба вважати комплексні заходи, направлені на активну діагностику та лікування генітальної і соматичної патології у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією, що є запорукою запобігання захворювань молочної залози [19-25].

Автори щиро вдячні співробітникам фахових лабораторій та діагностичних відділень ДУ «ІПАГ НАМН України» (бактеріології, імунології, ендокринології, патоморфології, функціональної діагностики) к.біол.н. Арчаковій Т.М., к.біол.н. Пономарьовій І.М., к.біол.н. Стамболі Л.В.

Окрема вдячність від учнів професору, доктору медичних наук, заслуженому лікарю України Іванюті Лідії Іванівні, керівнику відділення реабілітації репродуктивної функції жінки (1982-2007 рр.), яка була автором ідеї та написання даної наукової праці.

РОЗДІЛ 1.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДНОСТІ У ЖІНОК З ДОБРОЯКІСНИМИ ДИСПЛАЗІЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

1.1. Безплідність: соціальна та медична актуальність

Безплідність в суспільстві є не тільки медичною патологією, а й являє собою соціальне явище, яке негативно впливає не лише на демографічні показники, але, нерідко, є причиною сімейних негараздів, психологічного дискомфорту і зниження соціальної активності подружжя [15,16]. Тому збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки – важлива медична та державна задача, вирішення якої визначає можливості відтворення та збереження здорового генофонду [33, 68, 71]. Пріоритетними задачами треба вважати комплексні медико-соціальні заходи, які направлені на збереження репродуктивного здоров'я [87,110].

Причини безплідності розподіляють на дві групи: фактори віддалені або ті, які передують безпліддю, та наближені або безпосередні, які виключають можливість запліднення [119]. До передуючих причин відносяться анатомо-функціональні порушення розвитку та становлення статевої системи в критичні періоди розвитку хлопчика та дівчинки [136,161]. Найбільш важливим з них є пубертатний період, який визначає стан репродуктивної функції у майбутньому [161].

Показники безплідності в світі коливаються в широких межах (9-29%), показник 15% і вище є демографічно небезпечним [16, 76]. На даний момент в Україні ще не проводились епідеміологічні дослідження для відтворення реальної розповсюдженості безплідності в різних регіонах країни [3, 13, 42, 239].

Середня частота жіночої безплідності складає 43-50%, чоловічої – 30-40%, поєднаної – 15-30% [15, 183]. Деякі автори вказують, що жіноча безплідність в 2-3 рази перевищує чоловічу [14, 85]. Це протиріччя залежить від регіональних особливостей структури неплідного шлюбу або зумовлене недосконалістю методологічних підходів до обстеження. Проблема

чоловічої неплідності останніми роками набуває все більшої актуальності. В 52-72% випадків неплідність зумовлена впливом декількох чинників, значно менша частина – впливом одного чинника [15, 85, 183].

В Європі переважає первинна безплідність (69-73%), зумовлена низькою часткою абортів та інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ), високим соціально-економічним рівнем життя і доступністю кваліфікованої медичної допомоги [2, 3, 95, 117, 132, 220]. За даними вітчизняних авторів, первинна та вторинна безплідність становлять 47% та 53% відповідно. До основних чинників, які сприяють розвитку вторинної жіночої безплідності, відносяться запальні процеси після абортів (62%), перенесені хірургічні та гінекологічні операції (33,4%), патологічні пологи (4,6%) [95, 97, 188]. Трубно-перитонеальна безплідність часто поєднується з СПКЯ (43,3%), ендометріозом (23,7%), міомою матки (24,4%), аномаліями розвитку статевих органів (4,4%) [190]. Вивчення спектру вірусно-бактеріальних чинників, що індукують неплідність подружніх пар, вказує на значну роль хламідійної інфекції в розвитку жіночої безплідності [95, 97].

Серед причин первинної неплідності домінують гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова недостатність та пов'язані з нею овуляторні зміни, які часто проявляються порушенням менструального циклу [188]. Стійка ановуляція, відсутність адекватної корекції порушень менструального циклу призводять до розвитку ендокриннозалежних гінекологічних захворювань, одним з проявів яких є первинна неплідність [188]. Уваги заслуговує група хворих з підвищенням рівня пролактину крові (40% пацієнтів з ендокринними формами неплідності) [85, 188]. Незважаючи на відносно високу частоту мікро- та макроаденом гіпофізу [85, 188], 12-45% неплідних жінок з підвищеною секрецією пролактину мають функціональну гіперпролактинемію, не пов'язану з наявністю пухлин. У пацієнток з нормальним рівнем пролактину частими факторами ендокринної неплідності є СПКЯ, гіперандрогенні стани різного генезу, дисфункція та гіпофункція гіпоталамо-гіпофізарної системи. За різними даними [102], ендокринна неплідність складає 32-40%, успішне лікування даної патології сягає 60-70%. [188].

Значення патології шийки матки (цервікальний фактор) як причини неплідності підтверджене різними дослідниками. Частота цервікального чинника жіночої неплідності сягає 20%. Цервікальний фактор включає: наявність антиспермальних антитіл в цервікальному слизі, зміни властивостей цервікального слизу при гормональному дисбалансі, анатомічні зміни шийки матки, запалення екзо- та ендocerвіксу.

Матковий та шийковий чинники зустрічаються в 5-17% випадків. Вони пов'язані з внутрішньоматковими втручаннями; патологічними пологами і абортами, ускладненими інфекцією; травматичними ураженнями тіла та шийки матки. Маткова форма неплідності в основному пов'язана з наявністю внутрішньоматкових синехій та аномаліями розвитку матки [332, 333, 334].

Останнім часом все більше уваги приділяється імунним чинникам неплідності, визначенню антиспермальних антитіл в цервікальному слизі, крові, перитонеальній та фолікулярній рідині. Частота імунного фактору становить 2-5%.

Неплідність також спостерігається при міомах матки, пухлинах яєчників, вроджених аномаліях розвитку жіночих статевих органів. Поєднання міоми матки з трубно-перитонеальним чинником, зовнішнім генітальним ендометріозом, СПКЯ, пухлинами яєчників спостерігається у 40-60% хворих на неплідність жінок [45, 85, 188, 233].

Зростає роль чоловічої неплідності, яка поділяється на секреторну, обтураційну (екскреторну), аутоімунну [11, 21, 89, 157]. Поліетіологічність чоловічої неплідності, функціональний зв'язок чоловічих гонад з усіма органами та системами в організмі зумовлюють велику складність розробки адекватних методів лікування порушень сперматогенезу. Виявлення антиспермальних антитіл в цервікальному слизі неплідних жінок досягає 15-28%.

Експертною групою ВООЗ запропонована схема класифікації безпліддя у жінок за діагностичними групами, в залежності від етіологічних факторів [14, 16]:

- 1 група – гіпоталамо-гіпофізарна недостатність;
- 2 група – гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція;

- 3 група – яєчникова недостатність;
- 4 група – вроджені та набуті порушення функцій статевих органів;
- 5 група – гіперпролактинемія при наявності пухлини в гіпоталамо-гіпофізарній області;
- 6 група – гіперпролактинемія без пошкодження гіпоталамо-гіпофізарної області;
- 7 група – аменорея на тлі пухлини в гіпоталамо-гіпофізарній області.

Причини жіночої неплідності коливаються в широких межах: порушення овуляції – 35-40%, непрохідність маткових труб – 30-70%, поєднання гінекологічної та соматичної патології – 15-25%, неплідність незрозумілого генезу – до 10%, імунологічні причини – 2%. В 30-35% виявлена оліго- або азооспермія у чоловіка [230, 239].

Аналіз структури безплідного шлюбу вказав на те, що головне місце при безплідності займають патологічні стани, обумовлені захворюваннями, які передаються статевим шляхом [88, 113]. Друге місце належить ендометріозу [86, 87] та ендокринним факторам у жінок, олігозооспермії у чоловіків. Частота безпліддя невизначеного генезу становить 2-5%. В структурі жіночого безпліддя превалює вторинне безпліддя, складаючи 60% усіх випадків у містах, 82% – у сільській місцевості [136].

В діагностиці причин безпліддя значної уваги заслуговують вірна оцінка анамнезу та перебігу препубертатного і пубертатного періодів. Спеціальні методи обстеження включають в себе огляд хворого з оцінкою морфограми, індексу маси тіла (ІМТ), стану вторинних статевих ознак. При гінекологічному та андрологічному дослідженнях оцінюється стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів з певним акцентом на виявлення найбільш інформативних ознак репродуктивного здоров'я.

Оцінка стану гіпоталамо-гіпофізарної системи (ГГС) проводиться за допомогою комплексного клініко-гормонального обстеження, яке включає рентгенологічне дослідження черепу та турецького сідла, магніто-резонансне обстеження головного мозку. Ендокринна функція ГГС оцінюється за порушеннями вуглеводного обміну, для чого використовується глюкозо-толерантний тест, у жінок – тест з метформіном. Сучасні раді-

оїмунологічні дослідження дозволяють визначити вміст гонадотропних (ФСГ, ЛГ, пролактин) та статевих (естрогени, прогестерон та андрогени) стероїдів у сироватці крові. Для оцінки гормональної функції яєчників і стану матки також використовується гістологічне дослідження ендометрію. Гістеросальпінгографія [113, 146, 230, 233, 239] та гістероскопія дозволяють оглянути порожнину матки та візуально виявити патологію ендометрію [77, 118, 147, 237, 396]. Для візуальної оцінки стану органів черевної порожнини та малого тазу у чоловіків і жінок широко використовується лапароскопія [77, 237, 239, 338]. Ультразвукове обстеження широко використовується для визначення стану яєчників і матки у жінок, тестикул і передміхурової залози у чоловіків.

Для осіб, які страждають на безпліддя, характерні душевні особисті переживання, зниження загальної активності і працездатності. При безплідді у шлюбі може спостерігатися асоціальна поведінка подружжя (позашлюбні зв'язки, алкоголізм), поглиблення егоїстичних рис характеру, порушення психоемоційної сфери і сексуальні розлади. Серед жінок, що страждають безпліддям, відзначається підвищена невротизація, почуття провини, тривога, роздратованість, поганий настрій. До 70% безплідних шлюбів розривається [91].

В останні роки інтерес до проблеми психологічних чинників при безплідді зріс. Вивченням безпліддя як медико-соціальної проблеми займаються ряд дослідників [33, 68, 78, 275]. Однак комплексного медико-соціального дослідження жінок, які страждають на безпліддя, практично не проводилося. Нечисельні дослідження, що стосуються порушень дітородної функції при дії психогенних стресових факторів, носять скоріше констатуючий та описовий характер без розкриття механізмів, порушень, що розвиваються [64, 75].

Ефективність відновлення репродуктивної функції складається з трьох основних частин: оцінки стану репродуктивної функції пацієнтів за допомогою стандартизованого алгоритму обстеження, діагностики факторів безпліддя та проведення комплексної поетапної терапії в залежності від клінічної форми захворювання [169, 171].

При гінекологічному дослідженні виявляють анатомічні особливості репродуктивних органів. Стан шийки матки оцінюють за допомогою кольпоскопії, яка є обов'язковим скринінговим методом обстеження[95].

У зв'язку з високою частотою запальних захворювань статевих шляхів [109, 168, 171] у жінок репродуктивного віку та їх негативним впливом на стан репродуктивної системи, необхідним є обстеження всіх жінок з безпліддям на наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ) [14, 16, 157].

При виявленні ІПСШ проводять етіотропну терапію з урахуванням інфекційного агенту та наступним контрольним обстеженням [169, 171, 181].

Сьогодні багато клініцистів визнають недоцільним оцінювати функцію яєчників за тестами функціональної діагностики: графіком базальної температури та визначенням цервікального числа за Inster. Показники базальної температури залежать від багатьох факторів, в тому числі від гострих та хронічних захворювань, особливостей харчування, прийому алкоголю та ін. У деяких жінок з нормальним гормональним профілем немає підвищення базальної температури, незважаючи на наявність овуляції, яка діагностована іншими, більш точними методами [13, 176, 177].

Вміст прогестерону для оцінки повноцінності овуляції та функції жовтого тіла визначають на 20-22й день лютеїнової фази циклу [171, 177, 183, 187, 188]. Пролактин є гормоном адаптації та універсальним маркером неблагополуччя в репродуктивній системі. Діагноз гіперпролактинемії ставлять на основі підвищення рівня гормону в 2-х пробах крові. Якщо в одній пробі вміст гормону підвищений, а в іншій – нормальний, то дослідження повторюють ще раз, у ранню фазу циклу (5-7-й день), та за сумою 2-х одержаних значень встановлюють або виключають діагноз гіперпролактинемії. У пацієнток з регулярним ритмом менструацій, в переважній більшості випадків, гіперпролактинемія носить транзиторний характер і завжди поєднується з патологією органів малого тазу, в структурі якої провідне місце займає зовнішній генітальний ендометріоз (55,4%). Медикаментозна терапія антигормонами (аГнРГ, даназол) дозволяє нормалізувати рівень ПРЛ у плазмі крові більш ніж у 70% жінок та

досягнути настання вагітності в кожній другій з них без використання парлодела [85, 188, 209]. При оліго- та аменореї обов'язковим є дослідження в плазмі крові ПРЛ, ФСГ, ЛГ, тиреотропного гормону (ТТГ), естрадіолу (Е2), тестостерону, кортизолу, ДЕА-С, трийодтиронину (Т3), за показами – дегідроепіандростерону (ДЕА) та 17-оксипрогестерону (17-ОП) [85, 209, 222].

Післякоїтальний тест (ПКТ) є доступною скринінговою пробою, яка дозволяє оцінити біологічну сумісність сперматозоїдів та цервікального слизу. Проводити ПКТ необхідно чітко за стандартами, так як їх ігнорування призводить до хибних результатів та, у подальшому, – до невдалого лікування [15, 16]. Основним скринінговим імунологічним методом обстеження є МАР-тест, за допомогою якого визначають антиспермальні антитіла (АСАТ) в еякуляті. Присутність АСАТ свідчить про наявність імунного фактору безпліддя, частота їх виявлення коливається від 5% до 65% [27]. Норма для МАР-тесту – менше 30%. Показники МАР-тесту, які перевищують 30%, є основою для встановлення діагнозу імунологічної форми безпліддя у чоловіка та проведення лікування за допомогою штучного запліднення спермою чоловіка або екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) інтрацитоплазматичною ін'єкцією сперматозоїдів (ІКСІ) [11, 250].

Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводять всім пацієнткам з безпліддям. Дослідження дозволяє діагностувати новоутворення та аномалії розвитку внутрішніх статевих органів, а також різноманітну внутрішньоматкову патологію [187, 249].

Гістеросальпінгографія (ГСГ) проводиться всім пацієнткам з безпліддям: на 16-20-й день при регулярному ритмі менструацій та олігоменореї, а при аменореї – у будь-який день. Використовують водорозчинні рентгеноконтрастні препарати (верографін, урографін) [233]. ГСГ дозволяє оцінити прохідність та внутрішній просвіт обох маткових труб, а також діагностувати вади розвитку внутрішніх статевих органів, внутрішньоматкові синехії, генітальний туберкульоз. Результати ГСГ дозволяють лікарю розробити подальшу тактику ведення пацієнток, визна-

чити завдання та мету ендоскопічного обстеження, вибрати найбільш оптимальний день менструального циклу для оперативного лікування. При реконструктивно-пластичних операціях на маткових трубах та корекції аномалій розвитку матки контрольна ГСГ після операції дозволяє провести порівняльну оцінку анатомічного стану органів малого тазу до і після хірургічного втручання, та оптимізувати подальшу тактику ведення хворих.

Комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія голови показані пацієнткам з підвищеним рівнем ПРЛ в плазмі крові при підозрі на мікроаденому гіпофізу. УЗД щитоподібної залози дозволяє оцінити анатомічні особливості її будови та структуру. Це дослідження показано пацієнткам з порушенням менструального циклу по типу оліго- та аменореї. Золотим стандартом в обстеження при безплідності є лапароскопія та гістероскопія [264, 283, 328].

Одним із ефективних методів лікування безпліддя різної етіології є екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), широке застосування якого розпочалося з 1978 року [349, 353, 378].

Стандартним методом моніторингу фолікулярного росту та стану ендометрію при безплідності взагалі та в програмах ЕКЗ є двовимірна (2D) трансвагінальна ехографія (ТВЕ) [20]. Основним діагностичним критерієм оцінки ендометрію при 2D ТВЕ є його товщина. Ехографічна товщина ендометрію віддзеркалює ступінь підготовки ендометрію естрогенами. В разі, коли товщина ендометрію менша 5 мм, імплантація не відбувається і трансфер ембріонів краще не проводити. У літературі описано лише поодинокі випадки настання вагітності, коли товщина ендометрію в циклах ЕКЗ становила менше 5 мм. Товщина ендометрію в межах 5-7 мм є субоптимальною, тобто імплантація можлива, але її ймовірність є низькою порівняно з тією, що є у жінок, в яких товщина ендометрію перевищує 7 мм, а ідеальною товщиною ендометрію вважається 9-12 мм.

Класичними критеріями зрілості фолікулів у циклах ЕКЗ є розмір фолікулів та/або їх об'єм. На практиці у більшості клінік ДРТ більш уживаним є визначення розміру фолікулів. Вважається, що за наявності 2-4

домінуючих фолікулів від 16 до 22 мм може призначатися тригерна доза хоріонічного гонадотропіну (ХГ). Останнім часом показано, що здатність ооциту до запліднення та в подальшому до росту та розвитку ембріона залежить не стільки від розміру фолікула, скільки від кровопостачання у ньому [26]. Іншою невирішеною проблемою ЕКЗ є вибір адекватної схеми контролюваної гіперстимуляції яєчників (КГЯ).

1.2. Сучасні клініко-діагностичні аспекти доброякісних захворювань молочних залоз у жінок

Поєднання різноманітних етіологічних чинників, які призводять до порушення репродуктивної функції жінки, часто не дає можливості визначити головну або другорядну причину неплідності. В першу чергу, це поєднання хронічних запальних процесів геніталій з інфантилізмом, синдромом полікістозних яєчників, ендометріозом, лейоміомою матки. Незважаючи на різноманітність клінічних проявів при трубно-перитонеальній та ендокринній неплідності, деякі ланки їх патогенетичних механізмів збігаються та проявляються в порушенні реалізації зв'язків у гіпоталамо-яєчниковій системі [19, 35].

Актуальною є проблема впливу методів, які використовуються для досягнення вагітності, на стан здоров'я жінки. Тому, віддаючи належне безсумнівним успіхам в галузі відновлення репродуктивної функції та лікуванні неплідності, все ж таки пріоритетними задачами треба вважати комплексні медико-соціальні заходи, які направлені на збереження репродуктивного здоров'я [16, 35, 285, 295].

Молочні залози (МЗ) належать до репродуктивної системи і є органами-мішенями для стероїдних гормонів, гормонів кори наднирників, щитоподібної залози, гіпофізу та різноманітних факторів росту. Патологічні імпульси, які виникають в результаті порушень в складному ланцюгу гормональних співвідношень, можуть сприяти розвитку як гіпер-, так і гіпопластичних змін в МЗ [5, 10, 25, 32].

В структурі захворюваності жіночого населення патологічні процеси МЗ займають провідне місце, з частотою від 40 до 80%. В останній час

відмічена тенденція до збільшення числа доброякісних захворювань молочних залоз, які діагностуються у кожної 4-ї жінки у віці, молодшому 30 років, і у 60 % пацієнток старших 40 років, причому дифузна форма фіброзно-кістозної мастопатії зустрічається в 80% випадків, на долю вузлової її форми випадає 20 % всіх випадків, із них 18% - фіброаденоми, 2% - рак молочної залози (РМЗ) [34, 36, 269].

Пряма залежність розвитку мастопатії та раку молочної залози від гормонального фону примушує науковців прослідкувати весь шлях розвитку молочної залози, починаючи з ембріогенезу та послідовно по всіх стадіях становлення репродуктивної системи. Все це дозволяє краще зрозуміти етіологію та патогенез захворювання, визначити послідовність обстеження, лікування та, що саме найголовніше, збільшити можливість діагностики, чи запідозрити їх в самій ранній стадії [10, 35, 38, 78, 191].

Молочна залоза - парний орган ектодермального походження, що відрізняється високою чутливістю як до екзогенних, так і до ендогенних чинників, зокрема конституційно-спадковим. МЗ людини проходить декілька стадій розвитку, починаючи з утробного життя та закінчуючи старістю. Ці зміни можна розділити на 2 групи: стадія, пов'язана з розвитком МЗ, та стадія диференціювання. Фаза розвитку включає ранні стадії морфогенезу залози: від епітелію соска до формування часточок і починається вже з 35 дня гестації, при формуванні часточок обидва процеси відбуваються майже одночасно [9, 10]. Гормон росту і плацентарний лактоген зв'язуються з рецепторами пролактину. Концентрація в сироватці крові вагітної пролактину спочатку низька (10-20 нг/мл), а з III триместру починає збільшуватись, досягаючи в кінці вагітності 150 нг/мл. Як тільки плацентарні і материнські гормони зникають, у новонароджених відбувається регрес секреторних альвеол, і в тканині строми залишаються тільки деякі протоки без альвеол. Протягом 2-го місяця життя дитини сосок формується за допомогою проліферації мезенхіми, вирівнює ембріональну грудну западину. Залоза залишається в цій елементарній стадії до статевої зрілості. Повного розвитку МЗ досягає після перших пологів при доношеній вагітності [9, 10].

В процесі росту та розвитку молочної залози може формуватися 4 типи часточок [10, 390, 391, 392]. Частки першого типу (незаймані), складаються із кластера альвеолярних зачатків навколо термінального протоку. Кожний кластер складається приблизно із 11 альвеолярних зачатків. Термінальні протоки і альвеолярні зачатки покриті двошаровим епітелієм. Еволюція часточок 1-типу в 2-й та 2-го типу в 3-й тип - це постійний процес подальшого розвитку нових альвеолярних зачатків. В часточках 2- і 3-го типів вони називаються каналцями, їх число збільшується від 11 в часточках 1- та 2- типу до 81 – в часточках 3-типу. Перетворювання часточок 3-типу в часточки 4-типу відбувається протягом вагітності. Повне диференціювання молочної залози – це послідовний процес, який займає декілька років, і в деяких випадках, якщо вагітність не наступила, ніколи не доходить до кінця.

Розвиток МЗ в нейтральний і препубертатний періоди синхронізується з загальним ростом організму до досягнення статевої зрілості, хоча головні зміни починають відбуватись в пубертатному періоді [367]. По мірі досягнення статевої зрілості в МЗ починається активний ріст залозистої тканини і строми. Збільшення залозистої тканини відбувається внаслідок росту та поділу маленьких тяжів первинних та вторинних протоків. Протоки ростуть, діляться і формують кульковидні термінальні зачатки. Вони дають початок новим розгалуженням, маленьким каналцям чи альвеолярним зачаткам. Розвиток МЗ знаходиться під контролем біологічних амінів, епідермального фактору росту, простагландинів, інсуліну, центральних пептидів, тиреоїдних та стероїдних гормонів [10, 337, 368, 390].

Ріст МЗ спостерігається в пубертатному періоді за рахунок стимуляції естрогенами (Е), а в подальшому – естрогенами разом з прогестероном (П). Естрогени забезпечують розвиток судинної сітки, сполучної строми, а також проліферацію епітелію протоків та альвеол. Прогестерон викликає розвиток залозистої тканини, збільшення числа альвеол та часток, стримує разом з тим надлишкову мітотичну активність. Крім того, пролактин та соматотропний гормон стимулюють секрецію молока

лактоцитами, дещо збільшують концентрацію естрогенних рецепторів в тканині залози. Естрадіол значно збільшує кількість ядерних рецепторів до естрогенів. Трийодтиронін, тироксин, кортизол також стимулюють розвиток МЗ [390, 391, 392].

З менархе кожний нормальний менструальний цикл сприяє поступовому росту маси молочних залоз, головним чином за рахунок розростання протоків та стромальної тканини. Ці зміни пов'язані зі збільшенням в крові концентрації оваріальних гормонів, які визначають інтенсивність і тип розвитку молочних залоз. Для нормального розвитку МЗ потрібний не тільки Е, але і лютеїнізуючий (ЛГ) та фолікулостимулюючий гормони (ФСГ). Термінальні протоки часток 1-типу мають більш високий індекс проліферації, ніж частки 2- і 3-го типів, і відповідно мають великий відсоток рецепторів естрогену та прогестерону. В цей період у крові зростає також рівень кортикостероїдних гормонів, які посилюють вплив статевих гормонів та стимулюють ріст епітелію протоків [1].

Одним з головних чинників впливу на подовження протоків є взаємодія між епітеліоцитами МЗ та розташованою навколо клітин жировою тканиною, в якій розвиваються протоки. Результатом епітеліально-стромальної взаємодії є створення рихлої проксимальної інтралобулярної строми, яка охоплює епітеліальні протоки. Стромальні клітини експресують рибонуклеїнову кислоту для рецепторів пролактину та гормону росту, при цьому очевидної експресії рецепторів естрогену (РЕ) і прогестерону (РП) немає. Соматотропний гормон гіпофізу також опосередковано сприяє росту альвеол протоків МЗ [17, 53, 233].

Вплив тиреоїдних гормонів, основних регуляторів метаболічних процесів на рівні ядра клітин, найбільш активно проявляється на формуванні залозистого апарату і строми МЗ [385]. Тиреоїдні гормони сприяють розвитку лобулярно-альвеолярних структур, розгалуженню і подовженню протоків, а також посиленню лактозосинтезної активності L-лактальбуміну. Під їх впливом в МЗ регулюється рівень рецепторів епідермального чинника росту [1], який стимулює процес проліферації епітеліальних клітин та гальмує їх функціональне диференціювання.

Стромальні клітини МЗ експресують інсуліноподібний чинник росту 1 (ІПЧР-1). Концентрація ІПЧР- 1 в сироватці крові збільшується під час пубертатного періоду, коли також може збільшуватись і синтез місцевого ІПЧР-1. Концентрація пролактину сироватки збільшується під час статевого розвитку паралельно рівню естрогену і може впливати на розвиток термінальних протокових часточок [269, 276].

На тлі таких фізіологічних подій, як менструальний цикл, вагітність, лактація та менопауза МЗ підлягають впливу статевих гормонів (відбувається циклічна клітинна проліферація та апоптоз) [53, 54, 59].

На сьогодні виявлено 3 можливих механізми проліферативної дії естрогенів на МЗ: пряма стимуляція клітинної проліферації за рахунок взаємодії естрадіола з ядерною дезоксірибонуклеїною кислотою; непрямої механізм за рахунок індукції синтезу чинників росту, які діють на епітелій МЗ аутокрино чи паракрино; стимуляція клітинного росту через зворотній зв'язок, згідно з яким естрогени нивелюють ефекти інгібіції чинника росту.

Основна роль П заключається в стимуляції розвитку альвеол. Залежно від дози та тривалості його дії П може потенційно видозмінювати відповідь як нормальних, так і ракових клітин МЗ на різних рівнях [10,290]: стимуляція продукції 17 β -гідроксистероїддегідрогенази та естрагон-сульфотрансферази, які швидко окисляють естрадіол в естрон, а потім зв'язують естрон, перетворюючи його в неактивний естроносульфат; дозрівання та диференціювання епітелію альвеол; десенсибілізація та зменшення числа (down-регуляція) ЕП в епітелії МЗ, що проявляється зниженням проліферації клітин, яку стимулює Е; модуляція апоптозу клітин МЗ за допомогою супресора (p-53) пухлин; модуляція мітогенних протоонкогенів (c-мус, c-fos) [277, 298].

Слід відмітити, що особливістю рецепторів прогестерону являється існування двох його основних форм - А та В. В-форма виконує функцію активатора транскрипції генів, чутливих до прогестерону, а А-форма може бути інгібітором активності рецепторів, не тільки прогестеронових, але і інших стероїдних гормонів (рецептори естрадіола, андрогенів,

глюко- та мінералокортикоїдів) [277]. Останні дослідження [279, 280, 281] показали, що відсутність В-рецепторів не змінює відповідь яєчників, матки чи тимусу на прогестерон, але призводять до зменшення росту протоків та альвеол МЗ протягом вагітності.

Андрогени впливають на тканину МЗ прямо та опосередковано. В репродуктивний період андрогени знижують інтенсивність циклічних змін, створюють субстрат для формування гормонально-залежного патологічного процесу [89, 277, 278, 316, 317, 319].

МЗ підлягає морфологічним модифікаціям протягом МЦ. Найбільша проліферація епітелію відбувається в лютеїнову фазу, що підтверджує асинергізм впливу Е та П [89, 277, 298].

Рівні епітеліального апоптозу в МЗ є циклічними з максимальним рівнем на 28-й день МЦ, приблизно через 3 дні після мітотичного піку [278]. Це співпадає зі зменшенням концентрації Е та П в кінці МЦ. Однак, враховуючи що пік апоптозу виникає відразу після піку мітозу, постає питання, чи не викликаний підвищений рівень апоптозу попереднім підвищенням проліферації, або ж цей рівень апоптозу дійсно є максимальним на цей період МЦ та не залежить від кількості попередніх мітозів. Можливо, що коливання концентрації статевих гормонів впливає на активацію транскрипції гена в клітинах-мішенях МЗ. Ці чутливі клітини виділяють різні типи та рівні регулюючих білків в першій та другій фазах МЦ. Проліферація та апоптоз епітелію МЗ відбувається у відповідь на вплив Е та інших гормонів. Один з класичних прикладів апоптозу – постлактаційна інволюція МЗ, при якій зникнення лактогенних гормонів закінчується розпадом диференційованих епітеліоцитів МЗ [103]. Активність апоптозу незначно змінюється між лютеїноюю та фолікуліноюю фазою [103]. Крім того, апоптоз досягає піку в середині лютеїнової стадії (приблизно на 24-й день МЦ). Індекс апоптозу зменшується при концентрації П більше 15 нг/мл, це дозволяє вважати, що апоптоз епітелію в значній мірі залежить від змін концентрації прогестерону [297].

Інший білок, який також знаходиться під гормональним контролем та підлягає циклічним змінам протягом МЦ - рецептор епідермально-

го чинника росту (РЕЧР). Він забезпечує управління проліферацією та, ймовірно, диференціюванням нормальних епітеліоцитів МЗ [105, 341], в яких експресія РЕЧР є сильнішою в лютеїнову фазу, ніж в фолікулінову. З кожним МЦ (приблизно до 35 років) відбувається розвиток нових альвеолярних зачатків, потім ріст МЗ виходить на стадію плато.

Морфологічні та гістологічні зміни відбуваються в МЗ під час кожного МЦ як в епітелії, так і в стромі. Фолікулінова фаза (13-15-й день МЦ) характеризується наявністю маленьких часточок, невеликою кількістю фігур мітозу та щільною клітинною стромою. Лютеїнова фаза (16-26-й дні МЦ) характеризується добре розвитими частками, ацинусами з розширеним просвітом, значною вакуолізацією базальних клітин та набряком стромі. Найбільша проліферація клітин випадає на лютеїнову фазу циклу. З 27-дня до початку менструації відбувається дегенерація епітелію, некроз та ущільнення клітинної стромі МЗ.

Хоча значення проліферації МЗ під час послідовних МЦ відомо, але незрозуміло чи закінчується вона ростом протоків, альвеолярних зачатків, дозріванням термінальних протоків в часточках. Фолікулінова фаза МЦ характеризується зниженням концентрації пролактину та піком Е сироватки, який передує піковій концентрації пролактину. В постовуляторній лютеїновій фазі концентрація пролактину сироватки збільшується. Концентрація рецепторів естрадіолу в МЗ знижується між фолікуліновою та лютеїновою фазою, при цьому кількість рецепторів пролактину постійно лишається на високому рівні [137]. Проліферація епітеліоцитів МЗ корелює з концентраціями пролактину під час МЦ та досягає максимуму в лютеїновій фазі з піками на 23-25-й день. Це збільшення проліферації також співпадає з піком Е на 22-24-й день МЦ. Збільшення проліферації є результатом впливу Е, так як тамоксифен інгібує проліферацію в МЗ під час лютеїнової фази МЦ. Антиестрогенна антипроліферативна дія пролактину на епітеліоцити МЗ [121] свідчить, що існує тонка грань між концентраціями Е та пролактину, при якій відбувається нормальний розвиток МЗ. Роль прогестерону як чинника росту та розвитку МЗ недостатньо добре вивчена. Пролактин чи плацентарний лактоген в комбінації з Е є необхідними для мамогенезу.

Значення тиреоїдних гормонів, як чинник ризику розвитку патології МЗ визнається багатьма дослідниками. В низці епідеміологічних досліджень у пацієнток з мастопатією доказана більше ніж в популяції (50% і більше), частота виявлення патології ЩЗ [134, 135, 167, 170].

При вагітності підвищується кліренс тиреоїдних йодидів і захват йоду. Концентрація вільного тироксину та трийодтиронину залишаються в межах норми, хоча вміст загального тироксину збільшується за рахунок естроген-стимульованого підвищення вмісту тироксин-зв'язуючого глобуліну. Тиреотропні ефекти плаценти в ранні терміни вагітності обумовлені високими концентраціями ХГЛ, який має слабку ТТГ-подібну активність. Саме тому в ранній період гестації стимуляція ХГЛ викликає явні біохімічні ознаки транзиторного тиреотоксикозу. Фізіологічна адаптація ЩЗ до вагітності обумовлена трьома незалежними чинниками. Підвищення тироксин-зв'язуючого глобуліну (ТЗГ) відбувається під впливом естрогенів в I триместрі. Це призводить до транзиторного зниження активної гормональної фракції вільного тироксину (вТ4). За механізмом «зворотнього зв'язку» збільшується вироблення ТТГ, що призводить до відновлення концентрації вільних гормонів. Хоріонічний гонадотропін людини безпосередньо стимулює ЩЗ жінки і діє як слабкий тиреотропний гормон, так як близький за будовою до молекули ТТГ. У здорових вагітних жінок стимулюючий ефект ХГЛ на ЩЗ залишається мінімальним, без клінічних проявів. Але в 20 % випадків рівень ТТГ у вагітних може транзиторно знижуватися до нижньої межі норми, що свідчить про пригнічення у них гіпофізарно-тиреоїдної системи. В 10 % випадків у вагітних з субнормальним рівнем ТТГ рівень вТ4 може перевищувати норму, що призводить до розвитку тиреотоксикозу в I триместрі. Дейодуюча активність плаценти (підвищення дейодування Т4) може бути пов'язана з прискоренням периферійного метаболізму тироксину або з трансплацентарним переносом тиреоїдних гормонів матері. Закладка ЩЗ в антенатальному періоді відбувається в 4-5 тижнів вагітності з подальшим повним формуванням гістологічної і цитологічної структури ЩЗ. Збільшення ЩЗ у вагітних до об'єму більше 18 см³ розглядається як

дифузний зоб або струма. Основною умовою планування вагітності є надійне підтримування еутиреозу за рахунок призначення левотироксину (можливо з препаратами йоду). Якщо еутиреоїдний зоб виявлено вперше під час вагітності, виникають ускладнення, пов'язані з розміром зобу та порушенням функції ЩЗ: загроза переривання вагітності, прееклампсія, в/утробна гіпоксія та гіпотрофія плоду.

Тиреотоксикоз (хвороба Грейвса), дифузний токсичний зоб (ДТЗ) – системне автоімунне захворювання, яке виникає внаслідок вироблення антитіл до рецептору ТТГ, що клінічно проявляється враженням ЩЗ та синдрому тиреотоксикозу з екстратиреоїдною патологією (офтальмопатія, микседема, акропатія), супроводжується вираженим підвищенням Т3, Т4, різким зниженням ТТГ, підвищенням рівня АТ-ТПО (75%) та антитіл до рецептору ТТГ (90%). Тяжкий ДТЗ є протипоказанням до пролонгування вагітності. При мастопатії може виявлятися гіпотиреоз: зниження рівнів Т4 і Т3 і підвищення рівня ТТГ і нерідко спостерігається субклінічний гіпотиреоз: Т4 і Т3 - на нижніх межах норми, ТТГ - на верхній межі норми. Репродуктивна система є найчутливішою до впливу різноманітних зовнішніх чинників, тому є закономірним, що в умовах йододифіциту у жіночого населення в першу чергу страждає саме вона: порушується статеве дозрівання, менструальна функція, знижується фертильність, збільшується частота гінекологічної та мамологічної патології [402,403], збільшується ризик розвитку ускладнень перебігу вагітності та пологів, самовільних абортів та мертвонароджень[93, 94].

Експресія специфічних екстрацелюлярних матричних компонентів, які отримані із строми, та їх присутність в базальній мембрані помітно змінюються протягом МЦ. До них належать тенасцин, ламінін, протеоглікан, колаген IV типу, колаген V типу, хондроїтинасульфат та фібронектин, які можуть грати роль медіатора в дії гормонів на МЗ. Та, навпаки, концентрація інших екстрацелюлярних матричних компонентів незмінний протягом МЦ. Можливо, вони грають роль в структурній підтримці.

Крім гормональних коливань, існують декілька інших чинників, що змінюються протягом МЦ. Наприклад, декілька сімейств - проонкогенів

(bcl-2, bcl- X та MLC-1) та проапоптичний білок (bax). Співвідношення цих різних антиапоптичних білків сімейства bcl-2 і проапоптичного білку визначається кінцевою чутливістю чи резистентністю клітин до різноманітних апоптичних стимулів. Вважається [200,202,232,233], що існує кореляція між експресією bcl-2 та концентрацією П, яка знижувалась протягом МЦ. В протизагрозі цим дослідженням показано [200, 253], що максимальна експресія bcl-2 більш виражена в середині МЦ, а різке зниження свідчить, що регуляція експресії bcl-2 гормональнозалежна [185, 343, 364, 365, 366].

Серед факторів внутрішнього середовища, асоційованих із порушеннями фертильної функції, найменш дослідженим є порушення метаболізму сірковмісної амінокислоти - гомоцистеїну. Гомоцистеїн (ГЦ) є нормальним проміжним метаболітом у метіоніновому циклі [252, 260, 261], але за певних умов рівень ГЦ в плазмі крові підвищується і розвивається патологічний синдром гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). ГГЦ є відомим чинником у патогенезі виникнення та прогресування багатьох захворювань, включаючи серцево-судинну патологію [144], хворобу Альцгеймера [261], шизофренію [144], захворювання нирок [144, 261], остеопороз [144, 261], інсуліннезалежний цукровий діабет [144, 260] та деякі види злоякісних новоутворень [106, 107, 252, 254, 260]. Крім того, висока концентрація ГЦ у плазмі крові зустрічається у жінок, які мають в анамнезі ускладнений перебіг вагітності (спонтанні викидні, прееклампсію, передчасне відшарування плаценти, передчасні пологи, затримка в/утробного розвитку плоду, передчасні пологи та внутрішньоутробна смерть плоду) [203, 260] чи народження дітей із вродженими вадами розвитку (дефекти нервової трубки та вроджені вади серця) [44, 252, 260]. З іншого боку, висока концентрація ГЦ патогенетично пов'язаний із дефіцитом фолієвої кислоти, оксидативним стресом, гомоцистеїнуванням білків та змінами в метилюванні ДНК, які є відомими факторами ризику розвитку патології репродуктивної системи [27, 44, 252, 260, 265]. В останні роки інтерес до ГЦ в області репродуктивної медицини значно зріс, так як було виявлено негативний вплив високого вмісту ГЦ в еякуляті сперми та у фолікулярній рідині на подальший розвиток ембріону [27, 107, 108, 192].

Найпоширенішою патологією МЗ є мастопатія. Цей термін є узагальнений для визначення доброякісних дисплазій молочних залоз (ДДМЗ) не злоякісного характеру з різним ступенем проявів проліферативних та регресивних змін структурних елементів тканин. Ці зміни можуть поширюватися на всю залозу або мати локальний прояв. Важливою є чітка диференціація фізіологічних та патологічних змін МЗ [96, 148, 201, 202]. Це пов'язано з тим, що вона практично ніколи не буває в стані морфофункціональної стабільності через високу чутливість до гормональних чинників (як фізіологічних, так і патологічних), а також через вплив на її структури як генітальної, так і екстрагенітальної (соматичної та ендокринної) патології, психоемоційного статусу.

Має місце стійка тенденція до збільшення росту захворюваності на РМЗ, який з 90-х років зайняв перше місце по частоті злоякісних новоутворень жіночого організму [80, 201, 202]. Існуює теорія про етіопатогенетичний зв'язок між РМЗ та ДДМЗ, що пов'язано із високою проліферативною активністю епітелію МЗ [19, 89, 222]. Але ряд авторів вважає, що лише атипова проліферація, яка складає від 1,5 до 5% всіх видів дисплазій МЗ збільшує ризик виникнення РМЗ. Необхідно відмітити, що найбільш тяжкі форми ДДМЗ з гіперплазією залозистого компоненту виникає у жінок з гінекологічними захворюваннями, особливо при ендометриозі, лейоміомі, гіперплазії та поліпах ендометрія [21, 22, 89, 222, 270, 313], які часто є основними чинниками безплідності.

Питання патогенезу, діагностики і лікування ДДМЗ, у тому числі фіброзно-кістозної мастопатії (ФКМ) останніми роками набули великої актуальності. За визначенням ВООЗ (1984), мастопатія - фіброзно-кістозна хвороба, яка характеризується проліферативними і регресивними змінами тканини МЗ з ненормальним співвідношенням епітеліального і сполучно-тканинного компонентів. За різними статистичними даними, в популяції захворюваність мастопатією складає 30-50 %, а серед жінок репродуктивного віку з гінекологічними захворюваннями досягає 95% [84, 88, 153, 168, 248]. Вивчення демографічних аспектів епідеміології захворювань МЗ показує, що репродуктивна поведінка, яка характеризується

зниженням числа пологів, пізнім дітонародженням, великою кількістю абортів, укороченням періоду грудного вигодовування, багато в чому визначає зростання захворюваності мастопатією [161, 201, 202].

Поєднання захворювань МЗ в репродуктивному періоді з гіперплазією ендометрія складає 60,5%, хронічним аднекситом - 65,7%, дисфункцією яєчників - 74,2%, генітальним ендометріозом - 85,7 %, міомою матки - 86,3% випадків. При синдромі полікізтозних яєчників ДДМЗ зустрічаються у 25% хворих. У пацієнток з нейро-ендокринним синдромом ДДМЗ відзначаються в 97,8% випадків. При дисфункційних маткових кровотечах супутнє ураження МЗ спостерігається в 43,6% випадків [45, 166, 200, 201, 202, 203, 255]. Доброякісні пухлини яєчників в 69% жінок поєднуються з вираженими змінами в МЗ. Причому частіше гіперпластичні процеси МЗ поєднуються з ендометриодними кістами яєчників [161, 175].

Роботи по вивченню механізмів безплідності у хворих з ДДМЗ малочисленні, хоча дана проблема зустрічається дедалі частіше [228, 229] і нерідко виникає та розвивається на тлі нервово-психічних розладів [228, 229]. Заслужує на увагу вивчення взаємозв'язку між показниками психічного та ендокринно-метаболічного статусу.

Психоемоційний стрес, як цілісна реакція організму, являє собою церебро-вісцеральний синдром, що формується в результаті сумарних, тривалих, негативних емоційних станів. При цьому, емоційна реакція втрачає свій адаптивний характер і викликає порушення в роботі систем організму, зміни нейроендокринних параметрів, а через тривалий час може призвести до появи психосоматичної патології. Реалізація даного механізму відбувається через кору, підкоркові ядра, особливо таламічне ядро. Найбільш виражений зв'язок лімбічної системи та гіпоталамусу, через які при появі негативних емоцій підключається вегетативна нервова система та гормональні механізми. При психоемоційному стресі нисхідний гіпоталамічний вплив не обмежується лише одним відділом вегетативної нервової системи [78].

На сьогодні найбільш частим патогенетичним чинником порушення центральних механізмів регуляції і, як наслідок, фазового десинхроно-

зу гормональної секреції в репродуктивній системі є тривалі негативні емоції, психічне напруження та стрес. Крім цього, хронічний стрес і супутній вторинний імунodefіцит, розлад адаптації значно погіршують прогноз гінекологічних нейроендокринних синдромів в зв'язку з підвищеним ризиком розвитку гормоно-залежних пухлиноподібних утворень та метаболічних порушень [18, 75, 235, 258]. Стрес, особливо той, що викликаний безплідними зусиллями, призводить до фрустрації і залишає після себе незворотні «хімічні рубці». Не можна не погодитися з думкою низки авторів з приводу того, що гіперпластичні процеси в репродуктивній системі слід розглядати як генералізований процес у всіх органах репродуктивної системи, у тому числі і в МЗ [46, 174-176].

За останні роки встановлено, що важливим моментом в імплантації бластоцисти є рецептивність ендометрія, так як імплантацію можна розглядати як успішну взаємодію двох окремих процесів - розвитку ембріона та дозрівання ендометрія, кожен з яких підлягає гормональному впливу яєчників [22]. Усі основні процеси росту та дозрівання, як епітеліоцитів молочної залози, так і ендометрія регулюються представниками стероїдних гормонів: естрадіолом та прогестероном. Рецептори естрогенів і прогестерону входять до великої родини нуклеарних рецепторів, які активуються через зв'язок зі специфічним гормоном. Тільки епітеліоцити МЗ та ендометрій, що підготовлені циклічним стероїдним впливом, здатні до прийняття бластоцисти та її гуморальних сигналів, а функціональні структури МЗ до лактопродукуючої перебудови. Вирішальну роль в імплантації та лактоутворенні відіграє не стільки абсолютний вміст стероїдних гормонів, скільки кількість функціонально повноцінних рецепторів в гормонозалежних тканинах до відповідних їм стероїдних гормонів [24, 67, 98, 354, 355].

Вирішальна роль в розвитку мастопатії відводиться прогестерондефіцитним станам. Можливо, основною причиною захворювання є абсолютна або відносна гіперестрогенія. За даними літератури, ановуляція, що призводить до відносної гіперестрогенії через нестаток П, спостерігається в 27,6% клінічних спостережень [208-210].

З'являється все більше даних про роль гіперпролактинемії в розвитку мастопатії [101, 199, 208]. Про це свідчить значне збільшення вмісту пролактину в плазмі крові протягом МЦ у жінок репродуктивного віку з мастопатією [201, 202]. Хронічна гіперпролактинемія порушує циклічне виділення гонадотропінів, зменшує частоту і амплітуду «піків» секреції ЛГ, інгібує дію гонадотропінів на статеві залози, що призводить до формування синдрому гіпогонадізму [335]. При цьому, галакторея є частим, але не обов'язковим симптомом. Як вже відмічалося, Пр здатний підвищувати концентрацію рецепторів естрадіолу в тканині МЗ, а також стимулювати проліферативні процеси в периферійних органах репродуктивної системи, що реалізується шляхом посилення синтезу Е в яєчниках [30, 31, 335, 376].

Порушення функції печінки, як органу, який впливає на ферментативну інактивацію і кон'югацію стероїдних гормонів, також впливає на виникнення і перебіг мастопатії. Гепатит та холецистит виявляються у 25,4% жінок з ФКМ. Встановлено, що надлишок статевих гормонів негативно діє на функцію печінки [202, 204, 247]. З іншого боку, захворювання печінки, жовчного міхура і жовчовивідних протоків, внаслідок порушення обміну стероїдів сприяють виникненню хронічної гіперестрогенії [57, 202, 247].

Таким чином, каскад складних гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдно-яєчникових взаємостосунків впливає на низку циклічних процесів в жіночому організмі. Їхній злам призводить до виникнення захворювань, морфологічним субстратом яких є проліферація епітелію вивідних протоків і залозистих структур МЗ [375, 393, 394].

Що стосується діагностики та профілактики гіперпроліферативних процесів МЗ, то на теперішній час однозначно признається необхідність щорічного комплексного обстеження стану МЗ у жінок старших 30 років, що включає клінічний, цитологічний, рентгенологічний, ультразвуковий методи [9, 135, 196, 209, 246, 258].

Найдоступнішим, простим і безпечним з них є клінічний метод. Він включає аналіз анамнестичних даних, огляд і пальпацію молочних залоз. Недолік цього методу очевидний: часто клінічні пухлини виявляються із

запізненням, частота діагностичних помилок може складати 40-50%. В 80-90-і роки минулого століття були розроблені скринінгові програми, в яких провідна роль відводилася рентгенологічній мамографії (РМ) [353]. Цей вид обстеження дозволяє розпізнати патологічні зміни в молочних залозах в 95-97% спостережень, у тому числі РМЗ. Проте, незважаючи на досить високу ефективність, РМ має деякі обмеження і протипоказання [1, 7, 112, 115, 287, 290]. Більш точними методами дослідження є комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ). Чутливість неконтрастної МРТ в діагностиці об'ємних та вузлових утворень МЗ складає 100%. При порівнянні результатів МРТ з даними цитологічного та гістологічного досліджень встановлена специфічність МРТ при визначенні злоякісних утворень не більше 58% [9, 92, 115, 410, 411]. Застосування МРТ з контрастним посиленням значно підвищує її діагностичну цінність, оскільки дозволяє ідентифікувати скриті об'ємні утворення на ранніх стадіях розвитку. В загальному алгоритмі обстежень МЗ дівчаток, вагітних, жінок репродуктивного віку цей метод є методом вибору, як радіологічно безпечний при його високій чутливості, точності та специфічності [9, 92, 115, 180, 185, 347].

Одним з прийнятних і інформативних методів дослідження МЗ на сьогоднішній день є ультразвуковий (УЗД), який дозволяє виявити основні форми доброякісних захворювань МЗ [7, 9, 47, 55, 56, 58, 69, 70, 72]. УЗД молочних залоз є неінвазивним скринінговим методом обстеження жінок з безпліддям до 35 років з метою оцінки стану молочних залоз та виключення пухлиноподібних утворень перед гормональною терапією [60, 63, 74, 164, 302, 346]. У пацієнток старше 35 років мамографія є більш інформативним методом обстеження ніж УЗД молочних залоз [19, 22, 72, 73, 105, 286, 288, 289]. Недоліком УЗД молочних залоз є неможливість виявлення мікрокальцинатів, які є однією з перших ознак злоякісного переродження, а також низька інформативність при надмірному розвитку жирової тканини [67, 125, 262, 323, 372].

Цитологічний метод дослідження при діагностиці злоякісних пухлин інформативний в 93-95% випадків. Чутливість даного методу складає 97-98,7%, специфічність від 76 до 80 % [62, 173].

В спеціальній літературі є дані про доцільність визначення онко-маркеру карциноми МЗ (CA 15-3) [194,196,271-273,379]. Раковий антиген (CA 15-3) є маркером, отриманим завдяки використуванню гібридних технологій. Верхня межа норми у здорових невагітних жінок – 28 ОД/мл (в третьому триместрі вагітності спостерігається помірне зростання до концентрації 50 ОД/мл). CA 15-3 специфічний (95 %) по відношенню до доброякісних захворювань МЗ. Цей маркер має чутливість 20-30% при первинній діагностиці, близько 30% - при діагностиці рецидивів і 60-90% чутливий за наявності віддалених метастазів. Визначення CA 15-3 в основному використовується для моніторингу перебігу захворювання і ефективності терапії, що проводиться, а також при карциномі МЗ [344, 345].

Спроби оцінити функціональні зміни в МЗ були зроблені із застосуванням радіотермометрії, еластографії і доплеросонографії, які дозволяють отримати зображення досліджуваного об'єкту в реальному масштабі часу і кольорове зображення кровотоку в регіонарній судинній сітці. При цьому можна одночасно отримати інформацію як про анатомічні, так і функціональні порушення в МЗ по якісних (кольорове доплерівське картування) і кількісних (імпульсно-хвильова доплерометрія) показниках кровотоку [9, 194, 195, 299, 308].

Перспективним є метод високочастотної радіотермометрії, так як він дозволяє визначити зміну глибинної температури тканин і органів, та є інтегральним показником рівня біоенергетичних процесів, і може слугувати відносним показником їх морфо-функціонального стану [22, 90, 91, 105].

Для лікування ДДМЗ застосовуються гормонотерапія, вітаміни, ензими, інгібітори простагландинів, седативні препарати, фітотерапія.

Враховуючи гормональну залежність тканин МЗ, патогенетичною терапією ДДМЗ є гормональна корекція порушень в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі. Найбільше вивченими в цьому відношенні є комбіновані оральні контрацептиви (КОК), які пригнічують овуляцію у 98% жінок [8, 139, 251, 268, 310]. Пізніше були виявлені лікувальні вла-

стивості КОК при гіперпластичних процесах молочних залоз. Правильно підібрана оральна контрацепція забезпечує постійне пригнічення стероїдогенезу, овуляції, синтезу оваріальних андрогенів.

Впливу КОК на стан молочних залоз присвячено безліч досліджень [8, 52, 63, 251, 255]. При тривалому застосуванні низькодозованих КОК частота ДДМЗ знижується на 40%, що пов'язано із забезпеченням функціонального спокою основних структур молочних залоз [8, 52, 161]. Існують діаметрально протилежні погляди щодо впливу КОК на розвиток карциноми молочної залози. За даними 3-ї Європейської конференції, присвяченої раку грудей (Барселона, 2002), не виявлено зв'язку між оральними контрацептивами і раком молочної залози залежно від віку, расової належності, індексу маси тіла, а також від тривалості прийому КОК, в тому числі до першої завершеної вагітності [177]. Є дані про підвищений онкологічний ризик у жінок старших 45 років, що продовжують приймати КОК [52, 268].

Сучасні оральні контрацептиви - це низькодозовані препарати з концентратом етінілестрадіолу не більше 35 мікрограм. Встановлено, що гестагени третього покоління - гестоден і дезогестрел, що до них входять, знижують проліферативну активність пухлинних клітин МЗ, отже є домінуючими. Слід зазначити, що трифазні ОК не показані жінкам з мастопатіями, оскільки не мають явного терапевтичного ефекту [63, 140].

Незважаючи на те, що застосування КОК і гестагенів призводить до позитивних результатів, ці препарати можуть надавати побічні ефекти у вигляді набряку, пірогенних реакцій, парастезій, психоемоційних порушень. Їх прийом протипоказаний при значних порушеннях функції печінки, тромбофлебитах, важких серцево-судинних захворюваннях. Прогестерон і його аналоги не лише підтримують циклічну проліферацію основних структур МЗ, але також сприяють диференціації і апоптозу клітин гормональнозалежних тканин [8, 52, 63, 312]. Результати клінічних досліджень останніх років свідчать, що синтетичні прогестини застосовані для лікування гінекологічних захворювань у жінок з ДДМЗ, позитивно впливають на стан молочних залоз [161]. У жінок з синдром полікістозних яєчників,

при застосуванні прямих індукторів овуляції, в поєднанні з агоністами гонадотропних релізінг-гормонів для підвищення ефективності лікування неплідності, стан МЗ покращується [104, 268].

Враховуючи роль гіперпролактинемії в патогенезі мастопатії, особливо що супроводжуються галактореєю, логічним є призначення напівсинтетичного алкалоїду споришу парлоделу, що має властивості гіпоталамічного і гіпофізарного агоністу дофаміну. Показаннями до проведення такої терапії є кістозні форми мастопатії, які не піддаються лікуванню іншими препаратами [125, 159, 206, 215, 217].

Доведено сприятливий вплив антагоністів гонадотропінів і агоністів-релізінг-гормонів на всі форми гіперпластичних процесів в МЗ. Їх призначення особливо показано при поєднанні ДДМЗ з міомою матки або ендометріозом. При їх використанні знижується активність проліферативних процесів як залозистого, так і фіброзного компонентів на тлі інволюції цих структур [66, 149, 150, 224, 225, 258, 311].

Таким чином, літературні дані показують залежність стану молочних залоз від функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи як в різні періоди життя жінки, так і при різноманітних патологічних станах [362, 369]. Разом з тим мало висвітлені особливості стану молочних залоз у жінок з різними формами безплідності, яка є одним із чинників ризику розвитку РМЗ [309, 348, 357]. Незважаючи на признану роль гормонів в етіології виникнення патологічних змін в МЗ, препарати, які використовуються для лікування безплідності, вивчені мало. Питання впливу таких препаратів, а саме індукторів овуляції, мають дуже важливе значення так як багато жінок з безплідністю мають показання до прийому даних препаратів та високий ризик захворювань молочної залози [320-322, 361]. Необхідність гормональної терапії при лікуванні міоми матки, ендометріозу, безплідності, синдромі полікістозних яєчників, проведення прегравідарної підготовки у жінок з невиношуванням вагітності, а також контрацепції, неминуче ставить питання про її допустимість і доцільність застосування гормонів у пацієнток з мастопатією [163, 256, 257, 263].

Лікування безплідності супроводжується використанням препаратів, які стимулюють функцію яєчників, при цьому спостерігається значне підвищення рівня ендогенних гормонів, в першу чергу Е, вплив яких на стан МЗ висвітлено не достатньо [399-401]. Застосування індукторів овуляції є дуже результативним в плані досягнення вагітності. Але результати їх впливу на МЗ суперечливі [91, 263, 304, 360, 371]. Ряд авторів показують високий ризик розвитку раку грудей, асоційованого з пізнім віком перших пологів, їх відсутністю та спадковими чинниками [65, 85, 305-307, 356, 380]. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених впливу екзогенних гормонів на тканину МЗ, питання гормональної терапії у жінок з безплідністю залишаються предметом постійній дискусії [381, 382].

Тому в останні роки спостерігається збільшення частоти використання препаратів рослинного походження, які створені на основі лікарських рослин, що добре засвоюються, мають незначну частоту побічної дії, можливість тривалого застосування як в якості монотерапії, так і в сполученні з іншими препаратами і практично не мають протипоказів [83, 240]. Одним з ефективних засобів лікування ДДМЗ є комбінований фітопрепарат «Маммолептин». Це сучасний біологічно активний комплекс, у склад якого входять 15 інгредієнтів тваринного й рослинного походження. Він має антиоксидантну, імунокорегуючу, гепатопротективну активність; протизапальну, анальгезуючу, антибактеріальну, протинабрякову дію та інші [148, 151, 152, 154-156, 158, 213, 223, 244].

Вся сучасна медикаментозна тактика лікування ДДМЗ та РМЗ базується на використанні антиестрогенних препаратів, одним з них є антиестрогенний та протипухлинний фітопрепарат Індінол [383, 384]. Він містить високоочищений індол-3-карбінол, який нормалізує метаболізм Е і, зокрема, перешкоджає утворенню 16 α -гідроксістерона та перешкоджає розвитку естрогензалежних станів, блокує проведення сигналів в пухлинних клітинах, індукує в пухлинних клітинах процеси апоптозу [99, 100, 321, 329, 331].

Гомеопатична терапія має значні можливості для розкриття потенціалу жіночого організму [61, 114, 211]. Одним із патогенетично

ефективних засобів терапії передменструального синдрому (ПМС) і ДДМЗ є препарат Мастодинон. До його складу входить вітекс священний (*Agnus castus*) та інші компоненти. Мастодинон сприяє зниженню рівня Прл за допомогою допамінергічної дії на лактотрофні клітини гіпофіза, збільшує продукцію ЛГ, діє подібно П [398]. Реалізація цих механізмів призводить до усунення передменструальних болей в МЗ, зниження об'єму молозивних виділень з сосків та наступного їх зникнення. При мастодинії без виражених органічних змін МЗ усунення больового синдрому відмічено у 78-80% хворих. У пацієнток з помірно вираженими змінами ДДМЗ ефективність препарату складає 72%, при вираженій формі мастопатії позитивний результат досягається у більш ніж 50% [102, 104, 159, 206, 324].

Іншим лікарським засобом на основі прутняка є циклодинон – на відміну від мастодинона представляє собою монопрепарат. Вміст прутняка в ньому вищий, ніж в мастодиноні. Ефективність застосування циклодинона вища, ніж у мастодинона [4, 126, 128, 205, 207].

Одним з гомеопатичних препаратів фірми «Хеель» є Мулимен. Препарат містить в собі компоненти рослинного, тваринного та мінерального походження. Він має гормонорегулюючу, спазмолітичну, седативну та дренуючу дію. За даними досліджень відмічалась позитивна динаміка у жінок з масталгією [1, 49, 50, 52].

В схему комплексного лікування ДДМЗ доцільно включати заспокійливі засоби, переважно препарати рослинного походження. При стійких порушеннях з боку нервової системи показані транквілізатори, нейролептики, ноотропи, лазерорефлексотерапія чи апаратна психокорекція [46, 51, 75].

Багато схем лікування ДДМЗ містять у собі препарати йоду (йодомарин, кламін) [82, 93, 94, 216, 243]. Нестача йоду в організмі підвищує чутливість протокового та долькового епітелію МЗ до естрогенної стимуляції, рівно як мікродози йоду сприяють лютеїнізації фолікулярних кіст, нормалізації оваріального циклу, пригніченню виділення тиреоїдних гормонів, які підвищують чутливість тканин МЗ до Е [82, 93, 94].

Доцільно призначити гепатопротектори. Внаслідок стимуляції регенеративних процесів в печінковій тканині гепатопротектори надають позитивний ефект при ДЗМЗ за рахунок корекції гіперестрогенії [81,109].

Нестероїдні протизапальні препарати давно застосовуються в лікуванні дифузної мастопатії, оскільки вони здатні інгібувати синтез простагландинів, які призводять до розвитку набряку, венозного застою в тканині МЗ. Ефективність лікування в комплексі з іншими препаратами сягає 80 % [122, 123, 218, 227, 300].

В останні роки ензимотерапія набуває все більш широке застосування. Ензими (вобензим, серрата), які мають протизапальну, протинабрякову, фібрінолітичну, імуномодулюючу, анальгезуючу дію. Під їхнім впливом в змінених тканинах МЗ відбувається прискорення розпаду медіаторів запалення, поліпшення мікроциркуляції, обмеження ексудації та прискорення розсмоктування набряків [127-129, 243, 245, 259, 267].

Ступінь ризику РМЗ у жінок з безплідністю залежить від причини останньої, дії медикаментозних засобів, що використовуються для її лікування та від змін гормонального статусу, що відбуваються при цьому. СПКЯ та РМЗ характеризуються поряд з загальними, біологічними і біохімічними ознаками – зниженням фертильності, ожирінням центрального ґенезу, цукровим діабетом, підвищеними концентраціями в крові тестостерону (Т) та дегідроепіандростерону - сульфату (ДГЕА-с), змінами концентрацій інсуліноподібний чинник ризику-1 і білку, який його зв'язує [179]. Це служить передумовою підвищеного ризику РМЗ при безплідності та СПКЯ, хоча ступінь ризику в окремих підгрупах таких пацієнток значно відрізняється [120, 142, 231, 242, 356]. Більшість епідеміологічних досліджень не виявила достовірного зв'язку між застосуванням стимуляторів розвитку і активності фолікулів з метою екстрокорпорального запліднення та захворюваністю на рак, хоча стимуляція овуляції і супутнє підвищення концентрації Е в крові, особливо тривале, в окремих випадках можуть служити слабкими стимуляторами канцерогенезу. Зв'язок між введенням прогестинів та ризиком виникнення раку до кінця не з'ясований. Кломіфен посилює

продукцію ендogenous естрогену через посилення секреції ЛГ та ФСГ, проте в матці, піхві і, можливо, молочних залозах діє як антиестроген. Схожа дія надає тамаксифену, який ще сильніше інгібує проліферацію клітин в МЗ. Введення хоріонічного гонадотропіну молодим жінкам, які не родили, особливо протягом тривалого періоду, знижує ризик захворювання раком в такому ж ступені, як вагітність, що закінчується нормальними пологами, а агоністи і антагоністи ГнРГ пригнічують ріст ракових епітеліальних клітин МЗ [120, 165, 374, 375]. Викладене вище змушує ставитися до реабілітаційної терапії на етапах лікування безплідност більш упереджено, в зв'язку з цим необхідно розробляти та удосконалювати шляхи профілактики розвитку патології молочної залози у жінок з порушенням репродуктивної функції [123, 186, 187].

Отже, тісний взаємозв'язок патологічних змін в органах репродуктивної системи з патологією молочних залоз диктує необхідність розробки єдиної динамічної системи лікувально-діагностичних заходів цих станів. Вивчення даної проблеми становить безсумнівний інтерес не тільки для наукового загалу, але й для практичної медицини.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для визначення клініко-епідеміологічних чинників патології МЗ у жінок з безплідністю була розроблена програма комплексного соціально-гігієнічного та клініко-діагностичного обстеження.  першому етапі досліджень проведено ретроспективний аналіз історії хвороб (п=3939) жінок з безплідністю та супутньою патологією МЗ, які лікувалися у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінки Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України за період 2003-2007 рр.

З метою визначення чинників ризику, які впливають на формування ДДМЗ, їх порівняння та формування прогностичного критерію ризику на другому етапі проведено анкетування за допомогою розробленої анкети-опитувальника по соціально-гігієнічному обстеженню у жінок з безплідністю, які поступали на лікування в відділення реабілітації репродуктивної функції та планування сім'ї в 2008 році (n=400). Опитування проводилося з метою визначення чинників ризику, які впливають на формування ДДМЗ, їх порівняння та формування прогностичного критерію ризику. Анкета розроблена з урахуванням опитувальника ВООЗ (1984) і складається з питань (75 пунктів) для визначення «загальновідомих» чинників ризику патології МЗ, характеристики анамнестичних даних та показників репродуктивного здоров'я жінки (Додаток А).

На третьому етапі дослідження проводилося вивчення патогенетичних механізмів ушкодження органів репродуктивної системи у жінок з безплідністю та ДДМЗ на основі визначення особливостей клінічного перебігу, оцінки анатомо-функціонального та морфофункціонального стану органів-мішеней, особливостей ендокринного гомеостазу, стану загального та місцевого імунітету, фолатного обміну та генетичних маркерів. Обстежено 580 жінок з безплідністю під час госпіталізації у відділення реабілітації репродуктивної функції та планування сім'ї ІПАГ (2008-2010 рр). Проведено гінекологічний скринінг відповідно до клінічних протоколів обстеження жінок з безплідністю з метою встановлення

її виду та активний клінічний скринінг з УЗ обстеженням молочних та щитовидної залози, якому підлягали всі пацієнтки. При наявності доброякісних гіперпластичних змін в молочних залозах, що підтверджувалася інструментальними методами дослідження (сонографічна та рентгеновська мамографія). При потребі проводилася цитологічна (виділення із МЗ) та гістологічна верифікація біопсійного матеріалу.

Всі етапи дослідження проведено у відповідності з принципами Гельсінської Декларації, GCP та чинним законодавством України. Протокол дослідження та дозвіл на його проведення були затверджені Комітетом з етики «ДУ ІПАГ НАМН України» та Комітетом з етики Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім.Р.Є.Кавецького НАН України. Кожна жінка була залучена до дослідження лише після надання письмової інформованої згоди.

Усім жінкам під час госпіталізації проведене комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних та додаткових методів дослідження. Критерії відбору жінок для участі у даному дослідженні були наступні: вік від 19 до 45 років; підтверджений діагноз безплідності комплексним клінічним обстеженням; відсутність порушень фертильної функції у чоловіка пацієнтки; відсутність гомоцистемін-асоційованих захворювань в анамнезі; відсутність терапії лікарськими засобами, що можуть призводити до зростання концентрації ГЦ у плазмі крові протягом останніх 3-місяців до початку даного дослідження; добровільна участь у дослідженні.

Критеріями виключення слугували: вік понад 48 років, хронічні запальні інфекційні захворювання, онкологічні захворювання в анамнезі та жінки із виявленою злоякісною патологією ШЗ та МЗ.

Комплекс інструментальних та лабораторних досліджень включав: ультразвукове дослідження органів малого тазу, МЗ та ШЗ, гістеро-сальпінгографію, при потребі – гістероскопію, лапароскопію та біопсію ендометрія з наступним гістологічним дослідженням, цитологію виділень із МЗ, рентгенологічне дослідження або КТ черепа («турецьке сідло») з метою виключення органічних захворювань гіпофізу, а також імуноло-

гічні, ендокринологічні, бактеріологічні, біохімічні, імуногістохімічні та генетичні методи дослідження.

Сонографічне дослідження МЗ та ЩЗ проводилося на 6-11 день менструального циклу (МЦ) за допомогою ультразвукових апаратів «SIEMENS SONO LINK G 40», «SIEMENS SONO LINT SL - 21» лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц за розробленим протоколом всім жінкам з безплідністю (центр променевої діагностики НАМНУ та відділення УЗД ДУ «ІПАГ НАМНУ»). При УЗ обстеженні МЗ визначали наявність патологічних утворень, їх розмір, ехогенність, ширину молочних протоків, розмір та локалізацію лімфатичних вузлів. Ультразвуковими ознаками мастопатії була гіпертрофія строми у вигляді нерівних пластів, розширення та деформація молочних протоків, неоднорідність структури МЗ. При наявності вузлових та рідинних утворень за показаннями мамолога проводилися рентгенмаммологічне дослідження та пункційна біопсія.

При ехографії щитоподібної залози вимірювали довжину, ширину, передньо-задній розмір кожної частки і перешийка, а також оцінювали стан шийних лімфатичних вузлів, пацієнтки були консультовані ендокринологом.

Враховуючи виявлені на попередніх етапах дані про частоту патології МЗ у жінок з безплідністю в залежності від наявності супутньої доброякісної патології всі обстежені жінки ($n=580$ (100,0%)) були розподілені на 4 групи:

- **1 група** – жінки з трубно-перитонеальною безплідністю (ТПБ) ($n=218$ (37,6%));
- **2 група** – жінки з ендокринною безплідністю ($n=132$ (22,8%));
- **3 група** – жінки з безплідністю, асоційованою з ендометріозом (БАЕ) ($n=111$ (19,1%));
- **4 група** – безплідні жінки з лейоміомою матки (ЛМ) ($n=119$ (20,5%)).

Кожна група розподілялась на дві підгрупи: підгрупу «а» – склали пацієнтки з безплідністю та ДДМЗ ($n=429$ (74,0%)), підгрупу «б» – безплідні жінки без патології МЗ ($n=151$ (26,0%)). Групи розподілилися наступним чином:

- в 1-а підгрупу увійшли 168 (39,2%) пацієнток, в 2-а – 96 (22,4%), в 3-а – 84 (19,6%), в 4-а – 81 (19,9%) пацієнтка;
- в 1-б – 50 (33,1%), в 2-б – 36 (23,8%), в 3-б – 27 (17,9%), в 4-б – 38 (25,2%) пацієнток.

Контрольну групу склали 30 (5,7%) жінок репродуктивного віку без безпліддя в анамнезі та без ДДМЗ.

Комплексне обстеження хворих з безплідністю включало клінічні, параклінічні та апаратні методи дослідження. Клінічне дослідження складалось з вивчення анамнезу життя та хвороби, об'єктивного загально-соматичного та гінекологічного, клініко-лабораторного дослідження.

Гінекологічне обстеження складалось з огляду зовнішніх та бімануального обстеження внутрішніх статевих органів. Звертали увагу на стан слизової піхви та шийки матки, топографічне положення, величину, консистенцію тіла та придатків матки, їх болючість, наявність патологічних новоутворень та спайкового процесу.

Визначення мамологічного статусу: проводили мануальне дослідження, при якому вивчався ступінь розвитку, форма, розміри, стан шкіри та сосків; пальпація МЗ та регіональних лімфатичних вузлів, що дозволило вирішити консистенцію, симетричність, наявність ущільнень, вузлових утворень та виділень із сосків (при наявності яких проводилося цитологічне дослідження).

За допомогою тестів функціональної діагностики (базальна температура, цервікальне число, кольпоцитологія) оцінювався функціональний стан яєчників. Ці тести дають можливість виявити наявність чи відсутність овуляції, оцінити естрогенну насиченість організму.

Анатомічний стан внутрішніх статевих органів також оцінювали за допомогою гістеросальпінгографії. Для гістеросальпінгографії використовували водорозчинні рентгенконтрастні речовини і проводили її в другу фазу менструального циклу, а при підозрі на ендометріоз та підслизові фіброматозні вузли – в першу фазу менструального циклу за загальноприйнятою методикою. Анатомічний стан внутрішніх статевих органів також оцінювали за допомогою ехографії, гістероскопії та лапароскопії.

З метою визначення розмірів матки та яєчників, їх структури, виявлення можливих патологічних змін у цих органах застосовували ехографічне обстеження органів малого тазу з використанням УЗ-апарат АУ-4 (Біомедіка) з трансабдомінальним датчиком частотою 3,5 мГц, та вагінальним датчиком частотою 6,5 мГц.

При потребі, для верифікації причини безплідності, оцінки стану ендометрія та стінок порожнини матки проводили рідинну гістероскопію апаратом фірми KarlStorz (Німеччина) за стандартною методикою. Для промивання порожнини матки використовували стерильний 0,9% фізіологічний розчин. Гістероскопію проводили у другій фазі менструального циклу, а при підозрі на аденоміоз – на 5-7-й день менструального циклу.

Для підвищення ефективності діагностики здійснювалась прицільна біопсія ендометрія з наступним патогістологічним та імуногістохімічним дослідженням біоптату. Показаннями для проведення гістероскопії були: порушення менструального циклу, підозра на підслизову лейоміому матки, аденоміоз, вади розвитку матки, внутрішньоматкові синехії, при рентгенологічних та ехографічних ознаках внутрішньоматкової патології (дефекти наповнення, неправильні форма та контури порожнини матки). Оцінювали величину та форму порожнини матки, наявність у ній патологічних утворень та їх структуру, стан вічок маткових труб, висоту та колір ендометрію, його судинний малюнок.

Лапароскопія виконувалася для оцінки стану органів малого тазу, що дозволяло визначити не тільки трубний і перитонеальний чинники неплідності, але і давало інформацію про анатомічний стан яєчників, наявність ендометріозу, лейоміоматозних вузлів, варикозного розширення вен, наявність або відсутність овуляції. Лапароскопія є єдиним методом, що дозволяє об'єктивно оцінити характер і ступінь вираження патологічного процесу в малому тазу, особливо при таких захворюваннях, як «малі» форми ендометріозу, СПКЯ, лейоміома матки, вади розвитку матки, провести хромодіагностичну пробу з метою визначення прохідності маткових труб.

З метою вивчення змін психоемоційного стану у пацієнток з безплідністю в поєднанні з дисгормональними захворюваннями молочних залоз

проведене анкетування. Була використана анкета САН (самопочуття, активність, настрій). Застосовано методику діагностики самооцінки Ч.Д. Спілберга з метою з'ясування реактивної (на даний момент) та особистої (як стійкої характеристики особистості) тривожності. Для диференційованої діагностики депресивних станів та близьких до них, була застосована, як скринінг-діагностика, методика Зунге (адаптована Т.І.Балашовою).

Стан гіпофізарно-яєчникової системи пацієнта оцінювали за концентрацією гонадотропних, статевих гормонів і пролактину в сироватці крові. Концентрацію гормонів визначали радіоімунологічним та імуноферментними методами. Зокрема визначали в крові концентрацію естрадіолу (E_2), прогестерону (П), тестостерону (Т), фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, співвідношення ЛГ/ФСГ та пролактину (Прл), тиреотропного гормону (ТТГ).

Для визначення концентратів імуноглобулінів в крові та виділеннях із МЗ застосували метод радіальної імунодифузії в гелі за Manchini (1965) із використанням моноспецифічних сироваток ІЕМ ім.Гамалієї. Концентрацію лізоциму в досліджуваних рідинах визначали також методом радіальної імунодифузії в гелі з використанням сухого порошку культури *Microsoccus luteus* виробництва Олайнського заводу бакпрепаратів за методикою Н.С.Метавкіної (1979). Концентрацію цитокінів у сироватці крові визначали методом ІФА з використанням набору реагентів фірми «Прокон» (м.Санкт-Петербург) згідно протоколу, що надається в наборі. Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначали методом преципітації 3,5 відсотком розчином поліетіленгліколю (ПЕГ) та вимірювали на спектрофотометрі з довжиною хвилі 280 нм в одиницях оптичної щільності.

Вивчення мікробіоценозу статевих шляхів складалось з визначення як видового, так і кількісного складу мікрофлори в даних групах обстежених жінок. Посіви здійснювали методом секторного посіву на щільні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної мікрофлори. Кількісні показники розраховувалися після підрахування колоній та перераху-

вання даних в десятинні логарифми. В якості діагностичного критерію ступеню мікробної контамінації слизової оболонки геніталій використовували положення наказу МОЗ України № 59 від 10.02.03 р. Діагностику хламідіозу здійснювали імуноферментним методом (тест система CalBioTech (США) на приладі StatFax 303 Plus) та методом бактеріоскопії (фарбування препаратів за Романовським-Гімзою).

Для гістологічного дослідження використовувався біоптат ендометрія, взятий у проліферативну та секреторну фази менструального циклу. Проводилась фіксація шматочків тканини 10-відсотковим розчином формаліну, з подальшим зневодненням у спиртах наростаючої концентрації й заливкою в парафін. Гістологічні препарати фарбувались гематоксилін-еозином та пікрофуксіном по Ван-Гізону. Препарати переглядались на світловому мікроскопі BHS (OLIMPUS) (Японія).

Проводились наступні імуногістохімічні дослідження біоптатів ендометрія:

а) *непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії рецепторів до естрогенів*. Використовувались первинні і вторинні антитіла до рецепторів естрогенів фірми DAKO, Данія;

б) *непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії рецепторів до прогестерону*. Використовувались первинні і вторинні антитіла до рецепторів прогестерону (фірма DAKO, Данія).

Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів:

- розповсюдженість: а) 0 – немає забарвлення, б) 1 – менше 10% позитивно забарвлених клітин, в) 2 – більше 10% і менше 50% позитивно забарвлених клітин, г) 3 – гомогенне забарвлення більше 50% клітин;
- інтенсивність реакції (забарвлення): а) 0 – немає видимого забарвлення, б) 1 – слабе, в) 2 – помірне, г) 3 – виразне забарвлення.

З метою вивчення клітинного складу виділень з молочної залози жінок з ДДМЗ було використано загальноцитологічний метод забарвлення за Романовським-Гімзе та імуноцитохімічні методи для визначення рівня експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону та проліфератив-

но-клітинно-ядерного антигена (PCNA) в виділеннях з молочної залози. Імуноцитохімічні дослідження проводились за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ) до даних рецепторів фірми ДАКО. Дослідження препаратів в прохідному світлі проводили на дослідницькому мікроскопі «Olympus BH-2» (Японія).

У дослідження з визначення гомоцистеїну (ГЦ) було включено 77 жінок, які з вересня 2009 року по січень 2010 року перебували на лікуванні з приводу безплідності у відділенні реабілітації репродуктивної функції ДУ «Інститут ПАГ НАМН України». Концентрація ГЦ у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням стандартного набору реактивів фірми „Axis-Shield” (UK) на імуноферментному аналізаторі “StatFax 2100” (USA).

Концентрація фолієвої кислоти (ФК) у плазмі крові визначали мікробіологічним методом з використанням мікропланшету, покритого *Lactobacillus rhamnosus*, який входить до складу набору реактивів „ID-Vit®Folicacid” (Immundiagnostik AG, Germany).

Генетичне дослідження проводилося на базі Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» і на кафедрі медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика. Жінки з репродуктивними розладами були попередньо проконсультовані лікарем-генетиком та залучені до проведення молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму генів за умови відповідності критеріям включення. У жінок було проведено письмове анкетування. Після аналізу попередніх даних до дослідження було залучено 87 жінок. Жінкам з обтяженим на онкологічну патологію родоводом було додано до запланованого обстеження обов’язкове тестування трьох найбільш поширених мутацій в генах *BRCA1* (5382 insC, 185 delAG) та *BRCA2* (6174 delT). Всім жінкам було проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN* (+874TA), а дослідження мутації *G1082A* за геном *ESR2* було припинено у зв’язку з низькою частотою її розповсюдження у українських пацієнток, що було з’ясовано після обстеження 28 жінок. Моле-

кулярно-генетичні дослідження проводили в три етапи з використанням полімеразної ланцюгової реакції та поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Зразки ДНК із периферійної крові виділяли за стандартною методикою. Після виділення ДНК проводили алель-специфічну ПЛР для виявлення мутацій в генах *BRCA1* та *BRCA2*, амплікони аналізували в агарозному гелі з використанням електрофорезу. Для визначення поліморфних варіантів генів *ESR2*, *FSHr*, *IFN* проводили ПЛР з подальшим ПДРФ. Для чого виділені зразки ДНК ампліфікували та піддавали гідролітичному розщепленню рестриктазами, а потім аналізували в агарозному гелі і відповідно до розміру рестрикційних фрагментів встановлювали генотип пацієнта. Периферійну кров забирали в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвої сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти («Sarstedt», Німеччина). Після забору матеріалу його зберігали протягом однієї доби до транспортування при температурі +4°C або одразу транспортували в молекулярно-генетичну лабораторію з дотриманням холодового ланцюга.

Геномну ДНК із зразків матеріалу виділяли за допомогою комерційної тест-системи «ДНК-сорб-В». Для визначення поліморфізму +874AT в гені *IFN*(rs2430561) та мутацій 185delAG(rs 80357713), 5382insC(rs 80357906) в гені *BRCA1*, 6174delT(rs 80359550) в гені *BRCA2* використовували модифіковані протоколи із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції. Поліморфні варіанти G1082A (rs 1256049) в гені *ESR2*, Ala307Thr (rs6165) та Ser 680Asn (rs 6166) в гені *FSHr* аналізували, використовуючи після полімеразної ланцюгової реакції аналіз поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. Полімеразну ланцюгову реакцію проводили з використанням реагентів фірми Thermo scientific (США) з дотриманням умов проведення реакції зазначених в стандартних оперативних процедурах молекулярно-генетичної лабораторії ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Температурний режим ампліфікації забезпечувався ампліфікатором Flex Cycler Analytik Jena (Німеччина). Стан ампліфікаційних фрагментів аналізували за допомогою електрофорезу в 2% агарозному гелі.

Специфічні фрагменти досліджуваних генів ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR MasterMix (фірми

«ThermoScientific», США). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів ESR2 (G1082A), FSHr (Ala307Thr, Ser680Asn) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції.

Стан ампліфікаційних фрагментів аналізували в 2% агарозному гелі (агароза фірми «ThermoScientific», США), з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bpDNALadder («ThermoScientific», США) та подальшою візуалізацією в транслюмінації та комп'ютерною обробкою. На рис.2.1. представлені результати полімеразної ланцюгової реакції генів BRCA1 та BRCA2.



Рис.2.1. Електрофореграма розподілу ампліфікованих фрагментів генів BRCA1, BRCA2 в 2% агарозному гелі

зразки 1-5 – 185delAG не виявлена в гені BRCA1,
зразки 6,7,9,10 – 5382insC не виявлена в гені BRCA1,
зразок 8 – 5382insC виявлено в гетерозиготному стані гена BRCA1,
зразки 11-15 – 6174delT не виявлена в гені BRCA2,
М – маркер молекулярної ваги

Поліморфізм G1082A за геном ESR2 у зразках визначали за результатами рестрикційного аналізу. Фрагменти ДНК з молекулярною вагою 156п.н. відповідали генотипу GG, з молекулярною вагою 156 п.н., 103 п.н. та 42 п.н. – генотипу GA за геном ESR2 (G1082A) (рис.2.2).



Рис.2.2. Електрофореграма продуктів рестрикційного аналізу G1082A за геном ESR2

зразки 1, 2, 4-10– генотип 1082GG, зразок 3– генотип1082GA,
М – маркер молекулярної ваги

Для визначення поліморфізму T+874A за геном IFN γ проводили алель специфічну полімеразну ланцюгову реакцію у двох пробірках для

кожного пацієнта (рис.2.3): зразки 3, 5, 8, 9 – генотип +874ТТ, зразки 2, 4, 6 – генотип +874ТА, зразки 1, 7 – генотип +874АА, М – маркер молекулярної ваги (рис.2.3).



Рис.2.3. Електрофореграма поліморфних варіантів Т+874А гена IFN γ

Визначення поліморфних варіантів гена FSHr проводили з використанням ПЛР-ПДРФ. Фрагменти ДНК з молекулярною вагою 114 п.н. відповідали генотипу 680Asn/Asn, з молекулярною вагою 114, 86 п.н. – генотипу 680Ser/Asn, а наявність 86 п.н. – генотипу 680Ser/Ser за геном (рис.2.4).



Рис.2.4. Електрофореграма продуктів рестрикційного аналізу поліморфізму Ser680Asn гена FSHr

зразки 1, 6, 7, 11, 14, 15 – генотип 680Ser/Asn,
зразки 2, 3, 5, 8, 10, 12, 13 – генотип 680Ser/Ser,
зразки 4, 9 – генотип 680Asn/Asn, М – маркер молекулярної ваги

Продукти рестрикційного аналізу поліморфного варіанту Ala307Thr гена FSHr з молекулярною вагою 70 п.н. відповідали генотипу 307Thr/Thr, з молекулярною вагою 101, 70 п.н. – генотипу 307Ala/Thr, а наявність продуктів 101 п.н. – генотипу 307Ala/Ala (рис.2.5).



Рис.2.5. Електрофореграма продуктів рестрикційного аналізу поліморфізму Ala307Thr гена FSHr

Зразки 1, 2, 5, 6, 9, 11, 13, 14 – генотип 307Ala/Thr,
зразки 2, 10, 17 – генотип Thr/Thr, зразки 4, 7, 8, 12, 15, 16, 18 – генотип Ala/Ala, М – маркер молекулярної ваги

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми «Статистика». Розраховували: середнє арифметичне варіаційного ряду (M), похибку середнього арифметичного (m), медіану (Me). Для міжгрупових порівнянь результатів використовувався параметричний t -критерій Стьюдента (при наявності нормального розподілу значень у варіаційному ряді) чи непараметричні критерії – медіанний чи критерій Уайта (за умов відмінного від нормального розподілу значень у варіаційному ряді). Ступінь кореляційного зв'язку між окремими показниками визначали методом непараметричної рангової кореляції Спірмена (r_s) [12, 14]. Різницю між показниками ми вважали вірогідною при рівні значимості $P < 0,05$, а при розрахунках по критерію χ^2 (хі-квадрат) – за умов $\Sigma \geq 3,8$. Для оцінки міжгенних взаємодій використовували алгоритм всебічного пошуку, реалізований у пакеті прикладної програми MDR 2.0. Статистичну значущість n -локусних моделей, отриманих завдяки MDR, оцінювали з використанням пермутаційного тесту, який реалізований в програмі MDRpt версія 1.0. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності на рівні, що був не нижчим 95 % ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК З БЕЗПЛІДНІСТЮ ТА ДОБРОЯКІСНИМИ ДИСПЛАЗІЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

3.1. Результати програм клінічного скринінгового обстеження молочної та щитовидної залози у жінок з безплідністю

Для визначення частоти та структури патології молочних залоз у жінок з безплідністю на I етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз 3939 історій хвороб у жінок з безплідністю та супутньою патологією МЗ за період 2003-2007 рр. (таблиця 3.1)

Таблиця 3.1

Частота патології молочних залоз у жінок з безплідністю, абс.ч (%)

Група хворих	Значення показника за роками обстеження					Всього хворих	Із них з патологією МЗ
	2003	2004	2005	2006	2007		
1-а	446 (64,9)	602 (73,6)	565 (73,1)	534 (76,3)	498 (73,5)	2645 (76,5,)	740 (28,0)
2-а	95 (13,8)	84 (10,3)	88 (11,4)	80 (10,6)	78 (10,6)	425 (11,3)	161 (37,8)
3-я	79 (11,5)	64 (7,8)	96 (12,4)	101 (13,3)	98 (12,9)	438 (11,7)	88 (20,0)
4-а	67 (9,8)	62 (7,6)	24 (3,1)	40 (5,3)	53 (6,9)	246 (6,6)	20 (8,0)
Всього	687 (84,8)	812 (99,2)	773 (99,1)	756 (97,7)	727 (96,1)	3754 (95,3)	1009 (26,8)
Загалом	810 (100,0)	818 (100,0)	780 (100,0)	773 (100,0)	758 (100,0)	3939 (100,0)	1005 (25,5)

За 5 років у відділенні реабілітації репродуктивної функції на обстеженні та лікуванні знаходилися 3939 хворих, із них з поєднаними формами безплідності 3754 (95,3%). У 2645 (76,5%) пацієнток основним діагнозом була безплідність трубно-перитонеального генезу, що за літературними джерелами відповідає регіональним показникам [78, 79, 119, 183] і свідчить про те, що серед етіологічних чинників запальні процеси займають передові позиції. Майже з однаковою частотою зустрічалися жінки з ендокринною безплідністю – 425 (11,3%), з ендометріозом – 438 (11,7%) та з лейоміомою матки – 246 (6,6%).

Патологія молочних залоз виявлена (за даними анамнезу та з історій хвороби) лише у 1005 (25,5%) жінок із 3939 пацієнтів з гінекологічною патологією, а із 3754 жінок з безплідністю патологія залоз виявлена – у 1009 (26,8%), що є низьким показником для жінок репродуктивного віку. За даними деяких дослідників [22, 38, 54, 101, 157] при первинному огляді мастопатія виявляється у 25-30% жінок, а якщо провести більш глибоке дослідження молочної залози із застосуванням ультразвукового дослідження (УЗД), мамографії, гістологічних методів то майже у 80% пацієнток виявляється різноманітна патологія. Найчастіше патологія МЗ виявлялася у 161 (37,8%) жінки з ендокринною безплідністю, майже у кожній третій пацієнтки, що скоріше можна пов'язати з спільністю етіопатогенетичних механізмів, ніж з впливом чинників ризику, на що вказують літературні дані [183, 230]. Патологія МЗ відмічена лише у 20 (8,0%) безплідних жінок з лейоміомою матки, що не узгоджується з даними більшості дослідників. Більш реальною, за даними літератури виглядає частота – 88 (20,0%) патології МЗ у жінок з безплідністю та ендометріозом [79, 119]. При ретроспективному аналізі історій хвороби на жаль неможливо визначити структуру патології МЗ, так як обстеження проводилися без спеціальних мамологічних досліджень, тому ми враховували всі прояви патології молочних залоз (мастопатія, мастодінія, галакторея і виділення із сосків), які були зафіксовані в анамнезі, дані про наявність хірургічних втручань та рідкісні варіанти соно- та рентгенмамографії, які жінка мала до госпіталізації.

На другому етапі дослідження проведено анкетування за допомогою розробленої анкети-опитувальника у жінок з безплідністю, які поступали на лікування у відділення реабілітації репродуктивної функції та планування сім'ї в 2008 році, (n=400). Опитування проводилося з метою визначення чинників ризику, які впливають на формування дисгормональних дисплазій молочних залоз (ДДМЗ), їх порівняння та формування прогностичного критерію ризику (груп ризику). Анкети також заповнювали 30 здорових жінок (група контролю).

При проведенні аналізу анкетного матеріалу (Додаток А) встановлено, що 210 (52,5%) жінок мали патологію молочних залоз, що майже в двічі перевищує показники ретроспективного аналізу – 26,8% ($p<0,05$). У 178 (46,75%) визначилися різноманітні дифузні форми мастопатії, у 32 (8,0%) жінок – вузлові, 62 (15,5%) турбували болів МЗ – масталгія, 8 (3,0%) жінок перенесли травми МЗ, а 19 (4,76%) самостійно періодично визначали виділення із молочних залоз.

Що стосується встановлення менструальної функції, то менархе до 12 років почалося у 70 (35,0%) жінок, до 15 років регулярно менструювали 98 (49,0%), до 18 років – 13 (6,5%), а після 18 років – 9 (4,5%) жінок. Тривалість менструації до 5 днів була у 160 (40,5%) обстежених жінок, а в більшості випадків - у 132 (58,5%) жінок - менструації були тривалі та значні.

У 363 (84,0%) менструальний цикл носив регулярний характер. У 58 (14,5%) жінок МЦ був порушений за типом олігоменореї, а у 6 (1,5%) – аменореї.

216 (54,0%) пацієнток мали проблеми з реалізацією репродуктивної функції. 120 (55,5%) жінок мали первинну безплідність, 96 (44,4%) – вторинну. У 104 (46,3%) обстежених жінок безплідність тривала до 2 років, по 44 (13,8%) жінок мали безплідність від 2 до 5 та від 5 до 10 років відповідно, у 28 (15,1%) хворих вона перевищила 10 років. З 96 (44,44%) жінок з вторинною безплідністю 40 (41,7%) мали в анамнезі більше 2 вагітностей. 78 (19,5%) обстежених жінок вигодовували дітей, 56% – до 6 місяців і лише 8% жінок – до 1 року, хоча більше половини обстежених (66,6%) відмічали достатню кількість молока.

Перша вагітність у 168 жінок (60,0%) закінчилася пологами. 112 пацієнток мали аборти (40,0 %), з них 76 (67,8%) – штучні, у 36 (32,2%) – мимовільні. У 4 жінок була трубна вагітність. 322 (80,95%) жінки мали регулярні статеві стосунки, 12 (3%) відмічали відсутність задоволення від них.

У значної кількості обстежених жінок зустрічалася різноманітна соматична патологія. Найчастішою патологією були захворювання печінки – 170 (42,85%) випадків, із них 26 (14,81%) перенесли гепатит, а 14 (8,2%) хворіли на жовчнокам'яну хворобу. 8 (20,5%) скаржилися на захворювання легень та серця, у 114 (28,5%) мали місце захворювання щитоподібної залози, у 18 (4,5%) – захворювання сполучної тканини, у 35 (17,5%) визначалося ожиріння різного ступеню на тлі метаболічних порушень.

Природно, що високим був рівень гінекологічної патології у жінок: 132 (66,3%) жінок перенесли захворювання придатків, 94 (23,5%) лікували ендометріоз, у 38 (9,5%) була лейоміома матки, у 104 (26,5%) – зустрічалися кісти яєчників, що співпадає з результатами багатьох дослідників [45, 83]. Необхідно відмітити дуже високий рівень патології шийки матки – 166 (41,5%) у обстежених жінок, що може бути пов'язано з високим рівнем вірусно-бактеріального навантаження у жінок з безплідністю.

За типом вищої нервової діяльності 262 (65,0%) пацієнток віднесли себе до типу сангвініків, 96 (24,0%) – холерики, інші меланхоліки 32 (8%) та флегматики 12 (3%). 178 (44,5%) – жінок вказували на часті стреси, 90 (22,5%) – на шкідливі звички, 94 (23,5%) – на професійну шкідливість.

У 70 (17,5%) жінок відмічалася обтяжена спадковість (пухлини молочних залоз у родичів), із них у матерів – 44 (62,7%), у бабусь – 26 (37,1%) та у 6 (48,6%) відмічалась онкопатологія як у матері, так і бабусі (за типом сімейного раку). У 18 (4,5%) в сім'ї зустрічалися інші онкологічні захворювання, 32 (8,0%) жінки перенесли хірургічне втручання на молочних залозах з приводу доброякісної вузлової патології та мамопластики. Цікаво, що 304 (76,0%) обстежених жінки не мали суб'єктивних скарг з приводу патології молочних залоз і лише 94 (23,5%) виявили її при самообстеженні.

Результати анкетування оцінювались за сумою балів: від 0 до 56,2 відповідає I групі ризику (нижче середнього), від 56,3 до 84,3 – II групі ризику (середній), від 84,4 до 112,3 – III групі ризику (високий), від 112,4 до 289,7 – IV групі ризику (дуже високий) (табл. 3.2). За результатами оцінки факторів ризику розвитку ДДМЗ 364 (91,0%) опитаних жінок групи мали ризик нижче середнього, 32 (8,0%) – середній та 4 (1,0%) – високий.

Таблиця 3.2

*Розподіл жінок за кількістю балів по оцінці ступеня ризику
захворювань молочних залоз, абс.ч. (%)*

Група хворих	n	Ступінь ризику			
		Нижче середнього	середній	високий	Дуже високий
1	400	364 (91,0)	32 (8,0)	4 (1,0)	-
2	30	30 (100)	-	-	-
Всього	430	394 (91,62)	32 (7,44)	4 (0,93)	-

Таким чином, лише за суб'єктивними даними, найбільш значимими чинниками ризику, які асоціюються з захворюваннями молочних залоз є репродуктивний вік, що зростає (29,4±4,4 р. проти 24,2±3,2 р.); кількість невдало закінчених вагітностей (аборт – 42,0%, мимовільні викидні – 16%); захворювання статевих органів (88,7%); вік менархе (у 35,0% до 12 років); порушення характеру менструального циклу (31,5%) та тривалості менструації (36,5% більше 6 днів); термін неплідності (у 53,7% – більше 2 років) та період вигодовування (80,5% не годували дітей, 7,0% – годували до 1 року); супутня соматична патологія: захворювання печінки (42,5%), щитоподібної залози (44,3%), часті стреси (25,7%) та обтяжена спадковість (17,5%).

Шляхом єдиного гінекологічного та мамологічного активного клінічного скринінгу, який проводився при госпіталізації (на III етапі досліджень, 2008-20010 рр), і включав сонографічне дослідження МЗ та ЩЗ, з'ясовано, що частота мамологічної патології була значно більшою, ніж на попередніх етапах.

Для оцінки стану МЗ користувалися найбільш поширеною класифікацією [9, 72, 73, 74], за якою розрізняють наступні форми мастопатії (МП): а) дифузна залозисто-фіброзна МП з перевагою залозистого компоненту; б) дифузна фіброзно-кістозна МП з перевагою фіброзного компоненту; в) дифузна кістозно-фіброзна МП з перевагою кістозного компоненту; г) змішана форма дифузної фіброзно-кістозної МП; д) вузлова фіброзно-кістозна МП.

З метою визначення сономамографічних особливостей стану МЗ та ЩЗ при активному клінічному скринінгу в 2008-2010 р.р. було обстежено 864 (100,0%) жінки. Лише у 112 (12,9%) при УЗД не виявлена патологія МЗ. У 752 (87,1%) майже в 3 рази частіше, були виявлені різні форми МП (табл.3.3), що підтверджує важливість активного клінічного скринінгового обстеження МЗ у жінок з безплідністю.

Таблиця 3.3

Частота та структура виявленої патології МЗ в залежності від методу обстеження, абс.ч (%)

Методологія обстеження	Патологія МЗ			Прооперовано	В т.ч. раку МЗ
	Вузлова	Дифузна	Всього		
Ретроспективний аналіз (2003-2007, n = 3939)	130 (3,3)	879 (22,1)	1009 (26,8)	-	
Анкетування (n = 400)	32 (8,0)	178 (46,8)	210 (52,5)	-	
Із застосуванням скринінгу (2008-2010, n = 864)	229 (26,5) ^{1,2}	523 (60,5) ¹	752 (87,1) ^{1,2}	18 (2,2)	2 (0,2)

Примітка:

¹ – різниця вірогідна відносно показника до 2002 року ($p < 0,05$)

² – різниця вірогідна відносно показника здорових жінок ($p < 0,05$)

При цьому збільшилася частота виявлення як вузлових форм – до 229 (26,5%) при скринінгу проти 130 (3,3%) в до скринінговий період

($p < 0,05$), так і дифузних форм: до 523 (60,5%) проти 879 (22,1 %) ($p < 0,05$) (табл.3.4). Серед виявленої вузлової патології переважали кісти (22,1%), серед дифузної – дифузна фіброзна МП (54,9%).

При наявності вулових та рідинних утворень за показаннями мамолога проводилися рентгенмамологічне дослідження та пункційна біопсія з гістологічною верифікацією. Серед вперше виявлених 18 (2,17%) було прооперовано, у 2 (0,23%) із них виявлено рак МЗ. При порівнянні частоти виявлення ДДМЗ у жінок з безплідністю встановлено суттєво більші показники в порівнянні з здоровими жінками, для яких активний скринінг дав можливість виявити дещо більшу частоту ДДМЗ, ніж при вивченні анамнезу та анкетних даних, хоча справедливо треба відмітити їх важливість при з'ясуванні обтяженої онкологічної сімейної спадковості.

Під час скринінгового обстеження ЩЗ за допомогою УЗД було виявлено більш значну частоту патології – у 257 (44,3%), ніж при аналізі анамнестичних даних – 544 (13,8%, $p < 0,05$, табл.3.4), що підтверджує важливість активного клінічного скринінгового обстеження у виявленні поєднаної тиреоїдної та мамологічної патології у жінок з безплідністю. При цьому виявлення вузлової патології за умов скринінгу збільшилося майже в 5 разів – 97 (16,7%), ($p < 0,05$), проти 150 (3,8%), ($p < 0,05$) до проведення скринінгу, дифузної патології майже в 3 рази відповідно – 159 (27,4%), ($p < 0,05$) проти 350 (8,9%), ($p < 0,05$). 9 (1,0%) жінок після консультації та обстеження ендокринолога були прооперовані, у 2 (0,3%) із них виявлена злоякісна патологія.

Таблиця 3.4

Частота та структура виявленої патології ЩЗ в залежності від методу обстеження, абс.ч(%)

Групи жінок	Патологія ЩЗ			Оперативне лікування з приводу патології ЩЗ
	Вулова	Дифузна	Всього	
Ретроспективний аналіз (2003-2007, n = 3939)	150 (3,8)	350 (8,9)	544 (13,8)	-

Анкетування (n = 400)			114 (28,5)	-
Із застосуванням скринінгу (2008-2010, n = 864)	97 (16,7)	159 (27,4)	257 (44,3) ^{1,2}	9 (1,0) в т.ч. рак-3 (0,3)

Примітка:

1.¹ – різниця вірогідна відносно показника до 2002 року ($p < ,05$)

2.² – різниця вірогідна відносно показника здорових жінок ($p < 0,05$)

Аналіз структури виявленої патології ЩЗ у жінок з безплідністю показав, що найбільш частою патологією є поєднання аутоімунного тиреоїдиту та вузлового зобу 105 (18,1%), а також аутоімунний тиреоїдит 72 (12,4%).

Отримані результати узгоджуються з даними літератури [134, 135, 167, 170], що підтверджують роль тиреоїдної дисфункції та йоддефіциту в патогенезі як ДДМЗ, так і безплідності. Проведені дослідження свідчать, що жінки з порушеною репродуктивною функцією становлять групу з високою частотою тиреоїдної патології та значним ризиком по виникненню дисгормональних захворювань молочних залоз, що вимагає врахування при диференційованому підході до лікування репродуктивних порушень, а саме – різних форм безплідності та профілактики мамологічної патології.

Враховуючи вище сказане, було запропоновано алгоритм ранньої діагностики поєднаної дисгормональної патології ЩЗ та МЗ у вигляді активного клінічного скринінгу та при необхідності – консультації мамолога чи ендокринолога, як частина загального скринінгу при обстеженні жінок з безплідністю на етапах реабілітації репродуктивної функції.

Алгоритм скринінгового обстеження молочних залоз у жінок з безплідністю на етапах реабілітації репродуктивної функції



Групи ризику з розвитку захворювань МЗ (стратегія ризику):

- 1 група – жінки, що не мають чинників ризику та змін в МЗ
- 2 група – мають чинники ризику без змін в МЗ
- 3 група – мають анамнестичні чинники ризику та зміни в МЗ
- 4 група – мають зміни в МЗ без наявності анамнестичних чинників ризику

3.2.Клініко-параклінічна характеристика обстежених жінок

Враховуючи виявлені на попередніх етапах дані про частоту патології МЗ у жінок з безплідністю в залежності від наявності супутньої доброякісної патології та від виду безплідності всі обстежені жінки ($n=580$ (100,0)) були розподілені на 4 групи : - 1-а – жінки з трубно перитонеальною безплідністю (ТПБ), ($n=218$ (37,6%)); - 2-а – жінки з ендокринною безплідністю, ($n=132$ (22,8%)); - 3-я – жінки з безплідністю асоційованою з ендометріозом (БЕ) , ($n=111$ (19,1%); - 4-а – безплідні жінки з лейоміомою матки (ЛМ), ($n=119$ (20,5%)). Кожна група була поділена на дві підгрупи: підгрупу «а» - склали пацієнтки з безплідністю та ДДМЗ ($n=429$ (74,0%)), підгрупу «б» - безплідні жінки без патології МЗ ($n=151$ (26,0%)). Групи розподілилися наступним чином: в 1-а підгрупу увійшли 68 (39,2%) пацієнток, в 2-а – 96 (22,4%), в 3-а – 84 (19,6%), в 4-а – 81 (19,9%) пацієнтка, в 1-б – 50 (33,1%), в 2-б – 36 (23,8%), в 3-б – 27 (17,9%), в 4- б – 38 (25,2%) пацієнток. Контрольну групу склали 30 (5,7%) жінок репродуктивного віку без безплідності в анамнезі та без ДДМЗ. Критеріями включення були наявність первинної або вторинної безплідності з супутньою мастопатією або без неї, згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення слугували вік понад 48 років, хронічні запальні інфекційні захворювання, онкологічні захворювання в анамнезі. В дослідження не включалися також жінки із виявленою злоякісною патологією ШЗ та МЗ.

Середній вік жінок з безплідністю та ДДМЗ склав $31,7 \pm 1,9$ років, проти $30,9 \pm 2,3$ у жінок з безплідністю і без ДДМЗ та $29,1 \pm 5,4$ у пацієнток контрольної групи. Найстарші жінки були в групі з ЛМ – $34,4 \pm 1,7$ років та в групі з ендометріозом – $35,1 \pm 1,6$ років. Вікові особливості обстежених жінок підтверджують сучасні тенденції про перенесення планів реалізації репродукції на пізніший вік [119, 79].

Переважає кількість обстежених жінок (186 (32,1%)) була у віці від 31 до 35 років (таблиця 3.5), найбільше в групі жінок з ЛМ (підгрупа «а») – 39 (41,1%) та з ендометріозом (підгрупа «б») – 13 (48,1%). У віці від 31 до 35 років частота ДДМЗ була вищою, ніж у віці 26-30 років -180 (31,0%) та у віці 21-25 років – 43 (12,5%) та 36-40 років - 124 (21%).

Таблиця 3.5.

Розподіл обстежених жінок за віком

Група		n 21-25	Показник (роки) абс.ч. (%)				
			26-30	31-35	36-40	41-45	
1	1-а	168	9 (5,3)* ^Δ	57 (33,9)	58 (34,5)	44 (26,2)*	-
	1-б	50	13 (26,0)	23 (46,0) ^Δ	12 (24,0)	1 (2,0) ^Δ	1 (2,0)
2	2-а	96	23(23,9)**	45 (46,8) ^Δ	23 (23,9)	5 (5,2)	-
	2-б	36	15 (41,7)	13 (36,1)	8 (22,2)	-	-
3	3-а	84	9 (10,7) ^Δ	16 (19,0)	26 (30,9)	28 (33,3) ^Δ	5 (5,9)
	3-б	27	3 (11,1) ^Δ	4 (14,8)	13 (48,1)	7 (25,9)	-
4	4-а	81	-	10 (12,3)***	39 (41,1)***	27 (37,3) ^Δ	5 (6,2)
	4-б	38	1 (2,6) ^Δ	12 (31,6)	7 (18,4)	12 (31,6)	6 (15,9)
Всього		580	73(12,6)	180(31,0)	186(32,1)	124 (21,4)	17 (2,9)
5		30	10 (33,0)	6 (20,0)	9 (30,0)	4 (13,3)	1 (3,3)

Примітка:

* - різниця достовірна між жінками 1-а та 1-б підгруп ($p < 0,05$);** - різниця достовірна між жінками 2-а та 2-б підгруп ($p < 0,05$);*** - різниця достовірна між жінками 4-а та 4-б підгруп ($p < 0,05$);^Δ - різниця достовірна відносно жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Жінки з безплідністю та ДДМЗ в 1,2 та 4 групі достовірно переважали за віком жінок з безплідністю без ДДМЗ.

Серед обстежених жінок з ДДМЗ кількість міських жительок складала – 347 (81,7%), в групі без патології МЗ – 121 (80,0%); сільських – 82 (18,3%) та 30 (20,0%) відповідно. Тож, за цим критерієм достовірної різниці між групами не встановлено.

Однією із головних особливостей розвитку сучасного суспільства є широке залучення жінок в громадське виробництво, що призвело до

значної зміни їх соціального статусу і репродуктивної поведінки [87, 110]. За соціальним положенням переважна більшість обстежених жінок були держслужбовці (304 (52,4%)); робітниць було 168 (30,2%), домогосподинь – 107 (18,4%) і лише 19 (3,2%) складали студентки. В таблиці 3.6. представлено розподіл жінок за соціальним статусом.

Таблиця 3.6.

Розподіл обстежених жінок за соціальним статусом, абс.ч. (%)

Група		n держслужбовці	Показник			
			робітниці	студентки	домогосподині	
1	1-а	168	81 (48,2)	53 (31,5)**	5 (3,0)**	29 (17,2)**
	1-б	50	24 (48,0)	14 (28,0)	1 (2,0)**	11 (22,0)**
2	2-а	96	54 (56,3)**	27 (28,1)	5 (4,8)	15 (13,5)**
	2-б	36	19 (52,7)	9 (25,0)	3 (8,3)	5 (22,7)**
3	3-а	84	61 (72,6)*,**	19 (15,3)	3 (2,5)	17 (14,28)**
	3-б	27	12 (44,4)	8 (29,6)	1 (3,7)	6 (22,2)
4	4-а	81	37 (45,7)	25 (30,1)	1 (0,8)**	18 (14,6)**
	4-б	38	16 (42,1)	13 (34,2)**	1 (2,6)	8 (21,5)**
Всього		580	304 (52,4)	168 (30,2)	19 (3,2)	107 (18,4)
5		30	9 (33,0)	4 (13,3)	4 (13,3)	13 (43,4)

Примітка:

* - різниця достовірна між жінками 3-а та 3-б підгруп ($p < 0,05$);

** - різниця достовірна відносно показників контрольної групи ($p < 0,05$)

Із наведених даних видно, що в усіх підгрупах переважали держслужбовці порівняно з жінками контрольної групи ($p < 0,05$). В групі контролю переважали домогосподині, порівняно з основними групами ($p < 0,05$).

Більшість жінок вели активний спосіб життя, який був пов'язаний як зі стресовими ситуаціями на роботі, так і з відсутністю вагітностей, що є одним із факторів ризику ДЗМЗ [75, 229].

При вивченні сімейного анамнезу звертало увагу те, що у 38 (27,5%) жінок з безплідністю та ДДМЗ (всі підгрупи «а») та у 11 (22,0%) з безплідністю без патології МЗ була обтяжена спадковість – родичі по жіночій лінії перенесли різні гінекологічні та інші захворювання як доброякісні (29 (76,3%) та 10 (90,9%)), так і злоякісні (9 (23,7%) та 1 (9,1%) відповідно). У родичів жінок без патології МЗ частіше ніж в групі з ДДМЗ зустрічались доброякісні захворювання ($p < 0,05$). У жінок з безплідністю та ДДМЗ онкологічні захворювання у родичів зустрічались частіше, але достовірної різниці між групами не встановлено.

Частота екстрагенітальних інфекційних і алергічних захворювань в деякій мірі відображає стан імунної системи. Високий показник інфекційних захворювань впливає на процес становлення центрів регуляції функції репродуктивної системи, що викликає розлади менструального циклу, репродуктивної функції і розвиток нейроендокринних захворювань [119, 183, 230]. Структура соматичної патології та її рівень за окремими класами хвороб достовірно не відрізнялись між групами.

Дитячими інфекційними захворюваннями, такими як вітряна віспа, інфекційний паротит, кір, скарлатина, краснуха, хворіли 64,2 % пацієнток.

В структурі дитячих інфекційних хвороб переважала вітряна віспа, паротит, краснуха, але не встановлена достовірна різниця між жінками основних груп. Достовірно менше порівняно з основними групами на дитячі інфекції хворіли жінки контрольної групи.

В анамнезі жінки мали різну екстрагенітальну патологію (вегето-судинна дистонія, патологія нирок, шлунково-кишкового тракту, легенів, серця, щитоподібної залози, простудні захворювання). В табл.3.7 представлені дані про розподіл обстежених жінок за видами соматичної патології.

Таблиця 3.7.

Розподіл обстежених жінок за видами соматичної патології (абс.ч. (%))

Група		n всД	Показник								
			Патологія ШЗ	Патологія нирок	Тонзиліт	Патологія ШКТ	Патологія легень	Патологія серця	Захворювання сполучної тканини	Часті ГРВІ	
1	1- а	168	13 (7,7)	88 (52,4)	26 (15,5)	73 (43,5)	47 (28,0)	13 (7,7)	3 (6,0)	3 (6,0)	95 (56,5)
	1- б	50	4 (8,0)	25 (50,0)	7 (14,0)	24 (48,0)	10 (20,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	24 (48,0)
2	2- а	96	9 (18,0)	10 (20,0)	11 (11,5)	40 (41,7)	24 (25,0)	6 (12,0)	1 (2,0)	-	51 (53,1)
	2- б	36	1 (2,0)	5 (13,9)	3 (6,0)	14 (38,9)	5 (10,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	-	17 (47,2)
3	3- а	84	5 (10,0)	16 (19,0)	15 (17,9)	38 (45,2)	20 (23,8)	9 (18,0)	1 (2,0)	3 (6,0)	51 (60,7)
	3- б	27	1 (2,0)	8 (16,0)	4 (8,0)	12 (44,4)	3 (6,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	13 (48,1)
4	4- а	81	3 (6,0)	30 (37,0)	17 (21,0)	37 (45,7)	16 (19,8)	6 (12,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	42 (51,9)
	4- б	38	2 (4,0)	7 (14,0)	8 (16,0)	16 (42,1)	6 (12,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	32 (84,2)
Всього:		580	38 (6,6)	189 (32,6)	91 (15,7)	254 (43,8)	131 (22,6)	43 (7,4)	11 (1,9)	11 (1,9)	325 (56,0)
5		30	3 (6,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	6 (12,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	-	-	3 (6,0)

При аналізі отриманих даних виявлено, що частіше всього зустрічались хронічний тонзиліт (254 (43,8%)), простудні захворювання (325 (56,0%)), захворювання шлунково-кишкового тракту (131 (22,8%)), які були представлені гепатитом, холециститом. Дані літератури свідчать, що у 25% жінок з мастопатією спостерігаються гепатит та холецистит [138, 211, 247]. Захворювання печінки відіграють суттєву роль у виникненні

патології МЗ і часто супроводжуються розвитком хронічної гіперестрогенії внаслідок повільної утилізації естрогенів в печінці, що призводить до розвитку гіперпластичних процесів в МЗ [138]. Вище наведене висвітлює, що жінки з ДДМЗ мали більше різноманітної соматичної патології та хворіли частіше, ніж жінки без патології МЗ, але достовірної різниці між основними групами не встановлено. Вагоме місце в структурі соматичних захворювань обстежених жінок займала патологія ЩЗ (189 (32,6 %)). Відомо, що порушення її функції є фактором ризику по виникненню патології МЗ, оскільки гормони ЩЗ опосередковано регулюють синтез та метаболізм статевих гормонів [134, 135, 167, 170, 402, 403].

Вивчення сексуального анамнезу дозволило встановити, що більша частина обстежених жінок почали статеве життя у віці 15-18 роки (365 (62,9%)). Данні про середній вік початку статевого життя в указаних групах представлені в таблиці 3.8.

Жінки із основних груп раніше почали статеве життя за середнім показником порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Всі жінки мали регулярні статеві стосунки та не запобігали вагітності. Необхідно відмітити, що значна кількість жінок з безплідністю в підгрупах «а» - 224 (52,2%) та в підгрупах «б» – 74 (49%), перебувала у другому шлюбі.

Таблиця 3.8.

Статистичні показники за розподілом жінок по групах та за віком початку статевого життя

Показник	Група								
	1		2		3		4		5
	1-а	1-б	2-а	2-б	3-а	3-б	4-а	4-б	
Середня	18,1	17,6	18,1	18,7	19,2	18,7	19,8	19,1	19,7
Стандартна помилка	0,2	0,17	0,2	0,3	0,3	0,4	0,5	0,5	0,4
Медіана	18	18	18	19	18	18	19	19	19
Мода	18	18	18	20	18	18	18	18	19
Стандартне відхилення	1,9	1,2	2,1	1,7	2,9	2,1	3,4	2,5	2,3
Дисперсія вибірки	3,8	1,4	4,4	2,9	8,4	4,5	11,5	6,1	5,4
Ексцес	1,3	3,7	1,1	-0,12	3,4	0,2	2,4	-0,1	-0,3
Асиметричність	0,9	1,3	0,5	0,2	1,5	0,7	1,5	0,7	0,6
Інтервал	11	6	12	7	18	8	14	9	9
Мінімум	14	16	13	16	14	16	16	16	16
Максимум	25	24	25	23	32	24	30	25	25
Рівень надійності (95,0%)	0,3	0,3	0,5	0,6	0,6	0,8	1,0	1,0	0,9
Всього	168	50	96	36	84	27	86	38	30

В таблиці 3.9. представлені дані про розподіл обстежених жінок за віком менархе. Мінімальний вік менархе спостерігався в 2 – «а» підгрупі – 7 років. За даними різних авторів [111], раннє менархе є одним із факторів ризику розвитку ДДМЗ. Із наведених даних видно, що достовірної відмінності між віком менархе між групами немає.

Таблиця 3.9.

Статистичні показники за розподілом обстежених жінок віком менархе

Показник	Група								
	1		2		3		4		5
	1-а	1-б	2-а	2-б	3-а	3-б	4-а	4-б	
Середня	12,9	12,7	13,1	13,0	12,9	13,0	13,2	12,5	12,1
Стандартна помилка	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1	0,5	0,2	0,3	0,2
Медіана	13	12	13	13	13	13	13	12	12
Мода	13	12	13	11	13	11	14	12	12
Стандартне відхилення	1,2	2,1	1,4	2,1	1,5	2,4	1,3	1,7	1,2
Дисперсія вибірки	1,5	4,5	2,1	4,6	2,2	5,6	1,7	2,8	1,3
Ексцес	0,2	-0,6	3,4	-0,6	1,2	-0,9	0,2	-0,2	0,2
Асиметричність	0,3	0,5	-0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,6	0,4
Інтервал	7	8	10	8	9	8	6	6	5
Мінімум	10	10	7	10	9	10	11	10	10
Максимум	17	18	17	18	18	18	17	16	15
Рівень надійності (95,0%)	0,2	0,6	0,3	0,7	0,3	0,9	0,4	0,5	0,4
Всього	168	50	96	36	84	27	36	38	30

Характер менструальної функції у обстежених жінок свідчить, що регулярний менструальний цикл був у 450 пацієнток (77,6 %). В таблиці 3.10. представлені дані про характер менструальної функції у обстежених жінок.

У 221 (37,2%) пацієнток спостерігалась альгодисменорея, частіше у жінок з ендометріозом; у 147 (25,3%) випадків була олігоменорея, із них

у 4 (2,0%) – аменорея, переважно у жінок з ендокринною безплідністю; гіперполіменорея була відмічена у 125 (21,6%) випадків, переважно в 3 та 4 групі, перед- та пост менструальні виділення зустрічалися у 93 (16,0%), також в цих групах. Вище названі зміни переважали у жінок з ДДМЗ, але без достовірної різниці.

Таблиця 3.10.

Характер менструальної функції у обстежених жінок, абс.ч. (%)

Група хворих	n	Кількість пацієнток за характером менструального циклу				
		Регулярний цикл	Альгодисменорея	Оліго-, та аме-норея	Гіпер-полі-менорея	Перед- та постмен-струальні виділення
1-а	168	143 (85,1)	44 (26,1)	7 (4,2)	15 (8,9)	12 (7,1)
1-б	50	45 (90,0)	19 (38,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	9 (18,0)
2-а	96	36 (37,5)	35 (36,5)	60 (62,5)	15 (15,6)	12 (12,5)
2-б	36	14 (38,9)	6 (16,7)	20 (55,6)	5 (13,9)	2 (5,6)
3-а	84	76 (90,5)	47 (56,0)	44 (52,4)	23 (27,4)	28 (33,3)
3-б	27	25 (92,6)	13 (48,1)	10 (37,0)	7 (25,9)	5 (18,5)
4-а	81	75 (92,6)	42 (51,9)	-	40 (49,4)	16 (19,8)
4-б	38	36 (94,7)	15 (39,5)	3 (7,9)	18 (47,4)	9 (23,7)
Всього	580	450 (77,6)	221 (38,1)	147(25,3)	125(21,6)	93 (16,0)

При вивченні особливостей менструального циклу можна передбачити, які гормональні зрушення характерні для різних гінекологіч-

них захворювань, та прогнозувати зміни в молочних залозах на цьому тлі [185, 364].

Масо-ростовий індекс (MPI) складав відповідно за групами: 1-а – $27,4 \pm 5,3$; 2-а – $24,8 \pm 3,7$; 3-я – $22,6 \pm 2,47$; 4-а – $22,8 \pm 2,8$. Але слід відмітити, що в 2-й групі жінок MPI у 19% випадків складав в середньому $32,4 \pm 3,62$, що свідчить про метаболічні порушення при СПКЯ, які характеризуються надлишком маси тіла. Згідно з опублікованими критеріями діагностики метаболічного синдрому «American association of clinical endocrinologists», наявність хоча б одного критерію $IMT > 25 \text{ кг/м}^2$ може бути розцінено, як те, що у жінки є метаболічний синдром [45, 63, 230].

У всіх обстежених жінок головною скаргою була безплідність. В групах майже в рівній кількості зустрічалась первинна та вторинна безплідність, значно переважала первинна безплідність лише у жінок з ендокринною безплідністю, що свідчить про первинність дизгормональних порушень, які опосередковано впливають на стан МЗ.

В таблиці 3.11 представлений розподіл хворих за видами безплідності.

Таблиця 3.11.

Розподіл жінок за видами безплідності, абс.ч (%)

Група		n	Показник	
			Первинна	Вторинна
1	1-а	168	101 (60,1)	67 (39,9)
	1-б	50	26 (52,0)	24 (48,0)
2	2-а	96	79 (82,3)	17 (17,7)
	2-б	36	30 (88,3)	6 (16,7)
3	3-а	84	47 (50,9)	37 (44,1)
	3-б	27	16 (59,3)	11 (40,7)
4	4-а	86	47 (58,0)	34 (42,0)
	4-б	38	25 (65,8)	13 (34,2)
Всього		580	371 (63,9)	209 (36,7)

Тривалість безплідності частіше становила від 2 до 5 років у всіх групах, рідше зустрічалась безплідність тривалістю більше 10 років. Достовірної різниці між основними групами не встановлено.

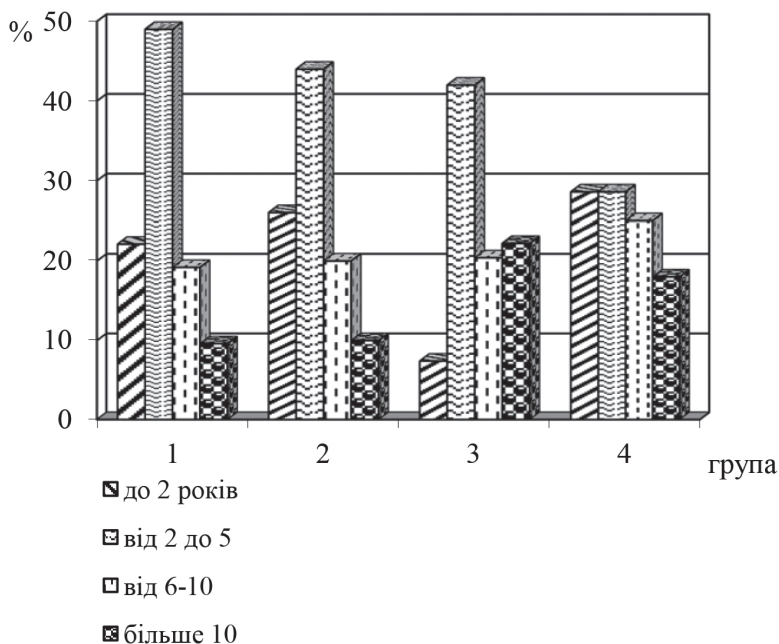
В таблиці 3.12. представлений розподіл хворих за тривалістю безплідності.

Таблиця 3.12.

Розподіл хворих за тривалістю безплідності, абс.ч. (%)

Група хворих	n	Кількість жінок за тривалістю безплідності (роки)			
		До 2-х	2 – 5	6 – 10	Більше 10
1-а	168	37 (22,0)	82 (48,8)	32 (19,0)	17 (10,1)
1-б	50	10 (20,0)	27 (54,0)	9 (18,0)	4 (8,0)
2-а	96	25 (26,0)	44 (45,8)	19 (19,8)	8 (8,3)
2-б	36	10 (27,8)	18 (50,0)	6 (16,7)	2 (5,6)
3-а	84	6 (7,1)	35 (41,7)	24 (28,6)	19 (22,6)
3-б	27	5 (18,5)	14 (51,9)	6 (22,2)	2 (7,4)
4-а	81	24 (29,6)	25 (30,9)	22 (27,2)	15 (18,5)
4-б	38	11 (28,9)	13 (34,2)	8 (21,1)	6 (15,8)
Всього	580	128 (22,1)	258 (44,5)	126 (21,7)	73 (12,6)

Наведені дані (див.  с. 3.2) свідчать, що пік виникнення ДДМЗ у жінок з первинною ТПВ припадає на 1 рік, при вторинній безплідності – пік виникнення ДДМЗ приходить на 3-5 років безплідності. Слід зазначити, що при більш тривалій безплідності частота виникнення ДДМЗ зменшується. Це може бути наслідком позитивного впливу патогенетичного лікування, що отримують жінки з метою лікування безплідності.



ис. 3.5. Залежність виникнення ДДМЗ від терміну та виду безплідності

Головним чинником вторинної безплідності був результат тривалих запальних процесів, які ускладнювали перенесені в минулому нереалізовані вагітності. У таблиці 3.13 представлені дані про завершення вагітностей у обстежених хворих в минулому.

На основі проведеного аналізу репродуктивної функції обстежених жінок не встановлено достовірної різниці між підгрупами. Для всіх жінок з вторинною безплідністю характерними є наступні особливості: лише 52 (24,9 %) жінки мали в анамнезі пологи; медичний аборт, як результат завершення першої вагітності у жінок був у 81 (36,8%) жінок, найбільше в групі з ендометріозом- до 54,1 %. Співвідношення пологів і абортів в середньому (0,6). Висока частота переривання вагітностей 82 (39,2 %), частіше в 1 «а» – 40 (59,7 %) та 2 «б» групі - 50 %. Позаматкову вагітність мали 45 (21,5 %) жінок, найчастіше в групі з ТПБ- 26(38,8 %) пацієнток.

Таблиця 3.13
Завершення вагітностей у обстежених жінок з вторинною безплідністю в минулому, абс.ч (%)

		Показник							Анамnestичні дані	Всього (n=209)
		1-а (n=67)	1-б (n=24)	2-а (n=17)	2-б (n=6)	3-а (n=37)	3-б (n=11)	4-а (n=34)		
15 (22,4)	Кількість пологів	6 (25,0)	3 (17,6)	1 (16,7)	13 (31,5)	5 (45,5)	6 (17,6)	3 (23,1)	4-б (n=13)	52 (24,9)
28 (41,8)	Кількість абортів	9 (37,5)	5 (29,4)	1 (16,7)	20 (54,1)	7 (63,6)	16 (47,1)	5 (38,5)		81 (36,8)
40 (59,7)	Кількість мимовільних викиднів	11 (45,8)	8 (47,1)	3 (50,0)	5 (13,5)	2 (18,2)	10 (29,4)	3 (23,1)		82 (39,2)
26 (38,8)	Позаматкові вагітності	9 (37,5)	1 (5,9)	-	2 (5,4)	1 (9,1)	4 (11,8)	2 (15,4)		45 (21,5)
44 (65,7)	Одна вагітність в анамнезі	14 (58,3)	17 (100,0)	6 (100,0)	35 (94,6)	6 (54,5)	28 (82,4)	10 (76,9)		165 (78,9)
11 (16,4)	Одні пологи в анамнезі	4 (16,7)	3 (17,6)	1 (16,7)	12 (32,4)	4 (36,4)	2 (5,9)	1 (7,7)		38 (18,2)
0,5	Співвідношення пологів та абортів та абортів	0,7	0,6	1	0,6	0,7	0,4	0,6		0,6

Частіше до нас звертались жінки з тривалим лікуванням безплідності в анамнезі, що в основному залежало від терміну безплідності та несистемного лікування. В таблиці 3.14 наведені дані про консервативне лікування безплідності в анамнезі.

Таблиця 3.14.

Консервативна терапія безплідності в анамнезі, абс.ч. (%)

Група хворих	n	Кількість пацієнток за видом консервативної терапії			
		Антибактеріальна	Розсмоктуюча	Санаторно-курортне лікування	Гормональна
1- «а»	168	147 (87,5)	30 (17,9)	11 (6,5)	30 (17,9)
1 – «б»	50	41(82,0)	5 (10,0)	3 (6,0)	12 (24,0)
2– «а»	96	81 (84,4)	11(11,5)	8 (8,3)	65 (67,7)
2 – «б»	36	25 (69,4)	2 (5,6)	-	19 (52,8)
3– «а»	84	81 (96,4)	9 (10,7)	7 (8,3)	61 (72,6)
3 – «б»	27	23 (85,2)	3 (11,1)	1 (3,7)	9 (33,3)
4– «а»	81	64 (79,0)	13 (16,0)	4 (4,9)	34 (41,9)
4 - «б»	38	32 (84,2)	3 (7,9)	-	11 (28,9)
Всього	580	494 (85,2)	76 (13,1)	34 (5,9)	241 (41,6)

Встановлено, що 498 (85,2%) пацієнток усіх груп отримували антибактеріальну терапію з приводу запальних захворювань внутрішніх статевих органів, як амбулаторно, так і в умовах стаціонару. У багатьох випадках курси протизапальної терапії проводились неодноразово.

У жінок 2-ї групи з СПКЯ у 65 (67,7 %) випадків застосовували препарати для стимуляції овуляції, нормалізації менструальної функції та регресу симптомів андрогенізації, а також для досягнення ребаундфек-

та. У 13 (18%) хворих з трубно-перитонеальною безплідністю проводилась корекція гормональних змін при недостатності лютеїнової фази, гіперпролактинемії та інше. Пацієнткам з ендометріозом у 65 (67,7%) застосовувались агоністи та антагоністи гонадотропних гормонів і КОК. Отже, із всіх жінок з мастопатією (n=429) 190 (44,3%) отримували різні групи гормональних препаратів в минулому. Частіше в анамнезі жінки приймали КОК – 18,6%, прогестини- 11,2% та клостилбегіт для стимуляції овуляції - 9,0%. Це підтверджує думку, що МЗ знаходяться під опосередкованою дією гормональних стимулів як ендо-, так і екзогенних [8, 52, 251, 255].

В таблиці 3.15 представлені дані про види оперативного втручання у обстежених пацієнток.

Таблиця 3.15.

Види оперативного втручання у обстежених пацієнток, абс.ч. (%)

група хворих	N	Оператив втручання на органах малого тазу	Лапаротомія	Лапароскопія	Апендектомія	Інші операції
1- «а»	168	66 (39,3)	18 (10,7)	8 (4,8)	5 (3,0)	3 (1,8)
1- «б»	50	18 (36,0)	4 (8,0)	6 (12,0)	6 (12,0)	3 (6,0)
2- «а»	96	33 (34,4)	19 (19,8)	29 (30,2)	23 (23,9)	6 (6,25)
2- «б»	36	7 (19,4)	2 (5,5)	4 (11,1)	6 (16,7)	3 (8,3)
3- «а»	84	23 (27,4)	12 (14,3)	8 (9,5)	8 (9,5)	9 (10,7)
3- «б»	27	8 (29,6)	4 (14,8)	6 (22,2)	5 (18,5)	1 (3,7)
4- «а»	81	32 (39,5)	14 (17,3)	9 (11,1)	19 (23,5)	4 (4,9)
4- «б»	38	6 (15,8)	4 (10,5)	2 (5,2)	6 (15,8)	3 (7,9)
Всього	580	193 (33,3)	103 (17,8)	72 (12,4)	78 (13,4)	29 (5,0)

Як свідчать наведені дані, оперативні втручання на органах малого таза мали 193 (33,3 %) жінки, переважно з 1 «а» та 4 «а» груп - по 39%. Лапаротомію перенесли 103 (17,8 %) жінок, частіше в 2 «а» групі-19,8 %. Лапароскопію мали в анамнезі 72 (12,4 %) жінки, і також переважно в 2 «а» групі - 29 (30,2 %).

72 (12,4 %) жінки мали більше одного хірургічного втручання, що свідчить про можливі дифекти діагностики та не вірний вибір лікувальної тактики, що призводить до розвитку більш вираженого спайкового процесу органів малого тазу та поглиблення анатомічних змін у жінок з безплідністю та ДДМЗ [76,264,283].

В анамнезі 57 (9,8 %) жінок з безплідністю мали невдалі спроби ДРТ, із них у 23 (40,3 %) проводилися від 2 до 5 спроб ЕКЗ. ЕКЗ проведене у 39 (11,1 %) пацієнток в групі жінок з безплідністю та ДДМЗ та у 18 (11,6 %) жінок з безплідністю без патології МЗ. В 6,8 % випадків ЕКЗ проводилося у жінок з первинною безплідністю, і у 16,3 % випадків при вторинній безплідності. Жінки з ДДМЗ, які проводили ДРТ мали трубно-перитонеальний чинник та ендометріоз по 9,8 %, а також ЛМ - 4,9 %. Жінки з безплідністю без патології МЗ використовували ЕКЗ лише при ТПБ та ендометріозі. Жінки з ендокринною безплідністю не мали спроб ЕКЗ в анамнезі. Враховуючи вище сказане, із анамнестичних даних не виявлено негативного впливу ЕКЗ на стан молочних залоз у жінок з безплідністю та ДДМЗ.

Підсумовуючи отримані дані можна зробити висновки про те, що до основних чинників безплідності, які асоціюються з ДДМЗ, належать: пізній репродуктивний вік, нереалізована перша вагітність аборти - 36,8 %, мимовільні викидні - 39,2 %, трубна вагітність - 21,5 %; запальні захворювання статевих шляхів - 72,3 %; соматична патологія, а саме захворювання печінки (27,5 %) та щитоподібної залози (19,6 %); стреси та обтяжена спадковість 27,5 %.

Головна особливість та складність формування груп ризику по розвитку захворювань молочних залоз - необхідність комплексного підходу до проблеми з урахуванням стану репродуктивної системи в ці-

лому [5, 12, 17, 27], тобто безплідність і є головним чинником ризику розвитку мамологічної патології. В свою чергу, комплексний підхід до терапії гінекологічних захворювань, що спричиняють безплідність, з урахуванням стану молочних залоз за умови активного сонографічного скринінгу патології МЗ та ЩЗ, підвищить ефективність реабілітації репродуктивної функції та зменшить число випадків і рецидивів мамологічної патології.

РОЗДІЛ 4.

ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН ТА СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ З АДАПТАЦІЙНИМ РЕЗЕРВОМ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДНІСТЮ ТА ДОБРОЯКІСНИМИ ДИСПЛАЗІЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Дисгормональні захворювання молочних залоз нерідко виникають і розвиваються на тлі нервово-психічних розладів. Невротичні порушення загострюють перебіг їх у 68% хворих [18, 258]. Заслугує на увагу вивчення взаємозв'язку між показниками психічного та ендокринно-метаболічного статусу. Вивчення змін молочних залоз у хворих з безплідністю потребує цілісного психосоматичного підходу [166]. Психоемоційний стрес, як цілісна реакція організму, являє собою церебро-вісцеральний синдром, що формується в результаті сумарних, тривалих, негативних емоційних станів. При цьому емоційна реакція втрачає свій адаптивний характер і викликає порушення в роботі систем організму, зміни нейро-ендокринних параметрів, а через тривалий час може призвести до появи психосоматичної патології. Реалізація даного механізму відбувається через кору, підкоркові ядра, особливо таламічне ядро. Найбільш виражений зв'язок мають лімбічна система та гіпоталамус, через які при появі емоцій підключається вегетативна нервова система та гормональні механізми. При психоемоційному стресі нисхідний гіпоталамічний вплив не обмежується лише одним відділом вегетативної нервової системи [201, 202]. В разі виникнення емоцій підключаються гормони стресу, які призводять до активації внутрішніх органів та їх метаболізму. Психоемоційний стрес призводить до більш глибоких, в порівнянні з фізичним стресом, функціональним порушенням [46, 174]. На сьогодні найбільш частим патогенетичним фактором порушення центральних механізмів регуляції і, як наслідок, фазового десинхронізму гормональної секреції в репродуктивній системі, більшість авторів називає тривалі негативні емоції, психічне напруження та дистрес. Крім цього, хронічний стрес і супутній йому вторинний імунodefіцит та розлад адаптації значно погіршує прогноз гінекологічних нейроендокринних синдромів в зв'язку з

підвищеним ризиком розвитку гормонозалежних пухлин та метаболічних порушень [174,175,176].

З метою вивчення змін психоемоційного стану у пацієнток з безплідністю в поєднанні з ДДМЗ на I етапі дослідження було проведене обстеження хворих методом анкетування за методиками САН, Зунге, Ч.С. Спілберга.

Опитувальник Зунге розроблений та адаптований з метою диференційної діагностики депресивних станів та станів, близьких до них, а також для скрінінг-діагностики при масових дослідженнях.

Рівень депресії (РД) розраховується за формулою

$$\text{РД} = \Sigma \text{ пр.} + \Sigma \text{ звор.}$$

де Σ пр. - це сума прямих відповідей на питання (закреслених);

Σ звор. – це сума «зворотніх» закресленим відповідей.

Показник РД коливається в межах від 20 до 80 балів. Якщо РД не більше 50 балів, то діагностується стан без депресії. Якщо РД більший 50, але менший 59 балів, діагностується легкий ступінь депресії. При РД від 60 до 69 балів, діагностується субдепресивний стан або замаскована депресія. Реальний депресивний стан діагностується при показниках більших, ніж 70 балів.

Методика діагностики самооцінки Ч.Д.Спілберга є інформативним способом самооцінки рівня тривожності в даний момент. Розрізняється реактивна тривожність (як стан, що минає) та особиста тривожність (як стійка характеристика особистості). Перша характеризується тимчасовим напруженням, неспокоєм, нервозністю, друга характеризується стійкою схильністю сприймати ситуації як загрозливі і реагувати на такі ситуації станом тривоги. Результат даного тесту оцінюються наступним чином: 30 балів - низька тривожність; 31-45 балів - помірна тривожність; 46 і більше балів - високий рівень тривожності.

Проведено обстеження 140 пацієнток з безплідністю, у яких при активному клінічному скрінінгу вперше виявили ДДМЗ. Вони були розділені на клінічні групи в залежності від основної причини безплідності:

1 група - жінки з трубно-перитонеальною безплідністю (п=48); 2 група - пацієнтки з переважанням ендокринного чинника (п=38); 3 група - хворі з безплідністю, асоційованою з ендометріозом (п=20); 4 група – пацієнтки, у яких безплідність пов'язана з лейоміомою матки (п=14).

Отримані результати були проаналізовані в залежності від виду безплідності та типу мастопатії (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Психоемоційний стан у балах за методиками САН, Зунге, Ч.Д.Спілберга у пацієнток з безплідністю та ДДМЗ

Вид безплідності	Оцінка психоемоційного стану у балах за методиками		
	Методика Зунге	Методика Ч.Д.Спілберга	САН (самопочуття, активність, настрої)
1 група	75	49	С - 3,6; А - 3,7; Н - 3,1
2 група	69	45	С - 4; А - 3,9; Н - 3,1
3 група	70	48	С - 3,1; А - 3,3; С - 3,0
4 група	72	47	С - 3,2; А - 3,3; Н - 3,0
Група порівняння	59	40	С - 3,6; А - 3,8; Н - 3,3

Як видно з даних таблиці 4.1, діагностика депресивних станів та станів, близьких до них по методиці Зунге, виявлено, що у хворих з трубно-перитонеальною безплідністю, безплідністю, асоційованою з ендометріозом та лейоміомою матки, виявлено достовірний депресивний стан в порівнянні з даними групи порівняння. Такі зміни можуть бути пояснені страхом перед значними анатомічними та пухлиновидними утвореннями в репродуктивних органах.

Методика Ч.Д.Спілберга є інформативним способом самооцінки рівня тривожності в даний момент. Як видно з представлених даних, виявлено високі рівні тривожності в групах хворих з трубно-перитонеальною безплідністю, матковим чинником безплідності та безплідністю, асоційо-

ваною з ендометріозом, тоді як в групі порівнянні виявлений низький рівень тривожності.

Отримані результати характеризують тенденції, які відображають залежність від основної причини неплідності. Так, у хворих з трубно-перитонеальною неплідністю та фіброміомою матки виявлено істинно депресивний стан. Такі результати можна пояснити в першому випадку значними анатомічними змінами та тривалістю безплідності, а в другому – наявністю пухлинного утворення, яке провокує психологічні та психічні розлади. У пацієнок з ендокринною безплідністю в поєднанні з ДДМЗ виявлена легка ситуативна депресія, або депресія невротичного генезу, причиною якої можуть бути розлади менструального циклу, зайва вага, шкірні прояви (акне). У хворих з ендометріозом виявлена тенденція до субдепресивної, або маскованої депресії, що можна пояснити періодичними болями, передменструальним синдромом різного ступеню вираженості, дискомфортом в статевих стосунках, змінах сексуальної поведінки та інше.

Аналізуючи дані методики САН, виявлено зниження показників самопочуття, активності, настрою в порівнянні з показниками здорових жінок. У жінок з безпліддям і ДДМЗ середній бал шкали «самопочуття» становив 3,4, а шкали «активність» і «настрій» – 3,6 та 3,1 балів відповідно, що нижче норми. В групах жінок з трубно-перитонеальною безплідністю та ендокринним фактором показники шкали САН знижені помірно, а в групах з ендометріозом та матковим чинником показники зменшені відчутно, що можна пояснити хворобливим страхом перед розвитком пухлинних захворювань.

В залежності від форми ДДМЗ у жінок з безплідністю виявлені більші зміни у пацієнок з вузловими формами ДДМЗ в порівнянні з показниками групи порівняння та контрольної групи (таблиця 4.2).



Таблиця 4.2.

*Психоемоційні зміни в балах у жінок з безплідністю
в залежності від форми ДДМЗ*

Форма ДЗМЗ	Оцінка психоемоційного стану у балах за методиками		
	Методика Зунге	Методика Ч.Д.Спілберга	Методика САН (самопочуття, активність, настрої)
Дифузна мастопатія (n=32)	69	40	C-4,0; A-4,2; H-3,9
Вузлова мастопатія (n=13)	75	48	C-3,1; A-4,0; H-3,2
Група порівняння (n=20)	42	28	C-4,0; A-4,2; H-4,7
Контрольна група (n=20)	45	29	C-4,8; A-5,0; H-5,1

Вивчення депресивних станів у обстежених жінок в залежності від виду дифузної мастопатії за допомогою методики Зунге (таблиця 4.3) виявило високий рівень депресивності у хворих з аденоматозною та змішаною формою мастопатії і відповідно становили - 71 та 72 бали. У пацієнтів з кістозною мастопатією цей рівень становив - 67 балів, а у пацієнтів з фіброзною мастопатією - 58 балів.

Таблиця 4.3.

*Рівні депресивних змін та тривожного стану в балах у хворих
з безплідністю та ДДМЗ в залежності від виду дифузної мастопатії*

Вид дифузної мастопатії	Методика Зунге	Методика Ч.Д.Спілберга
Фіброзна мастопатія	58	35
Кістозна мастопатія	67	38
Аденозна мастопатія	71	43
Змішана форма	72	45

Результати, отримані за допомогою методики Ч.Д.Спілберга, підтверджують тенденції, виявлені і описані вище. Реактивна тривожність характерна для більшості обстежених хворих і знаходиться в межах 43-45 балів. Показники високої особистої тривожності, виявленні у хворих з фіброзною та змішанною мастопатією, корелювались з наявністю невротичного конфлікту, емоційними та невротичними зривами, а також з психосоматичними захворюваннями.

Після детального аналізу анамнестичних даних виявлено, що 91,6 % жінок з безплідністю відмічали постійну роздратованість, 72 % - скаржились на зниження настрою, а 66 % констатували плаксивість. У всіх обстежених жінок виникали періодичні головні болі та порушення сну (поверхневий сон або безсоння), більшість пацієнток вказували на поєднання скарг.

У багатьох обстежених жінок надзвичайно розвинутий «комплекс неповноцінності», який включає особливості поведінки, обумовлені підсвідомим стійким уявленням про свою фізичну, психічну та моральну неповноцінність. Неповноцінність (вигадана чи справжня) змінює особистість жінки і в значній мірі провокує конфлікти як з оточуючими людьми, так і з самою собою.

Враховуючи виявлені психоемоційні зміни у хворих з безплідністю та ДДМЗ в залежності від виду безплідності та форми дисгормональних захворювань молочних залоз було доцільно з'ясувати стан та резервні можливості адаптаційно-захисних механізмів. Для цього було обстежено 45 жінок з безплідністю та ДДМЗ, 20 жінок з безплідністю без змін в молочних залозах (група порівняння) та 20 здорових жінок (контрольна група).

Пацієнтки з безплідністю та ДДМЗ за віковим складом були розподілені наступним чином: від 18 до 25 років – 9 осіб, з 26 до 30 років – 14 осіб, від 31 до 35 років - 10 жінок і старше 35 років - 12 жінок. Пацієнтки з груп порівняння та контрольної за віковим складом тотожні. Середній вік обстежених жінок – $31,5 \pm 0,3$ років.

За основним захворюванням жінки були розподілені на групи: Ігрупа - трубно-перитонеальна безплідність - 18 (40%) жінок; 2 група – ендो-

кринна безплідність - 9 (20%) жінок; 3 група – безплідність, асоційована з ендометріозом – 8 (17,8%) пацієнток; 4 група – лейоміома матки (ЛМ) - 10 (22,2%) жінок.

В залежності від форми ДДМЗ хворі з безплідністю були розподілені на наступні групи: дифузна мастопатія виявлена у 32 (71,1%) жінок; вузлова форма - у 13 (28,9%) пацієнток. Дифузні форми в свою чергу були розподілені на: фіброзну мастопатію - 8 (25%) осіб; кістозну - 6 (18,75%) осіб; аденоматозну - 9 (28,13%) осіб; змішану форму – 9 (28,13%) осіб.

Резервні можливості організму визначались за концентраціями катехоламінів (адреналін, норадреналін) та їх попередників - ДОФА та дофаміну в добовому об'ємі сечі. Отримані результати представлені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4.

Концентрація катехоламінів (нмоль/д) та їх попередників у жінок в залежності від виду безплідності

Вид безплідності та ДЗМЗ у жінок (n)	Численний показник у жінок (n)			
	Адреналін (А), нмоль/д	Норадреналін (НА), нмоль/д	ДОФА, нмоль/д	Дофамін, нмоль/д
1 група	20,3+1,6	41,5+3,8	313,3+20,5	1835,4+78,5
2 група	(31,2+2,1)*	(83,9+4,1)*	286,4+22,8	(1438,1+69,4)*
3 група	34,2*	93,1+4,8	(268,3+25,1)*	(1586,8+67,4)*
4 група	(30,3+1,8)*	(74,2+3,7)*	276,1+23,9	(1353,9+56,3)*
Група порівняння (n=20)	(28,3+2,0)*	(68,3+4,5)*	303,4+29,1	(1697,8+72,1)*
Контрольна група(n=20)	44,1+ 2.2	130,2 +8,5	277,3 +23,8	1200,2 +60,0

Примітка: *-достовірність відносно груп контролю та порівняння ($P<0,05$).

Аналіз отриманих даних щодо рівнів катехоламінів та їх попередників у обстежених жінок в залежності від виду безплідності свідчить, що найбільші зміни виявлено в групі хворих з трубно-перитонеальною безплідністю та ДДМЗ і в групі порівняння, тобто у пацієток з безплідністю без патології молочних залоз в порівнянні з контрольною групою.

Концентрація андреналіну та норадреналіну у хворих з трубно-перитонеальною безплідністю та ДДМЗ відповідно становили 20,3+1,6 нмоль/д та 41,5+3,8 нмоль/д, що майже вдвічі нижче за відповідні рівні в контрольній групі, а в групі порівняння вони були: 28,3+2,0 нмоль/д та 68,3+4,5 нмоль/д, що достовірно нижче за рівень в контрольній групі.

Рівні екскреції ДОФА суттєво не відрізнялись між групами та в порівнянні з контрольною групою. Отримані дані концентрації екскреції дофаміну, як попередника катехоламінів, найбільш змінені в групі хворих з трубно-перитонеальною безплідністю та ДДМЗ і в групі порівняння відповідно: – 1835,4+78 і 1697,8+72,1 нмоль/д, що достовірно вище в порівнянні з контрольною групою. В групах пацієток з ендокринною безплідністю, безплідністю, асоційованою з ендометріозом та матковим чинником, суттєво не відрізнялись між собою і наближались до показників контрольної групи.

Такі зміни концентрації катехоламінів та їх попередників в групах з трубно-перитонеальною безплідністю та ДДМЗ і у групі порівняння може свідчити про вираженість хронічного стресу, обумовленого тривалістю безплідності, значними анатомічними змінами репродуктивних органів і, як наслідок, наявністю психосоматичної патології, що, в свою чергу, знижує резервні можливості організму [75]. Адаптаційні можливості у жінок з безплідністю в залежності від форми ДДМЗ представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

*Адаптаційні можливості у жінок з безплідністю в залежності
від форми ДДМЗ*

Вид мастопатії	Значення показника			
	Адреналін (А) нмоль/добу	Норадреналін (НА) нмоль/добу	ДОФА нмоль/ добу	Дофамін нмоль/добу
Дифузна мастопатія (n=32)	36,5+1,4*	98,3+4,1*	301,5+14,2	1468,6+61,9
Вузлова мастопатія (n=13)	30,7+1,5*	99,4+4,2	295,2+12,8	1303,1+56,2
Група порівняння (n=20)	40,1+1,8	110,2+4,9	293,8+13,1	1312,3+63,0
Контрольна група (n=20)	44,1+2.2	130,2+6.5	277,3+13.8	1200,2+60.0

*Примітка: *-достовірність відносно груп контролю та порівняння ($P<0,05$).*

Відмічено достовірне зниження концентрації лише адреналіну, в порівнянні з даними контрольної та групи порівняння, у пацієток з вузловою мастопатією. Концентрація екскреції норадреналіну, дофаміну та ДОФА не мали достовірних розбіжностей. Пацієнтки з вузловою мастопатією продовжували своє лікування у хірурга-мамолога. Хворі з дифузною мастопатією продовжували лікування безплідності та ДДМЗ. Результати визначення стану адаптаційно-резервних можливостей у пацієток з дифузною мастопатією представлені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6.

*Адаптаційно-резервні можливості у жінок з безплідністю
та дифузною мастопатією*

Вид дифузної мастопатії у жінок (n)	Адреналін (А)	Норадреналін (НА)	ДОФА	Дофамін
Фіброзна мастопатія (n=8)	(33,4+1,2)*	(77,3+2,2)*	(301,7+15,1)*	(1497,5+59,8)*
Кістозна мастопатія (n=6)	(31,3+11)*	(84,1+2,6)*	318,3+14,9*	(1505,1+65,2)*
Аденоматозна мастопатія (n=9)	(26,8+0,80)*	(64,3+1,1)*	282,2+13,6	(1584,3+69,5)*
Змішана форма (n=9)	(25,6+0,7)*	(58,9+0,8)*	(252,8+11,4)*	(1509,0+70,3)*
Група порівняння (n=20)	36,5+1,8	108,2+5,1	(298,0+14,0)*	(1389,6+62,7)*
Контрольна група (n=20)	44,1+2.2	130,2+6.5	277,3+13.8	1200,2+60,0

*Примітка: * -достовірність відносно груп контролю та порівняння, (P<0,05).*

Виявлено достовірні зміни концентрації екскреції адреналіну та норадреналіну, а також дофаміну в порівнянні з рівнем контрольної групи та групою порівняння. Достовірне зниження рівнів адреналіну та норадреналіну у хворих з аденоматозною та змішаною формами мастопатії може свідчити про виснаження адаптаційної системи, проте рівні екскреції дофамінів в усіх групах можуть свідчити про існування резервних можливостей адаптаційної системи.

Таким чином, аналізуючи отримані результати, можна сказати, що у хворих з безплідністю та ДДМЗ виявлено зміни психоемоційного та психосоматичного характеру, що мали тенденцію до кореляції зі змінами в рівнях екскреції гормонів симпато-адреналової системи, які характеризували стан та можливості адаптаційно-захисних механізмів організму.

При аналізі рівнів катехоламінів та їх попередників у хворих з безплідністю та ДДМЗ виявлено пригнічення адаптаційних можливостей при аденоматозній та змішаних формах дифузної мастопатіїх. Існують резервні можливості, за рівнями попередників, в усіх групах дифузної мастопатії. Все вищевикладене обумовлює необхідність корекції виявлених змін на тлі лікування основного захворювання.

РОЗДІЛ 5.
РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ТА АПАРАТНИХ
МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДНІСТЮ
ТА ДОБРОЯКІСНИМИ ДИСПЛАЗІЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

5.1.Оцінка стану органів репродуктивної системи у обстежених жінок за результатами апаратних методів дослідження в динаміці лікування безплідності

Для встановлення ступеня вираженості анатомічних змін статевих органів, а також розробки тактики подальшого лікування жінкам було проведено комплексне обстеження, яке включало: УЗД органів малого таза в динаміці менструального циклу, метросальпінгографію, за показаннями - лапаро- та гістероскопію. В таблиці 5.1. представлений розподіл обстежених жінок за видом обстежень.

Таблиця 5. 1.

Розподіл обстежених жінок за видом обстежень, абс.ч. (%)

Група хворих	n	Розподіл жінок за видом обстежень			
		УЗД органів малого таза	МСГ	Лапароскопія	Гістероскопія
1	168	168 (100,0)	119 (70,8)	64 (38,1)	41 (24,4)
2	96	96 (100,0)	11 (11,5)	46 (47,9)	36 (37,5)
3	84	84 (100,0)	52 (61,9)	30 (35,7)	42 (50,0)
4	81	81 (100,0)	34 (42,0)	2 (2,4)	65 (80,2)
Всього	429	429 (100,0)	216 (50,3)	142 (33,1)	184 (42,9)

Ультразвуковий моніторинг та вивчення гемодинаміки органів малого проведено у всіх обстежених 429 (100,0%) жінок. Обстеження починали в ранню фолікулярну фазу МЦ. УЗД сканування проводилось трансабдомінальним та трансвагінальним датчиками, що значно поліпшувало візуалізацію матки та придатків і доповнювало одне одного. Найбільш характерні та діагностично значимі ехографічні критерії різних форм запальних захворювань придатків матки вдається виділити тільки за допомогою трансвагінального ультразвукового сканування. Це можливо за рахунок зменшення відстані між ехостворювачем та досліджуваним органом, а також переважним використанням височастотних датчиків [200]. Отримані дані узгоджуються з даними літератури про те, що при використанні трансвагінального сканування наявність ожиріння або значного спайкового процесу не має суттєвого впливу на візуалізацію матки та придатків [187, 241, 249].

В преовуляторний період ендометрій набував вигляду тришарової структури (поява двох зон пониженої щільності, навколо яких знаходився виражений ехогенний контур). Товщина його в цей період була 8-10 мм. В ранню секреторну фазу ендометрій естрогенний, тришаровий, швидко росте (товщина 10-13 мм). В середині секреторної фази ендометрій має вигляд дифузної багат шарової структури товщиною 12-16 мм. Напередодні менструації між міометрієм та ендометрієм з'являється гіпоехогенний контур (2-3 мм), що свідчить про початок відторгнення слизової.

Недостатність лютеїнової фази (НЛФ), яка обумовлена гіпофункцією жовтого тіла, була виявлена у 40% хворих 1 групи та характеризувалась зменшенням розмірів преовуляторного фолікула до 14-16 мм. Після овуляції в задньому склепінні кількість вільної рідини була зменшена. Спостерігалось зменшення розмірів жовтого тіла та пізніше його утворення. Максимальна товщина ендометрія до кінця другої фази була не більше 6-8 мм, зберігалась тришарова структура, що свідчило про десинхронізацію розвитку фолікула та ендометрія. Циклічні зміни кровотоку у системі маткової артерії пов'язані з ексекрецією в системний кровообіг естро-

генів та прогестерону. Чим вище співвідношення концентрації естрогену до прогестерону, тим вищі показники об'ємного кровотоку в матковій артерії [53, 54, 59, 230, 231].

Лютеїнізація неовулюючого фолікула (ЛНФ) була виявлена у 25% хворих першої групи. Факт персистенції фолікула встановлювався на основі даних динамічного УЗД і виявлявся в двох наступних моментах: прогресивному рості в I фазі циклу антрального фолікула до розмірів преовуляторного та поступового зворотнього його розвитку на протязі II фази циклу до первинного розміру. При цьому ЛНФ проявлялася потовщенням та підвищенням ехогенності стінки фолікула на фоні циклічних змін товщини та ехогенності ендометрія, характерних для двофазового циклу. Використання кольорового доплерівського картування (КДК) та доплерометрії для оцінки характеру кровотоку в інтраовулярних артеріях показало, що у пацієток з ЛНФ після пікового викиду ЛГ достовірні зміни показників інтраовуляторного кровотоку не визначаються, і в подальшому показники периферичного судинного опору в цих судинах залишаються на високому рівні, при цьому показники індексу резистентності (IP) складають протягом фолікулярної та лютеїнової фази 0,55 і 0,54, відповідно. Крім того, за даними КДК, при ЛНФ не виникає інтраоваріальної та перифолікулярної неоваскуляризації, що дозволяє говорити про так звану лютеїнізацію фолікула.

Обстеження хворих 2 групи з ендокринною патологією (синдромом полікістозних яєчників) показало, що ановуляторні цикли мали місце у 100% пацієток. Ознаки полікістоза яєчників при УЗД визначалися у 87% пацієток з аменореєю та у 92% пацієток з гірсутизмом. Тому жінки з СПКЯ входять до групи ризику розвитку аденокарциноми ендометрія, фібрознокістозної мастопатії та раку молочних залоз. [10,18]. При ультразвуковому обстеженні відрізняли два типа полікістозних яєчників:

- для першого типу було характерне збільшення об'єму яєчників в два рази; наявність потовщення гіперехогенного контуру яєчників, якій відповідає щільній капсулі; по периферії яєчників розташовуються фолікули розмірами 4-5 мм; фолікулярне число збільшується до

- 20; домінуючий фолікул не визначається, а спостерігається тривала персистенція середніх фолікулів по 10-12 мм;
- другий тип виявлено у 37% жінок з СПКЯ; він характеризувався збільшенням або нормальними розмірами яєчників; тканина яєчників мала неоднорідну множинно-сотову структуру за рахунок великої кількості ехонегативних порожнин 2-4 мм, які займають всю площину яєчників, що призводить в цілому до підвищення ехогеності мозкового шару яєчників (мультифокальність); вона характерна для раннього пубертата, гіпогонадотропної аменореї, тривалого прийому комбінованих оральних контрацептивів; характерним було підвищення інтраоваріального кровотоку в стромі, що визначалось вже на 3-5 день циклу, тоді як в нормі до 8-10 дня циклу судини строми не візуалізуються; підвищені показники судинної резистентності інтраоваріальної гемодинаміки також характерні для периферичного типу СПКЯ.

Підвищений судинний опір ($IP \geq 0,7$) протягом менструального циклу – характерне явище для ановуляції при СПКЯ. При класичному варіанті СПКЯ у 85% жінок спостерігалась гіпоплазія матки різного ступеня та гіпоплазія ендометрія. При затримці менструації спостерігалось гіперплазія ендометрія, його товщина була 15-20 мм, структура була гіперехогенною.

У хворих 3-ї групи звертали увагу на наступні ознаки: появу в субендометріальному шарі міометрія дрібних гіпоехогенних структур лінійної або неправильної округлої форми, котрі інтимно прилягають до базального шару і відповідають ендометріюїдним гетеротопіям, які проникають у внутрішній шар міометрія; „зазубреність” межі ендоміометрія; дрібні анехогенні структури діаметром менше 5 мм, кістознорозширені залози в ділянках ендометріюїдних гетеротопій. Гетеротопії, що проростають у внутрішній шар міометрія, призводить до нечіткості ехозображень межі ендоміометрія, симптому псевдопотовщення ендометрія і можуть бути чинником хибнопозитивного діагнозу гіперплазії ендометрія. Зазвичай, дана ступінь розповсюдження внутрішнього ендометріозу не супроводжується змінами розмірів та форми матки і дуже рідко має клінічні про-

яви. У хворих 3 групи виявлено: ознаки аденоміозу – у 87,7%, НЛФ – у 40%, ЛНФ – у 15%, персистенцію фолікула – у 15%. У 10% хворих зберігались двофазові менструальні цикли.

При УЗД хворих 4 групи з матковими чинниками неплідності виявлено певні зміни у всіх хворих. У всіх жінок виявлено лейоміоми матки (ЛМ) різних розмірів та типів локалізації. Лейоміоми за своїм складом мали різне співвідношення кількості гладком'язової та сполучної тканини, в зв'язку з чим ці доброякісні пухлини характеризувалися різноманітною ехоструктурою (від гіпо- до гіперехогенної). Ультразвуковий моніторинг фолікулогенезу у хворих 4-ї групи виявив наступні зміни: двофазові менструальні цикли були у 5 (25%) жінок, персистенція фолікула - у 9 (45 %), недостатність лютеїнової фази у 6 (30%) пацієнток.

Частою знахідкою під час УЗД є спайковий процес, котрий визначався у 95 (83,3%) жінок. У всіх пацієнток зі спайковим процесом була зміщена матка в бік хронічного запального процесу. У жінок з ДДМЗ під час проведення УЗД органів малого таза визначені сактосальпінкси (з двох сторін у 12,3%, з одного боку – у 7,7%).

Таким чином, отримані дані доводять, що УЗД має бути першим етапом в обстеженні пацієнток з безплідністю. Ехографія дає уявлення про внутрішню структуру яєчників та їх розміри, а також про патологічні стани матки і в окремих випадках про наявність спайкового процесу в малому таза.

Наявність тубооваріальних утворень була верифікована під час проведення МСГ, лапароскопії або лапаротомії.

Рентгенологічне дослідження (метросальпінгографію) проводили за стандартними методиками, використовуючи в якості контрастної речовини триомбраст 76%. При застосуванні рентгенологічного метода проводилась оцінка стану маткових труб, порожнини матки (розмір та рельєф), наявності спайкового процесу в органах малого таза. МСГ виконана 216 (50,3%) жінкам з безплідністю (70,8% жінкам з ТПБ та 69,1% з ендометриозом і лише 11% жінкам з ендокринною безплідністю).

За допомогою МСГ були виявлені непрямі ознаки спайкового процесу органів малого таза різного ступеня: зміщення матки вправо або вліво, утворення згинів та зміщень маткових труб до верху або донизу, нерівномірний розподіл контрастної речовини в малому тазу у вигляді вкраплень, обмежене її скопичення між спайок. Крім того, застосування МСГ дозволило діагностувати сактосальпінкс, дивертикули, перегини та скручення труб, нориці, що допомогло зробити висновки про функціональний стан маткових труб.

Аналіз рентгенограм обстежених пацієнток дозволив провести анатомічну діагностику місця оклюзії. Повна непрохідність маткових труб діагностована у 29,5% хворих: у 30 (30,3%) жінок 1 групи, яким в подальшому у 23 випадках було проведено хірургічне лікування (22 - лапаротомія, та 1 - лапароскопія); у 8 (26,7%) жінок 3 групи, яким в подальшому у 6 випадках було проведено хірургічне лікування (4 - лапаротомія, та 2 - лапароскопія). Часткова прохідність маткових труб за рахунок перитубарних злук або відкритих сактосальпінксів з виходом контрастної речовини між злуками спостерігалась у більшості пацієнток – у 44 (34,1%) жінок, які отримували консервативну терапію та у 8 (6,2%) обстежених хворих, яким раніше проводилась хірургічна корекція трубної безплідності.

Таким чином, дані, які були отримані під час МСГ, дали уявлення про: форму та розміри порожнини матки, дефекти її наповнення або плюс тканину в порожнині, спайковий процес органів малого таза, порушення прохідності маткових труб з встановленням місця оклюзії, наявність сактосальпінксів та перитубарних зрощень, а також допомогло встановити аномалію розвитку матки, внутрішньоматкові зрощення, поліпи ендометрія.

У випадках, коли МСГ не давала можливість встановити точну причину безплідності, а також при непрохідності маткових труб в інтрамуральному відділі, наявності дефектів наповнення в порожнині матки, проводилась лапаро- та гістероскопія з хромодіагностичною пробою.

Значною перевагою лапароскопічного обстеження є можливість візуального визначення анатомічних змін, оцінка стану та перспектив у відновленні репродуктивної функції жінок, а також розробка подальшої тактики лікування [184, 199, 200].

Ендоскопічні методи обстеження та лікування проведені у 255 жінок з безплідністю та ДДМЗ. Всі обстежені жінки були розподілені на 4 групи в залежності від виду безплідності:

- 1 група – жінки з трубно-перитонеальною безплідністю, $p=77$ (30,2%);
- 2 група – жінки з ендокринною безплідністю, $p=59$ (23,1%);
- 3 група – жінки з безплідністю, асоційованою з ендометріозом, $p=62$ (24,3%);
- 4 група – безплідні жінки з лейоміомою матки, $p=57$ (22,3%).

Хірургічна лапароскопія проведена у 132 (33,1%) жінок з безплідністю. Серед них було 46 (47,9%) хворих з ендокринною безплідністю, 64 (38,1%) пацієнтки, безплідність яких зумовлена трубно-перитонеальними чинниками, та 30 (35,2%) жінок з генітальним ендометріозом. В 4 групі проведено лише 2 операції (тому дані не внесені в таблицю 5.2.).

Результати лапароскопії демонструють, що група жінок з трубно-перитонеальною безплідністю характеризувалась гіперемією і набряком маткових труб з вираженою судинною сіткою, їх розширенням (57,6% випадків), наявністю явищ периметриту та злукового процесу органів малого тазу (75,7% випадків). Варіант трубно-перитонеальної безплідності представлено на рисунку 5.1.

Функціональний стан яєчників при лапароскопії оцінювали за наявністю зріючих фолікулів та жовтих тіл різного ступеню розвитку, які в цій групі спостерігались у 63,6% жінок. Велика частота виявлення ознак вторинного полікістозу яєчників (36,4%) свідчить про значне порушення функції яєчників у хворих із запальними процесами придатків матки. При хромосальпінгоскопії непрохідність однієї та обох маткових труб у різних відділах спостерігалась у 24,2% і 21,2% жінок відповідно. У 30,3% даної групи діагностовано ознаки аденоміозу, а поодинокі ендометріодні гетеротопії - у 18,2% випадків.

У переважної більшості жінок з ендокринною безплідністю виявлялись склерополікістозні яєчники (73,9%). Варіант синдрому полікістозних яєчників представлено на рисунку 5.2.

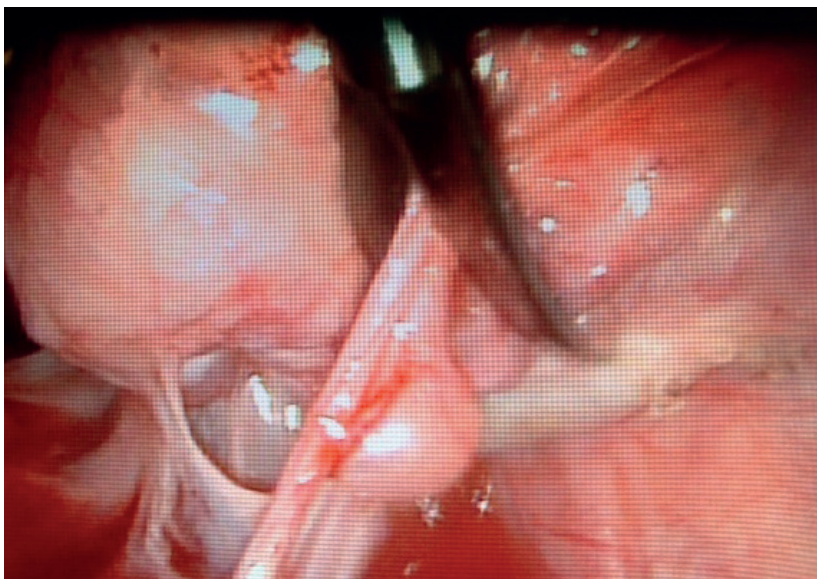
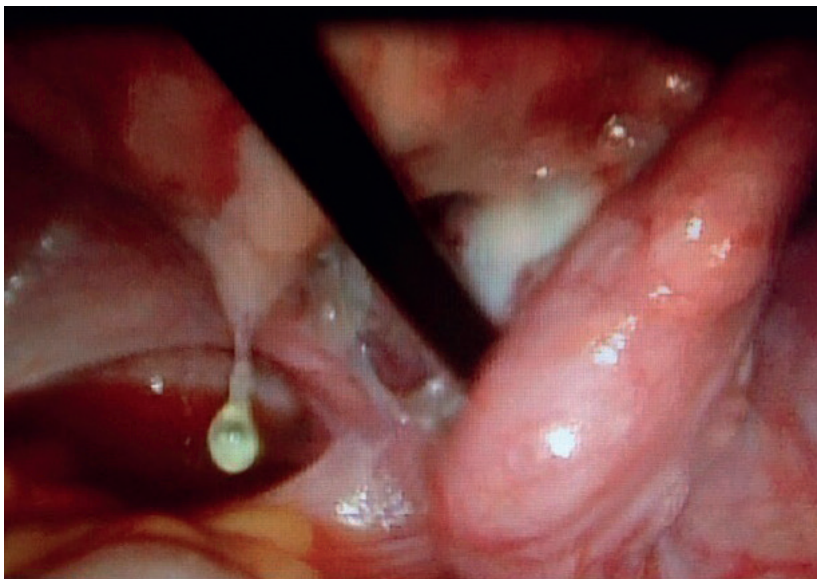


Рис.5.1. Трубно- перитонеальна безплідність



Рис.5.2. Синдром полікістозних яєчників

Для цієї групи характерною картиною було збільшення розмірів яєчників з гладкою щільною білою оболонкою, вираженою судинною сіткою та відсутністю фолікулів на їх поверхні. Жовте тіло, як свідчення епізодичної спонтанної овуляції, виявлялось лише у 17,4% хворих цієї групи. Поєднання СПКЯ з хронічним сальпінгітом та злуковим процесом органів малого тазу, малими формами генітального ендометріозу спостерігалось у 17,4% жінок. Результати лапароскопічного дослідження (види виявленої патології) у обстежених жінок представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2.

Результати лапароскопічного дослідження у обстежених жінок, абс.ч (%)

Патологія органів малого тазу	Дані лапароскопічного дослідження за групами обстежених жінок (n=142)		
	1 група (n = 64)	2 група (n = 46)	3 група (n = 30)
Вузлова лейоміома матки	4 (6,1)	-	12 (40,0)
Аденоміоз	20 (30,3)	-	24 (93,3)
Сідловидна матка	2 (3,0)	-	4 (13,3)
Полікістоз яєчників	24 (36,4)	39 (76,9)	6 (20,0)
Трубна вагітність	24 (51,5)	-	-
Жовте тіло	43 (63,6)	8 (17,4)	16 (53,3)
Кіста яєчника	6 (9,1)	2 (4,3)	9 (33,3)
Сальпінгіт	38 (57,6)	7 (17,4)	21 (73,3)
Сактосальпінкс	10 (15,1)	-	-
Непрохідність однієї маткової труби	16 (24,2)	-	4 (13,3)
Непрохідність обох маткових труб	14 (21,2)	-	6 (20,0)
Ендометріюїдні гетеротопії	12 (18,2)	8 (17,4)	27 (86,7)
Периметрит	12 (18,2)	-	4 (13,3)
Пельвіоцелюліт, гідрати́ди	14 (39,4)	8 (17,4)	12 (46,7)
Тазові злуки	51 (75,7)	8 (17,4)	21 (66,7)

Лапароскопічне обстеження хворих з безплідністю та генітальним ендометріозом виявило у 93,3% жінок цієї групи ознаки аденоміозу (тіло матки було кулястої форми, з мармуровим забарвленням серозної оболонки, неоднорідної консистенції) та ендометріюїдні гетеротопії (86,7%) різного ступеню розвитку та локалізації (переважно уражались крижово-маткові зв'язки, очеревина матково-ректальної заглибини та задніх листків широких маткових зв'язок). Варіант генітального ендометріозу (ендометриюїдна кіста) представлено на рисунку 5.3.

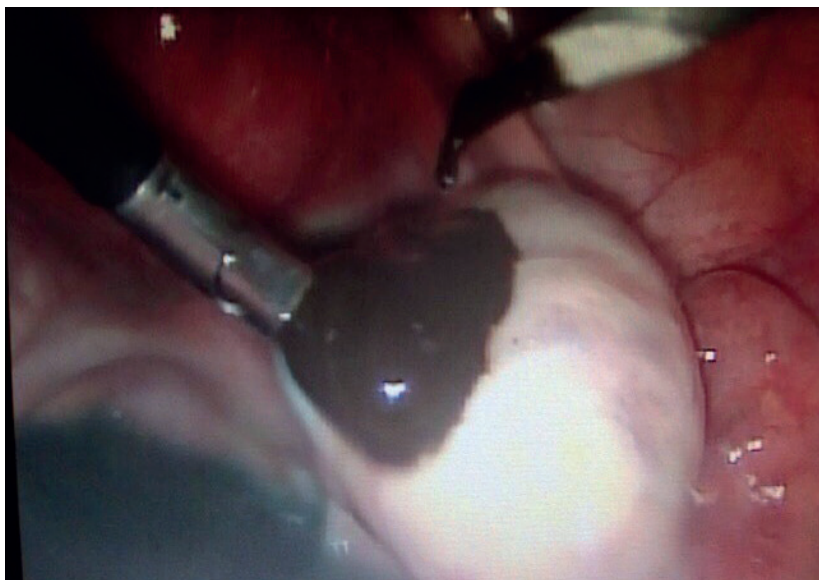


Рис.5.3. Ендометріоз.

Ознаки хронічного сальпінгіту спостерігались у 73,3% жінок з генітальним ендометріозом, що підтверджує часте поєднання ендометріозу та запального процесу органів малого тазу.

У 40,0% хворих цієї групи діагностовані субсерозні фіброматозні вузли на матці розмірами 0,3-2,0 см та кісти яєчників (в основному, ендометриюїдні та лютеїнові) у 33,3% випадків. Варіант ЛМ (субсерозні фіброматозні вузли) представлені на рисунку 5.4.



Рис 5.4. Лейоміома матки.

Привертає увагу велика частота виявлення злукового процесу органів малого тазу (75,7% випадків у 1-й групі, 17,4% - у жінок 2-ї групи та 66,7% – у 3-й групі) та паратубарних кіст (39,4%, 17,4% та 46,7% випадків, відповідно).

Лапароскопічно були проведені наступні хірургічні втручання: діатермопунктура та діатермокаутеризація яєчників – у 38 (53,5%) жінок, адгезіо-вісцеролізіс, сальпінго-оваріолізіс та видалення паратубарних кіст – у 19 (26,8%) осіб, видалення плідного яйця – у 17 (23,9%) пацієнток, біопсія яєчників – у 15 (21,1%) жінок, сальпінготомія – 13 (18,3%) жінок, коагуляція ендометріюїдних гетеротопій та кістектомія – у 10 (14,1%) осіб, міомектомія, декортикація яєчників та вапоризація запальних на шарувань на матці і придатках – у 8 (11,3%) жінок, резекція яєчників та фібріолізіс – 7 (9,8%) пацієнток, сальпінгостомія, тубектомія та задня кольпотомія – по 4 (5,6%) випадки, одностороння овариєктомія – у 1 (1,4%) жінки.

При гістологічному дослідженні тканини яєчників у хворих з трубно-перитонеальною безплідністю домінували процеси кортикального та перикортикального склерозування й перикапсулярного фіброзу, що є наслідком довготривалого хронічно-рецидивуючого запалення. В групі хворих з ендокринною безплідністю процеси склерозування визначалися в дещо меншій мірі, а найчастіше визначалась кістозна трансформація фолікулів та атрезія фолікулів на ранніх стадіях дозрівання – результат порушення функціональної активності гіпоталамічних структур. В яєчниках жінок з геніальним ендометіозом спостерігались вогнищеві склероз, фіброз та текаматоз, гіаліноз стінок судин (тканина яєчника бралася на дослідження при наявності показань на хірургічне втручання).

Гістероскопія з біопсією ендометрію проведена у 184 (42,9%) пацієнток з безплідністю та ДДМЗ.

У всіх жінок 1-ї групи порожнина матки була звичайних розмірів та правильної форми. У 16 (36,4%) пацієнток в порожнині матки гістероскопічно визначались поодинокі або множинні поліпи різної локалізації. Вони мали вигляд конусо- та колбоподібних утворень на тонкій або широкій ніжці з гладкою поверхнею, блідо-рожевого чи жовто-червоного кольору, розмірами 0,5-3,5 см. У 13 (29,5%) жінок слизова порожнини матки утворювала високі, рівномірні випинання жовто-червоного кольору. Іноді серед цих випинань спостерігалися нерівномірні високі напівпрозорі поліповидні розростання рожевого або червоного кольору з вертикально направленими деревоподібними судинами. Такі зміни слизової трактувались як гіперплазія ендометрію. Ці результати свідчать, що тривалі хронічні запальні процеси матки та її придатків дуже часто поєднуються, або обумовлюють виникнення таких дисгормональних процесів ендометрію як поліпоз та гіперплазія. У 8 (18,2%) хворих ендометрій мав вигляд рівномірних соковитих хвилеподібних складок, крізь які просвічувалась спіралевидна судинна стінка, що є характерним для другої половини менструального циклу. У 3 (6,8%) жінок в ендометрії виявлені ділянки крововиливів, які були від петехіальних до 1,0 см у діаметрі, що є характерним для стадії пізньої секреції слизової матки. У 2 (4,5%) пацієнток при огляді порожнини

матки виявлені локальні рубцеві зміни, і у 2 (4,5%) – діагностовані внутрішньоматкові синехії, які мали вигляд білісуватих безсудинних тяжів різної довжини та товщини між стінками порожнини. Всі ці жінки в анамнезі перенесли ускладнений аборт або патологічні роди.

У 12 (27,8%) жінок 2-ї групи виявлена сідлоподібна форма порожнини матки. У решти обстежених жінок цієї групи порожнина матки не була деформованою. Явища істміко-цервікальної недостатності спостерігались у 8 (16,7%) пацієнток. При гістероскопії у 9 (25,0%) хворих візуалізувалась гіпертрофована слизова порожнини матки, яка утворювала блідо-рожеві складки різної висоти й іноді поєднувалась з поліповидними розростаннями на поверхні. Для 12 (33,3%) жінок характерною гістероскопічною картиною була бліда, тонка, а у декого, практично відсутня слизова, крізь яку, нерідко, візуалізувались деревоподібні судини. У 10 (27,8%) хворих у порожнині матки виявлялись поодинокі або множинні слизові та слизово-фіброзні поліпи різної локалізації, які мали вигляд подовгуватих, округлих блідо-рожевих утворів з рівною поверхнею, переважно, на широкій основі, розмірами 0,5-1,5 см. У 3 (9,2%) пацієнток ендометрій був нерівномірного забарвлення та товщини, де на тлі витонченої слизової спостерігались острівки з поліповидними складками. Рівномірна, складчаста слизова порожнини матки без видимої патології при гістероскопії визначалась лише у 2 (5,6%) хворі з СПКЯ.

В 3-й групі збільшення та розширення порожнини матки спостерігалось у 12 (34,0%) хворих. Синехії та локальні рубцево-фіброзні зміни, що деформували рельєф стінок порожнини матки, і могли бути однією з форм прояву поширеного і тривало протікаючого внутрішнього ендометріозу, знайдені у 4 (8,5%) випадках, відповідно. Гіпертрофія слизової порожнини матки в 3-й групі виявлялась при гістероскопії у 20 (42,5%) пацієнток. Вона мала вигляд високих блідо-рожевих або жовтуватих складок. Поодинокі або множинні слизові поліпи розмірами 0,5-2,5 см на стінках порожнини матки спостерігались у 12 (25,5%) хворих. У 8 (17,0%) пацієнток ендометрій мав вигляд нерівномірних різнобарвних низьких і високих складок слизової з вертикально спрямованими гіллястими су-

динами. Ендометріюїдні гетеротопії, що розташовувались на стінках порожнини матки у вигляді темно-коричневих або бордових крапок знайдені у 11 (23,4%) пацієнток.

Деформація порожнини матки за рахунок субмукозних та, переважно, інтрамуральних лейоміоматозних вузлів різного розташування діаметром 1,0-5,0 см виявлена у 35 (61,4%) жінок 4-ї групи. Міоматозні вузли мали вигляд обмежених напівсферичних випинань блідо-рожевого або жовто-червоного кольору, які не змінювали свою конфігурацію під тиском розчину чи інструменту. У 3 (5,3%) хворих виявлені неповні сагітальні перетинки, які виходили з дна матки, виступали в порожнину на 1,0-4,0 см, не досягаючи цервікального каналу. Ендоскопічно перетинки визначались у вигляді блідо-рожевих м'язових гребенів трикутної форми з товщиною основи 0,7-2,0 см, які поділяли порожнину матки на дві, переважно, симетричні половини. У 4 (7,0%) хворих була виявлена двоорога форма порожнини матки. При цій патології порожнина матки була симетричною, спостерігалось деяке сагітальне випинання на дні матки та видовження кутів матки, у глибині яких візуалізувались вічка маткових труб. Однорога матка діагностована у 2 (3,5%) жінок. У цих випадках, порожнина матки мала витягнуту асиметричну форму, з латеральної сторони визначалося лише одне вічко маткової труби. У 5 (8,8%) обстежених жінок даної групи діагностовані внутрішньоматкові синехії, деякі з них були різко виражені і значно деформували порожнину матки. У 27 (47,4%) хворих слизова порожнини матки мала вигляд високих, рівномірних складок блідо-рожевого чи жовто-червоного кольору, на яких визначались нерівномірні поліповидні розростання рожевого або червоного кольору з вертикально направленими гіллястими судинами. У 13 (22,8%) хворих ендометрій характеризувався рівномірними соковитими хвилеподібними складками середньої висоти, з спіралевидною судинною сіткою. У 8 (14,0%) пацієнток у порожнині матки були діагностовані поодинокі або множинні слизові поліпи різної локалізації у вигляді блідо-рожевих колбоподібних утворень на тонкій чи широкій ніжці з гладенькою поверхнею, розмірами 1,0-1,5 см. Ендометрій нерівномірного забарвлен-

ня та товщини, де ділянки тонкої слизової чергувались з високими складками, спостерігався у 6 (10,5%) хворих.

У жінок, порожнина матки яких була деформована субмукозними, субмукозно-інтрамуральними лейоміоматозними вузлами або внутрішньоматковою перетинкою, проведено гістерорезектоскопію і висічення вузлів чи перетинки матки. В більшості випадків вдалось повністю усунути деформацію порожнини матки. Лише у 1 (2,8%) пацієнтки з сагітальною перетинкою порожнини матки була проведена повторна гістерорезектоскопія та розсічення залишків перетинки порожнини матки.

Таким чином, за допомогою сонографічних, рентгенологічних та ендоскопічних методів вивчені анатомічні та функціональні зміни серед яких переважали сальпінгіти (39,1 %), синдром полікістозних яєчників (22,4 %), пухлиноподібні утворення яєчників (20,2 %), генітальний ендометріоз (19,6 %) та лейоміоми матки (19,9 %), що супроводжувалися недостатністю лютеїнової фази (84,5 %), непрохідністю маткових труб (38,4 %), зниженням оваріального резерву (29,8 %), ановуляторними циклами (20,6 %). Ця патологія була обумовлена впливом багаточинних чинників, що викликають гормональну дисфункцію, яка спричиняє як порушення репродукції, так і спричиняє патологію молочних залоз. Характер анатомо-функціональних змін у обстежених жінок залежав від виду, терміну безплідності, а ступінь їх вираженості повинен визначати раціональний вибір подальшої лікувальної тактики в відношенні реабілітації репродуктивної функції з обов'язковим урахуванням стану МЗ.

5.2. Клініко-сонографічні особливості стану молочних та щитоподібної залоз у обстежених жінок

Вивчення сономамографічних особливостей та клінічного перебігу захворювань у жінок з безплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз проводилося у 429 жінок (всі жінки підгрупи «а»). В структурі безплідності переважав трубно-перитонеальний чинник.

При вивченні стану молочних залоз була використана класифікація МКХ-10. Розрізняли наступні доброякісні зміни молочних залоз не

пухлинного походження, а також не пов'язаних з пологами: доброякісна дисплазія молочної залози (що включала фіброзно-кістозну мастопатію); кіста молочної залози; дифузна кістозна мастопатія; фіброаденоз молочної залози; фібросклероз молочної залози.

Діагноз доброякісної дисплазії молочних залоз (ДДМЗ) встановлювався на основі ретельно зібраного анамнезу, об'єктивного обстеження молочних залоз і зон регіонарного лімфовідтоку, ультразвукової діагностики, мамографії, цитологічного дослідження виділень з молочних залоз та консультації онколога-мамолога.

Головним клінічним проявом ДДМЗ був біль або больові відчуття в молочних залозах, які посилювались за декілька днів до менструації і припинялися або зменшувалися після її закінчення. Біль мав різну інтенсивність і характер. Одним з проявів захворювання був синдром передменструальної напруги (передменструальний синдром), який виражався в нагрубанні залоз, збільшенні кровонаповнення, появі ущільнень у молочних залозах в лютеїнову фазу менструального циклу. В 1-й групі він зустрічався у 71 (42%), в 2-й – у 29 (30%), в 3-й – у 42 (50%), в 4-ї – у 30 (37%) жінок ($p > 0,05$). В таблиці 5.3 представлені дані про симптоматику у жінок з ДДМЗ.

Таблиця 5.3

Симптоми у обстежених жінок з ДДМЗ

Показник	Кількість обстежених жінок при первинному огляді (n=429) абс. ч (%)
Біль в молочних залозах:	
Інтенсивність:	
- слабка,	115 (26,8)
- помірна,	68 (15,8)
- інтенсивна,	46 (10,7)
- немає.	155 (36,1)

Характер болю:	
- тупа,	173 (40,3)
- гострі,	56 (13,0)
- немає.	155 (36,1)
Біль в молочних залозах, пов'язана з менструальним циклом:	
- так,	206 (48,0)
- ні,	23 (5,4)
Пальпація молочних залоз:	
- болісна,	153 (35,6)
- безболісна.	230 (53,6)
Щільність при пальпації:	
- м'які,	77 (17,9)
- середній щільності,	172 (0,1)
- щільні.	134 (31,2)
Виділення із сосків:	
- є,	167 (38,9)
- прозорі,	68 (15,8)
- немає.	215 (50,1)

Для об'єктивної характеристики інтенсивності больового синдрому використовували візуально-аналогову шкалу, яка являла собою лінію довжиною 10 см. При цьому вважали, що пацієнтка зазнає біль середнього ступеня при вказуванні на точки до 5 см, сильний біль - 5 см та більше.

Згідно даним табл. 5.3 інтенсивні болі спостерігалися лише в 51 (12%) випадку, в той час як у 173 (40,4%) жінок з ДДМЗ не було жодних скарг та дискомфорту в МЗ.

Виділення з сосків зустрічалися у 188 (44%) жінок: в 1-й групі – у 70 (42%); в 2-й групі – у 44 (46%); в 3-й групі – у 35 (41,7%); в 4-й групі – у 32 (40%), найчастіше в групі з ендокринною безплідністю. Виділення частіше були серозними (40%) та молочними (55%). Колір виділень був найрізноманітніший, і найчастіше не вказував на причину виниклих змін, при ФКМв 14% випадків мав зелене забарвлення. У 327 (86,3%) жінок при обстеженні виявлялися дифузні форми ДДМЗ, вузлова патологія була верифікована у 102 (23,8%) жінок. Галакторею за інтенсивністю виділень розподіляли на 4 ступені: 1 – при натисканні на сосок, 2 - самостійні, одиничні краплі, які залишають слід на бюстгальтері; 3 - самостійні виділення із сосків середньої інтенсивності; 4 - інтенсивні виділення [9,209,135]. У обстежених жінок спостерігалась галакторея 1 ступеня (при натисканні на сосок). Серозні виділення можуть свідчити про наявність мастопатії, захворювань ШКТ, запальних процесів придатків матки, порушення гормонального фону, порушення МЦ, стан після абортів, прийом гормональних препаратів, прийом препаратів, які подразнюють кишечник [9, 163,209].

При сонографічному дослідженні МЗ виявили: гіпертрофія строми у вигляді нерівних пластів, розширення та деформація молочних протоків, неоднорідність структури МЗ. Ехографічними проявами мастопатії є кісти або розширені протоки (у не лактуючих жінок), гіперплазія залозистої тканини, що можна розцінити як кістозний, фіброзний, залозистий або змішаний вид мастопатії [74,164,302]. Структура УЗ патології МЗ представлена в табл.5.4.

Таблиця 5.4

Структура УЗ патології молочних залоз у обстежених жінок

Група	n	Показник, абс. ч. (%)					
		Дифузна патологія			Вузлова патологія		Лімфатичні вузли
		Фібро-склероз	Аденоз	ФКМ	Кісти	Фібро-аденоми	
1-а	168	53 (31,6) ***	18 (10,5)	53 (31,6) **, ***	39 (23,2)*	5 (3,0)	44 (26,3) *, ***
2-а	96	34 (35,4)	17 (17,7)	34 (35,4) ^{Δ, ΔΔ}	10 (10,4) ^{Δ, ΔΔ}	1 (1,0)	13 (13,5) ^{Δ, ΔΔ}
3-а	84	27 (32,1) ^α	15 (17,9)	13 (15,5)	26 (31,0)	3 (3,6)	22 (26,2)
4-а	81	39 (48,1)	8 (9,9)	16 (19,8)	17 (21,0)	1 (1,2)	32 (39,5)
Всього	429	153 (35,7)	58 (13,5)	116 (27,1)	92 (21,4)	10 (2,3)	111 (25,9)

Примітки:

* - різниця достовірна між жінками 1-а та 2-а підгруп ($p < 0,05$);

** - різниця достовірна між жінками 1-а та 3-а підгруп ($p < 0,05$);

*** - різниця достовірна між жінками 1-а та 4-а підгруп ($p < 0,05$);

^Δ - різниця достовірна між жінками 2-а та 3-а підгруп ($p < 0,05$);

^{ΔΔ} - різниця достовірна між жінками 2-а та 4-а підгруп ($p < 0,05$);

^α - різниця достовірна між жінками 3-а та 4-а підгруп ($p < 0,05$).

У 327 (76,2%) жінок при обстеженні виявлені дифузні форми ДДМЗ, у вигляді: фібросклерозу – у 153 (35,7%), фіброзно-кістозної мастопатії – у 116 (27,1%), фіброаденозу – у 58 (13,5%) осіб. Вузлова патологія була верифікована у 102 (23,8%) жінок, вона була представлена кістами – у 92 (21,9%) та фіброаденомами – у 10 (3,3%) пацієнток.

При наявності вузлових та рідинних утворень за показаннями мамолога проводилися рентгенмамалогічне дослідження та пункційна біопсія з гістологічною верифікацією (атипії не виявлено в жодному випадку). У жінок з ТПБ (1-а група) достовірно частіше зустрічалися: вузлова патоло-

гія у вигляді кіст – у 39 (23,2 %) жінок (в 2 групі - 10 (10,4 %, $p<0,05$); ФКМ - у 53 (31,6%) пацієнток (у жінок з ендометріозом – 13 (15,5 %, $p<0,05$). У жінок з ендокринною безплідністю достовірно частіше, ніж при ендометріозі та ЛМ зустрічалася ФКМ – у 34 (35,4 %) осіб проти 13 (15,5 %, $p<0,05$) та 16 (19,8 %, ($p<0,05$) відповідно. Явища фібросклерозу достовірно частіше переважали у жінок з ЛМ - 39 (48,1 %), ніж в 1 та 3 групах – 53 (31,6 %) та 27 (32,1 %, $p<0,05$) відповідно.

Найчастіше – у 52 (55,3%) обстежених жінок визначалася дифузна фіброзна мастопатія (ДФМ), у 22 (23,4%) переважав залозистий компонент (аденоз), у 10 (10,5%) - виявлена кістозна форма мастопатії.

У жінок з трубно-перитонеальною безплідністю зустрічалися всі види дифузної мастопатії, найчастіше - фібросклероз та ФКМ, відповідно по – 53 (31,7%) пацієнток.

У пацієнток з ендокринною безплідністю також найчастіше із дифузних форм визначалися ДФМ та фібросклероз – по 34 (35,4%) випадки. Саме в цій групі в структурі МЗ спостерігалася заміщення залозистої тканини на жирову, що відмічено і іншими дослідниками [77, 78]., але на відміну від них ми ще спостерігали значну кількість ФКМ - (35,4%).

У жінок з ендометріозом визначалися всі види мамологічної патології майже рівномірно, найчастіше - фібросклероз – 34 (35,4%), а вузлової патології виявлено нійбільше із всіх обстежених жінок – 29 (34%) випадків.

Майже у половини жінок 4 групи з лейоміомою матки виявлено фібросклероз – у 39 (48,1%) пацієнток, але вузлова патологія зустрічалася всього лише у 18 (22,2%) жінок, на відміну від літературних посилань [6, 77, 78], що можливо пояснюється тривалим попереднім лікуванням агоністами ГнРГ.

В залежності від виду мастопатії також виявлено ряд особливостей: ФКМ частіше всього – в 39 (48,1%) випадків був у жінок з ЛМ; ФКМ - у жінок з ендокринною безплідністю; аденоз частіше - 17 (17,9%) визначався у жінок з ендометріозом. Вузлова патологія частіше виявлялася в групі ендометріозу – в 34,5% випадків, а в вигляді кіст – при ТПБ – в 23,2% випадків.

Обов'язковим етапом УЗД МЗ є огляд регіонарного лімфовідтоку в надключичній, підключичній і паховій зонах. У всіх обстежених нами жінок надключичні та підключичні вузли були без патологічних змін. У 102 (73,7%) випадках пахові лімфатичні вузли мали нормальні розміри, у 36 (26,3%) вони були помірно збільшені. Збільшення лімфатичних вузлів з правого боку визначалось - у 16 (45%) жінок, зліва - у 11 (30%), з обох боків - у 9 (25%) пацієнток. Звертає на себе увагу (табл.5.5) кількість виявлених незмінених лімфатичних вузлів у майже кожної четвертої пацієнтки - 111 (25,9%), а в 4-ій групі з ЛМ - у 32 (39,5%) осіб, що потребує додаткового інфектологічного обстеження [79,80].

В таблиці 5.5 приведені дані про середні розміри пахових лімфатичних вузлів у обстежених жінок в залежності від виду ДДМЗ.

Таблиця 5.5.

*Дані про середні розміри пахових лімфатичних вузлів
в залежності від виду ДДМЗ, мм*

Види змін в молочних залозах	Розміри лімфатичних вузлів					
	З правого боку			З лівого боку		
	Довжина (Д)	Ширина (Д)	Д/Ш	Довжина (Д)	Ширина (Ш)	Д/Ш
дифузна кістозна мастопатія	16±0,7	7±0,5	2,3	14,2±0,5	6,3±0,6	2,3
фіброаденоз	11±4,0	4,5±1,5	2,4	13,5±4,6	5,5±0,5	2,5
фібросклероз	17,7±2,0	9,2±2,2	1,9	14,6±1,3	6,8±0,8	2,1
кіста молочної залози	15±1,5	6±0,4	2,5	8,9±0,6	5,9±0,7	1,5

Із наведених даних видно, що більший розмір лімфатичних вузлів спостерігався у жінок з фібросклерозом, хоча мав нормальне співвідно-

шення довжини до поперечного діаметру вузла (в нормі=2). Співвідношення більше норми мали жінки з дифузною кістозною мастопатією та фіброаденозом.

Оцінка лімфатичних вузлів проводилась також за наступними критеріями: форма, ехогенність лімфатичного вузла по відношенню до оточуючих тканин, диференціація його внутрішніх структур, стан коркового шару, співвідношення довжини до поперечного діаметру лімфатичного вузла. Додатково оцінювали васкуляризацію кожного виявленого лімфовузла в режимі кольорового та енергетичного картування. За характером васкуляризації виділяли лімфовузли: аваскулярні, з поодинокими кольоровими сигналами в центральній частині, з поодинокими кольоровими сигналами в периферичній частині. У 96,1% обстежених жінок спостерігались аваскулярні лімфатичні вузли, у 4,2% - лімфовузли з поодинокими кольоровими сигналами в центральній частині. Такі вузли спостерігались у 66,8% жінок з фіброзноаденозними змінами та у 33,6% - з фібросклерозом.

Із 429 жінок з ДДМЗ 274 (73,9%) мали первинну безплідність, 209 (36,1%) - вторинну безплідність.

В таблиці 5.6. представлені дані про розподіл обстежених жінок за видами змін в МЗ та видами безплідності.

Розподіл обстежених жінок за видами змін в МЗ
та видами безплідності, абс. ч., (%)

Показ- ник	n	Група							
		1		2		3		4	
		I безплід- ність (n=101)	II безплід- ність (n=67)	I безплід- ність (n=79)	II безплід- ність (n=17)	I безплід- ність (n=47)	II безплід- ність (n=37)	I безплід- ність (n=47)	II безплід- ність (n=34)
ДКМ	116 (27,0)	30 (29,7)	22 (32,4)**,**	28 (35,5)	6 (35,3) ^Δ	10 (21,3)	3 (8,1)	12 (25,4)	5 (14,7)
Фібро- аденоз	58 (13,5)	15 (14,9)	4 (5,9)*	12 (15,2)	5 (29,4)	11 (23,4) ^Δ	4 (10,8)	2 (4,3)	5 (14,7)
Фібро- склеоз	153 (35,7)	25 (24,7)***	26 (38,3)	28 (35,4) ^{ΔΔ}	6 (35,3)	11 (23,4)	16 (43,2)	31 (66,0)	10 (29,4)
Вузлива пато- логія	102 (23,8)	31 (30,7)*,**	15 (22,4)***	11 (13,9) ^Δ	-	15 (31,9)	14 (37,8)	2 (4,3)	14 (41,2)
Всього:	429 (100,0)	101 (60,1)	67 (39,9)	79 (82,3)	17 (17,7)	47 (55,9)	37 (44,1)	47 (58,0)	34 (42,0)

Примітки:

* - різниця достовірна між жінками 1 та 2 груп ($p<0,05$);

** - різниця достовірна між жінками 1 та 3 груп ($p<0,05$);

*** - різниця достовірна між жінками 1 та 4 груп ($p<0,05$);

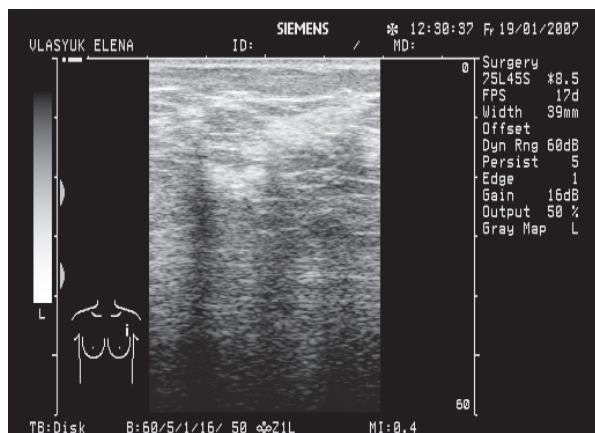
^Δ - різниця достовірна між жінками 2 та 3 груп ($p<0,05$);

^{ΔΔ} - різниця достовірна між жінками 2 та 4 груп ($p<0,05$);

^α - різниця достовірна між жінками 3 та 4 груп ($p<0,05$).

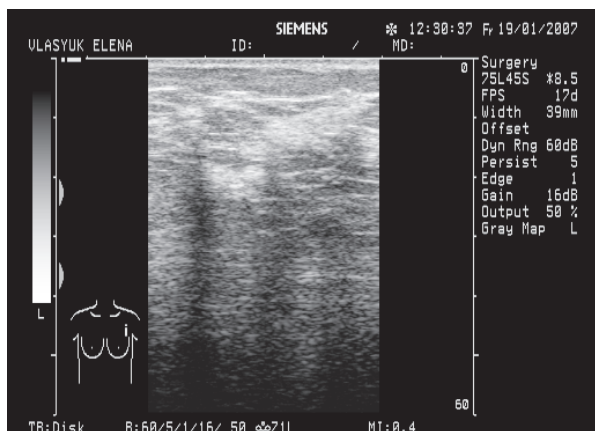
Дифузні кістозні зміни зустрічались майже в однаковій кількості у жінок з первинною та вторинною безплідністю, достовірно частіше зустрічався фіброаденоз у жінок з безплідністю I – 30 (44,7%) випадків порівняно з жінками з безплідністю II - 19 (26,4%) випадків, фібросклероз та кісти молочних залоз частіше були у жінок з II безплідністю - 33 (45,8%) та 4 (5,6%) жінок відповідно.

Для ультразвукової картини фібросклероза характерним є значне підвищення ехоцильності залозистої тканини та потовщення паренхіми, «огрубіння» зв'язок Купера та їх аналогів, підкреслення контуру жирових часточок та стінок молочних протоків у вигляді гіперехогенної межі, виявлення одиничних деформованих міждольових молочних протоків, порушення диференціювання термінальних молочних протоків, за рахунок їх фіброзування та облітерації [49, 79]. На рисунку  представлена УЗД картина фібросклероза.



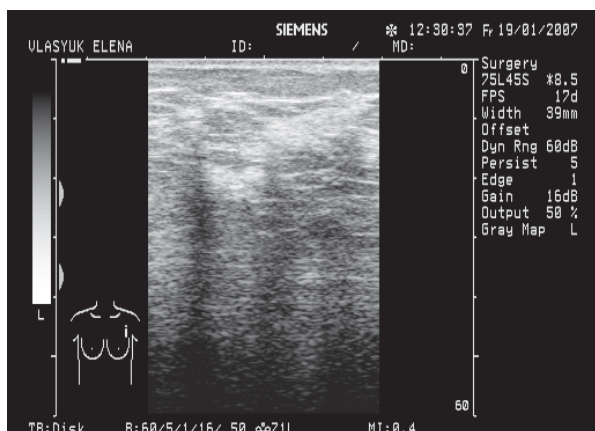
с. 5.1. УЗД картина фібросклероза

Для дифузного фіброаденоза характерним є переважання залозистого компоненту, наявність множинних гіпоехогенних структур за рахунок розширення протоків, відсутність або слабка вираженість явищ жирової інволюції [60,63]. Варіанти УЗД зображень даної форми представлені на рисунку .



с. 5.2. УЗД картина дифузного фіброаденоза

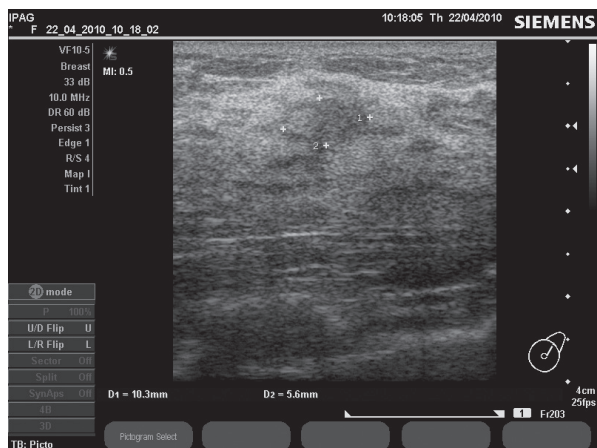
Дифузні кістозні зміни характерні наявністю множинних кіст різного діаметру. Кісти представляли собою ехонегативні ділянки округлої форми з чіткими контурами без посилення акустичного рисунку позаду. На рисунку  представлена УЗД картина дифузної кістозної мастопатії.



с. 5.3. УЗД картина дифузної кістозної мастопатії

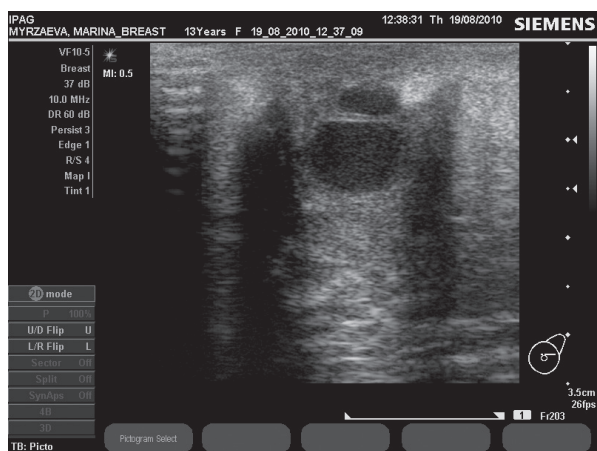
Виділяють так званий вузловий або локалізований фіброаденоз. Для нього характерним є визначення ділянки з гіпоехогенним сигналом не-

правильної форми без чітких контурів. На рисунку  представлено локалізований фіброаденоз.



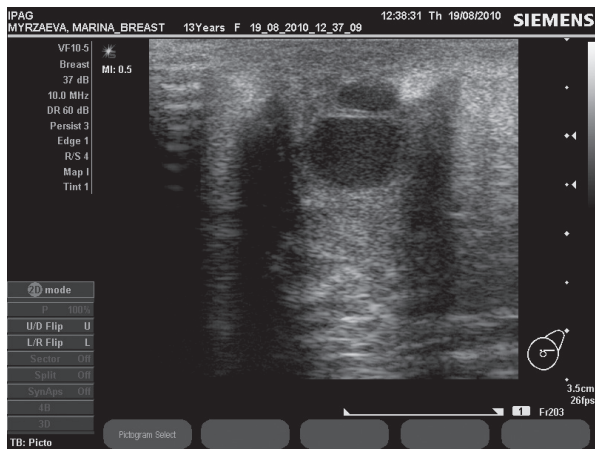
 с.5.4. УЗД картина локалізованої форми фіброаденоза

На рисунку  представлені кісти МЗ. В більшості випадків ехографічними ознаками кіст є: чіткі, рівні контури; куляста або овальна форма, анехогенність, дорсальне посилення сигналу, латеральні акустичні тіні внаслідок відображення звукових хвиль від стінки.



 с.5.5. УЗД картина двокамерної кісти МЗ

В типових випадках фіброаденома мала наступні ехографічні ознаки (рис. 5.6): овальна або куляста форма, чіткі та рівні контури; помірно понижена ехогенність, латеральні акустичні тіні, слабке дорсальне посилення сигналу.



с. 5.6. УЗД картина фіброаденома

Фіброаденозні вузли та фіброаденоми як і одиничні кісти визначались в I, II, V, VI та VII квадрантах і також частіше в II – 36,4%, в V, VI, VII – по 18,2%, в VIII – в 9,1%. В III квадранті у обстежених жінок не визначено жодного утворення. В IV квадранті із перерахованих вище утворень визначались тільки фіброаденозні вузлики.

Наведені дані цілком підтверджуються даними літератури про більш активні верхньозовнішні квадранти в МЗ [74, 164].

Показники ехощільності молочної залози дуже відрізняються, але разом з тим виділено 3 групи її значень (умовні одиниці): 1 група - 26-32 у.о. – середня ехощільність; 2 група - 33-37 у.о. – підвищена ехощільність; 3 група - 38-44 у.о. - значно підвищена ехощільність.

Слід зазначити, що ультразвукове зображення молочних залоз в різні вікові періоди змінюється. Виділяють декілька УЗ-типів будови молочних залоз у дорослих жінок: ювенільний, репродуктивний, предме-

нопаузальний, постменопаузальний та УЗ-тип будови при вагітності та лактації.

Варто відмітити, що в нормі у здорових жінок (без клінічних проявів захворювань молочних залоз) спостерігається відповідність між УЗ-типом будови молочних залоз, товщиною залозистого шару, показником ехощільності і віком. Так, з віком виявляється тенденція до зменшення товщини залозистого шару, в той час як показники ехощільності зростають до максимальних значень.

Таким чином, за показниками ехографії, нормальною молочною залозою можна називати ту, в якій збережена гармонія між фіброзною і залозистою тканиною і є фізіологічна відповідність віку. За кількісним даних точки зору, в нормальній молочній залозі товщина шару залозистої тканини не повинна перевищувати 14 мм, а показники ехощільності повинні відповідати віку. При аналізі ехографічних показників, звертають на себе увагу більш високі показники товщини шару залозистої тканини у жінок з ДДМЗ, що корелює з підвищенням мамографічної щільності (таблиця 5.7). При цьому вищі показники ехощільності відмічені у жінок з ТПН та ендометріозом.

Таблиця 5.7.

Показники товщини та щільності шару залозистої тканини у жінок досліджуваних груп

Група жінок	Значення показника у жінок по групах			
	1-а	2-а	3-я	4-а
Середня товщина шару залозистої тканини, мм	21,4±2,5	8,4±1,6	20,2±2,9	5,6±0,8
Середні показники ехощільності, у.о.	33-37	21-34	36-34	21-22

Таким чином, для жінок з дифузними формами ДДМЗ є характерним підвищення рівня не тільки мамографічної, але й ехощільності, особливо при переважанні фіброзних змін в молочних залозах. Найбільші показники товщини залозистого шару характерною для аденозних гіперплазій МЗ.

Слід зауважити, що структура МЗ схильна до значних індивідуальних коливань не тільки в одній віковій групі, у однієї пацієнтки в різні періоди МЦ, а і в межах однієї дольки, що можна пояснити неоднаковою місцевою чутливістю залозистої тканини до гормонального впливу [105]. Це створює додаткові складності для правильної інтерпретації ехограм МЗ та визначення тактики лікування. Важливим є спостереження жінок у динаміці. УЗД МЗ є методом вибору при скринінговому обстеженні жінок з безплідністю для наступного формування груп ризику на етапах реабілітації репродуктивної функції.

Оцінка стану щитоподібної залози

В світлі сучасних даних гіпофізарно-тиреоїдна система являє собою в певній мірі саморегулюючу систему, яка підпорядковується механізму зворотного зв'язку. Правильний розвиток статевої системи відбувається тільки при нормальному функціонуванні ЩЗ [134,135,167,170].

Для оцінки впливу захворювань щитоподібної залози на формування патології МЗ вивчені характерні зміни ультразвукової картини структури ЩЗ та МЗ. При ехографії щитоподібної залози вимірювали довжину, ширину, передньо-задній розмір кожної частки і перешийка, а також оцінювали стан шийних лімфатичних вузлів, всі пацієнтки були консультовані ендокринологом.

Звертає на себе увагу висока частота супутньої тиреоїдної патології в структурі соматичних захворювань обстежених жінок. Вона виявлена у 147 (34,3 %) пацієнток. Порушення функції ЩЗ є фактором ризику по виникненню патології МЗ, оскільки гормони ЩЗ опосередковано регулюють синтез та метаболізм статевих гормонів [402, 403].

В таблиці 5.8. представлений розподіл обстежених жінок за видами патології щитоподібної залози.

Таблиця 5.8.

Розподіл обстежених жінок за видами патології
щитоподібної залози (абс. ч., %)

Група		n	Кількість патології щЗ вузловий зоб	Показник		
				дифузний зоб	тиреоїдит	гіпоплазія
1	1-а	168	88 (59,9)	48 (55,6)**	8 (9,1)**	27 (30,1)**,*
2	2-а	96	11 (11,5)	3 (28,8)***	-	8 (72,7)***, Δ
3	3-а	84	17 (11,6)	11 (64,7) ΔΔ	-	6 (35,3)
4	4-а	81	31 (21,1)	4 (13,3)	10 (32,3)	4 (12,9)
Всього		429	147 (100,0)	66 (44,9)	18 (12,2)	45 (30,6)
						18 (12,2)

Примітки:

* - різниця достовірна між жінками 1-а та 2-а підгруп ($p < 0,05$);

** - різниця достовірна між жінками 1-а та 4-а підгруп ($p < 0,05$);

*** - різниця достовірна між жінками 2-а та 3-а підгруп ($p < 0,05$);

Δ - різниця достовірна між жінками 2-а та 4-а підгруп ($p < 0,05$);

ΔΔ - різниця достовірна між жінками 3-а та 4-а підгруп ($p < 0,05$).

В структурі патології щитоподібної залози переважав вузловий зоб – у 66 (44,9 %) пацієток та тиреоїдит – у 45 (30,6 %) пацієток. Всі види патології ЩЗ зустрічалися в 1 та 4 групах. В 2 та 3 групах зустрічалися лише вузловий зоб та тиреоїдит, причому достовірно частіше вузловий зоб зустрічався при ендометріозі – у 11 (64,7%, $p<0,05$) жінок. У жінок з ТПБ достовірно частіше зустрічалися вузловий зоб – у 48 (55,6 %) осіб, тиреоїдит – у 27 (30,1 %) жінок, що значно більше, ніж у жінок з ЛМ – у 4 (13,3 %) та 4 (12,9, $p<0,05$) осіб, відповідно. У жінок 2 групи переважав тиреоїдит – у 72,7%, що достовірно більше, ніж в 3 та 4 групах - 35,3% та 12,9% відповідно ($p<0,05$). В механізмах як підвищення, так і зниження функції ЩЗ деякі автори розглядають аутоімунний компонент та пов'язують його розвиток з генетичним поліморфізмом [336,340]. Повідомлення P.L.Rekha та співавт. [385] вказує на існування імуногенетичної регуляції функції ЩЗ та на прямий і опосередкований вплив гена IFN- γ на стан репродуктивної системи завдяки механізмам нейрогуморальної взаємодії.

В комплекс обстежень входило доплерівське дослідження судин щитоподібної залози. Проводили оцінку васкуляризації як самої залози, так і виявлених у ній об'ємних утворень. При еутиреоїдному стані васкуляризація ЩЗ у 73,5% випадках була нормальною, а у 26,5% знижена. У випадках вузлового зобу була виявлена васкуляризація по периферії знайденого вузла з ефектом псевдопосилення, що підтверджує доброякісність патологічного процесу.

Частіше патологія ЩЗ зустрічалась у жінок з фіброаденозом – у 15 (65,2%), що цілком узгоджується з даними літератури [243] і пояснюється тим, що відбувається підвищення чутливості периферичних тканин до збільшення рівня пролактину на фоні гіпотиреозу, а це, в свою чергу, індукує проліферацію залозистого епітелію МЗ. Рідше у жінок з патологією ЩЗ зустрічається фібросклероз – у 4 (17,4%) пацієток, з дифузною кістозною мастопатією – у 2 (8,7%) жінок. Отримані результати узгоджуються з даними літератури, що підтверджує роль тиреоїдної дисфункції та йододефіциту в патогенезі ДДМЗ [216].

В таблиці 5.9. представлені дані про розподіл обстежених жінок за видами змін в ЩЗ та видами безплідності.

Таблиця 5.9

Розподіл обстежених жінок за видами патології щитоподібної залози
в залежності від виду безплідності абс. ч., (%)

Показник	n	Група							
		1		2		3		4	
		I безплід- ність (n=101)	II безплід- ність (n=67)	I безплід- ність (n=79)	II безплід- ність (n=17)	I безплід- ність (n=47)	II безплід- ність (n=37)	I безплід- ність (n=47)	II безплід- ність (n=34)
Вузловий зоб	66 (44,9)	35 (53,0)*	13 (19,7)	-	3 (4,5)	7 (10,6)	4 (6,1)	-	4 (6,1)
Дифузний зоб	18 (12,2)	6 (33,3)**	2 (11,1)	-	-	-	-	10 (55,5)	-
Тіреодит	45 (30,6)	16 (35,5)**	11 (24,4)	8 (17,7)	-	5 (11,1)	1 (2,2)	2 (4,4)	2 (4,4)
Гіперплазія	18 (12,2)	5 (27,7)	-	-	-	-	-	3 (16,6)	10 (55,5)
Всього	147 (100,0)	62 (42,2)	26 (17,7)	8 (5,4)	3 (2,0)	12 (8,2)	5 (3,4)	15 (10,2)	16 (10,9)

Примітки:

* - різниця достовірна між жінками 1 та 3 груп ($p < 0,05$);

** - різниця достовірна між жінками 1 та 4 груп ($p < 0,05$).

.....Δ - різниця достовірна між жінками 2-а та 3-а підгруп ($p < 0,05$);

ΔΔ - різниця достовірна між жінками 2-а та 4-а підгруп ($p < 0,05$);

α - різниця достовірна між жінками 3-а та 4-а підгруп ($p < 0,05$).

Отже в структурі дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок з безплідністю переважали дифузні форми - 327 (76,2%) випадків. Серед них переважали фіброзні форми - в 58,1% випадків, 22,4% жінок мали аденоз, а у 19,5% жінок зустрічалася кістозна форма. При УЗД обстеженні у 22,5% жінок з безплідністю та ДДМЗ виявлена патологія щитоподібної залози, найчастіше у жінок 2-ої (28,6%) та 4-ої (25,0%) обстежуваних груп. Мастопатія з переважанням фіброзного компонента найчастіше (у 71,4%), зустрічалася у жінок 2-ої групи з ендокринною безплідністю. Мастопатія з переважанням кістозного компонента найчастіше – у 28,6% зустрічалася також у жінок 2-ої групи з ендокринною безплідністю. Мастопатія з переважанням залозистого компонента найчастіше – в 50,0% зустрічалася у жінок 4-ої групи з безплідністю та лейоміомою матки.

У 327 (76,2%) жінок при обстеженні виявлені дифузні форми ДДМЗ. Вузловою патологією була верифікована у 102 (23,8%) жінок, вона була представлена кістами – у 92 (21,9%) жінок та фіброаденомами – у 10 (3,3%) пацієнток. Дифузні мастопатії представлені: фібросклерозом - у 153 (35,7%) жінок, фіброзно-кістозною мастопатією – у 116 (27,1%) та фіброаденозом – у 58 (13,5%) жінок. У жінок з трубно-перитонеальною безплідністю зустрічалися всі види дифузної мастопатії, найбільше з однаковою частотою фібросклероз та ФКМ, відповідно по – по 53 (31,7%) пацієнтки. У пацієнток з ендокринною безплідністю - ДКМ – у 34 (35,4%) та фібросклероз – 34 (35,4%) випадків. У жінок з ендометріозом визначалися всі види мамологічної патології майже рівномірно, найчастіше - фібросклероз – в 34 (35,4%) випадках, а вузлової патології в цій групі виявлено найбільше із всіх обстежених жінок – в 29 (34%) випадках. Найсуттєвіші зміни виявлялися у жінок з ІІ безплідністю.

Майже у половини жінок 4 групи з лейоміомою матки виявлено фібросклероз – у 39 (48,1%) пацієнток, але вузловою патологією зустрічалася всього лише у 18 (22,2%) жінок, на відміну від літературних посилань [6, 77, 78], що можливо пояснюється тривалим попереднім лікуванням агоністами ГнРГ.

Таким чином, значна частота ендокринної патології ЩЗ та МЗ свідчить про єдині патогенетичні механізми ураження органів-мішеней; необхідність проведення скринінгових соно-мамографічних обстежень для формування груп ризику та виявлення мамологічної і тиреоїдної патології у неплідних жінок; підбір лікувальних схем та визначення лікувальної тактики при різноманітних формах безплідності повинні проводитися при співставленні очікуваного результату терапії (гормонального, хірургічного лікування) та ступеня ризику можливих ускладнень з боку МЗ. Сонографія МЗ та ЩЗ - метод вибору при скринінговому обстеженні жінок з безплідністю та є фрагментом запропонованого алгоритму обстеження для жінок з безплідністю та патологією молочних залоз.

5.3. Стан гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з доброякісними дисплазіями молочних залоз в динаміці лікування безплідності

Молочні залози є важливою складовою репродуктивної системи жіночого організму, а їх тканини – мішенями активного впливу статевих гормонів яєчників, тропних гормонів гіпофізу та гормонів інших ендокринних залоз організму [9, 10, 19, 35, 385].

Незалежно від віку жінки молочні залози практично ніколи не знаходяться у стані функціонального спокою. Циклічні зміни у репродуктивній системі на протязі менструального циклу безпосередньо відбиваються на стані молочних залоз. Ріст залозового епітелію і розвиток протоків зумовлені впливом естрогенів. Прогестерон викликає розвиток залозової тканини, збільшення числа альвеол і часток молочних залоз. Секреторні перетворення залозового компоненту на тлі порушеної продукції прогестерону супроводжуються затримкою рідини і переростанням тканини молочної залози, що призводить до виникнення больового синдрому [17, 136, 138]. Висока чутливість структур молочних залоз до гормональних факторів (як фізіологічних, так і патологічних), циклічний характер змін в системі регуляції статевої сфери, а також динамічна нестабільність морфо-функціонального стану залоз спричиняють розвиток в них патологічних дисгормональних процесів, які посилюються несприятливим

впливом на репродуктивну систему генітальної і екстрагенітальної патології [22, 135]. Головна причина виникнення ДДМЗ криється в порушенні балансу естрогенів і прогестерону в організмі жінки, в результаті якого розвивається відносна (а пізніше і абсолютна) гіперестрогенія [135, 138, 140].

Для вивчення взаємозв'язку системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники із станом молочної залози при різних видах безплідності в динаміці лікування було обстежено 112 хворих з безплідністю та ДДМЗ. Всі хворі в залежності від виду безплідності поділялись на 4 групи: 1-а група – 25 жінок з трубно-перитонеальною безплідністю, 2-а група – 45 жінок з ендокринною безплідністю (СПКЯ), 3-а група – 25 жінок з безплідністю, обумовленою генітальним ендометріозом, 4-а група – 17 жінок з безплідністю і лейоміомою матки.

Для характеристики МЦ у обстежених жінок були використані тести функціональної діагностики: вимірювання базальної температури та гормональна кольпоцитологія. Було встановлено, що функціональний стан яєчників був порушений у 82 (73,2 %) обстежених жінок. За типом базальної температури можна було розподілити жінок на чотири основні групи: з двофазним МЦ, з недостатністю лютеїнової фази (НЛФ), з ановуляторним (монофазним) циклом та з запальним типом. Результати розподілу жінок за типом базальної температури представлені в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10.

Розподіл жінок за типом базальної температури, абс.ч. (%)

Група хворих	n	Розподіл жінок за типом базальної температури			
		Двофазний цикл	НЛФ	Монофазний цикл	Запальний компонент
1	45	12 (26,7)	23 (51,1)	3 (6,7)	7 (15,5)
2	25	2 (8,0)	12 (48,0)	9 (36,0)	2 (8,0)
3	25	7 (28,0)	11 (44,0)	4 (16,0)	3 (12,0)
4	17	8 (47,1)	7 (41,2)	1 (5,9)	1 (5,9)
Всього	112	29 (25,9)	53 (47,3)	17 (15,2)	13 (11,6)

Примітка:

*- різниця достовірна відносно ($p < 0,05$).

У всіх жінок з НЛФ - 53 особи (47,3%) переважала однофазна базальна температура, у жінок з ЛМ частіше спостерігалась двофазна базальна температура – у 8 (47,1 %). Жінки з ендокринною безплідністю достовірно рідше ($p < 0,05$) мали двофазні цикли - 2 (8,0%). Запальний тип температури переважав у жінок з ТПБ, що підтверджує більш виражені запальні зміни у цій групі жінок.

Літературні дані з цього приводу мають суперечливий характер [12,27,28,85]. Так, в деяких роботах було показано, що ДДМЗ розвивається на фоні ановуляції або НЛФ, що в свою чергу призводило до змін співвідношень між концентрацією у сироватці крові E_2 та П в бік відносної гіперестрогенії. З іншого боку, згідно з результатами численних досліджень, вміст оваріальних та гіпофізарних гормонів в сироватці крові у хворих з ДДМЗ не виходить за межі нормальних значень, а захворювання розвивається на фоні овуляторного МЦ та збереження репродуктивної функції [19, 22, 104].

За результатами кольпоцитології у 58 (51,8 %) хворих в першій половині МЦ спостерігались нормальні значення індексу еозінофілії (ІЕ) та

каріопікноза (ІК), а на 21 день МЦ виявлялась недостатність лютеїнового впливу (ІК 40-45% та ІЕ 35-40%). Персистенція дрібних фолікулів супроводжувалась високими показниками ІК та ІЕ – 55-70%. При наявності запального процесу у вагіні обстеження було неінформативним, так як затруднювався підрахунок індексів внаслідок цитолізу клітин.

Всім жінкам було проведено гормональне обстеження. Визначали вміст в сировотці крові естрадіолу, прогестерону, тестостерону, ЛГ, ФСГ, ТТГ та пролактину. Дослідження проводились в динаміці менструального циклу та лікування безплідності (результати обстеження після лікування представлені в 9 розділі). Дані результатів гормонального обстеження жінок з безплідністю та ДДМЗ представлені в таблиці 5.11.

В групі пацієнток з ТПБ аналіз базальної концентрації естрадіолу в фолікуліновій фазі менструального циклу засвідчив зниження рівня цього гормону у порівнянні із здоровими жінками, що може бути наслідком впливу хронічного запального процесу на фолікулярний апарат яєчників. [17,136,138]; рівень прогестерону на 21-й день циклу був також достовірно нижчим, ніж у здорових жінок. Співвідношення естрадіол/прогестерон у хворих з трубно-перитонеальною безплідністю на 21-й день циклу було збільшеним до 0,018 (що в 1,8 рази вище за норму) за рахунок прогестеронової недостатності. Це може пояснювати більш часте виникнення у таких пацієнток ДДМЗ, оскільки основною причиною диспластичних захворювань МЗ є зміни в балансі естрогенів та прогестерону, внаслідок чого утворюється відносна гіперестрогенія. Гіперестрогенія призводить до проліферації епітелія альвеол і протоків, підсиленню активності фібробластів та викликає проліферацію сполучної тканини молочної залози [135, 138, 140, 385, 393, 394].

Вміст тестостерону у хворих 1-групи був в межах норми. Рівень пролактину на 7-й день циклу був вищим, ніж у здорових жінок, що пояснюється емоційним напруженням жінок з безплідністю [30, 31, 335, 376]. Коефіцієнт ЛГ/ФСГ також дещо перевищував нормальні показники (1,2 порівняно з 0,7 у здорових жінок), що узгоджується з даними літератури [18, 258, 235].

Таблиця 5.11.

Концентрація статевих, гонадотропних гормонів, пролактину, ТТГ
в крові у жінок з безплідністю та ДДЗМ

Група Жінок	К-ть обсте- жених	День менстр. циклу	Значення показника концентрації гормону							Е ₂ /Прог.	ТТГ, мМО/л
			Е ₂ , нмоль/л	Прог, нмоль/л	Тестост нмоль/л	ФСГ, МО/л	ЛП, МО/л	ЛП/ ФСГ	ПРЛ, нг/мл		
1	45	7 21	(0,23±0,02)* 0,33±0,02	1,9±0,2 (21,5±1,5)*	2,5 ± 0,3	12,3 ± 0,8	14,7 ± 2,4	1,2 ± 0,3	14,7 ± 2,4	0,018 ± 0,005	1,27 ± 0,3
2	25	7 21	(0,2±0,04)* 0,38±0,05	2,2±0,06 (5,1±1,1)*	5,3 ± 0,41	(10,7 ± 0,8)*	(25,5 ± 2,8)*	2,66 ± 0,81	(18,7 ± 2,8)*	(0,09±0,03)* 0,074±0,02	2,09 ± 1,4
3	25	7 21	(0,75±0,024)* (0,82±0,09)*	(0,8±0,06)* (12,1±1,1)*	3,0 ± 0,53	(11,5 ± 0,6)*	9,8 ± 2,3	0,85 ± 0,09	(23,5 ± 1,2)*	(0,067 ± 0,018)*	2,32 ± 0,3
4	17	7 21	0,61±0,02 (0,78±0,07)*	3,1±0,3 (14,5±0,2)*	2,9 ± 0,3	(12,1 ± 0,7)*	13,3 ± 1,0	1,1 ± 0,28	18,7 ± 2,4	(0,19±0,06)* 0,053±0,017	2,45 ± 0,1
5 (кон- троль)	20	7 21	0,38±0,02 0,49±0,09	2,12±0,45 47,9±1,40	3,01 ± 0,91	15,6 ± 1,03	11,2 ± 1,21	0,71 ± 0,02	10,1 ± 1,07	0,01 ± 0,003	2,1± 0,3

Примітка

*- Різниця достовірна відносно показників 5 (контрольної) групи, $p < 0,05$

В другу групу обстежених увійшли хворі з ендокринною (ановуляторною) безплідністю, за виключенням синдрому аменореї-галактореї. В основному це були пацієнтки з СПКЯ - 20 (86,5%) осіб. У жінок цієї групи був значно знижений вміст в крові естрадіолу та прогестерону порівняно зі здоровими жінками. Підвищений рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ), співвідношення ЛГ/ФСГ до 2,66 на 7-й день циклу свідчить про зниження функції мозкового шару яєчників. Коефіцієнт Е/П був підвищений до 0,07, що в 7,45 раз вище норми (як наслідок прогестеронової недостатності та відносної гіперестрогенії). Рівень тестостерону був вищий, ніж у здорових жінок. Все це свідчить про порушення стероїдогенезу у хворих з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), що в свою чергу відбивається на стані молочних залоз як органах-мішенях для статевих гормонів. [18, 30,31,217,258,235]. У 25% жінок з СПКЯ був підвищений рівень пролактину. У жінок з гіперпролактинемією в МЗ переважали інволютивні процеси, викликані центральними механізмами регуляції гонадотропнів та зниженням функції яєчників, що проявлялось гіпоестрогенією. При функціональній гіперпролактинемії в МЗ переважали гіперпластичні процеси – аденоз. Також у пацієток з СПКЯ виявлялась проліферація та дисплазія епітелію молочної залози [30, 31, 335, 376].

У хворих на генітальний ендометріоз та ДДМЗ на 7-й день циклу було виявлено підвищення рівня естрадіолу, крім того, коливання вмісту естрадіолу в крові не мало фазності, а вміст прогестерону на 21-й день циклу був значно нижчий, ніж у здорових жінок, таким чином коефіцієнт Е/П дорівнював 0,067 (в 6,7 рази вище за жінок із контрольної групи), що також було наслідком прогестеронової недостатності. Співвідношення ЛГ/ФСГ було нормальним при фактичному підвищенні обох гонадотропних гормонів. Вміст тестостерону відповідав нормі. Як показали наші дослідження, саме ця група хворих являє собою найбільш тяжкий контингент з позицій патології молочних залоз. Частота гіперпластичних процесів в молочних залозах таких жінок надзвичайно висока і складає 60-92%. Є схильність до формування вузлуватих форм мастопатії, а також вузлуватих проліфератів, як доброякісних так і злоякісних, у жінок молодого віку [30, 31, 335, 376].

Аналіз гормонального моніторингу хворих з лейоміомою матки показав абсолютну гіперестрогенію протягом всього менструального циклу. Рівень естрадіолу у цих хворих в фолікуліновій фазі в 1,58 рази перевищував показник здорових жінок, в лютеїновій фазі - в 1,6 рази, рівень прогестерону був зменшений в 3,3 рази, співвідношення естрадіол/прогестерон збільшувалося до 0,053 (в 5,37 рази вище норми). В молочних залозах преволювали фіброзні зміни.

Рівень ТТГ в крові у жінок 1 групи дорівнював $1,27 \pm 0,3$ мМО/л, 2 групи - $2,32 \pm 0,3$ мМО/л, 3 групи - $2,4 \pm 0,1$ мМО/л, 4 групи - $2,1 \pm 0,3$ мМО/л мМО/л, в групі контролю - $2,32 \pm 0,3$ мМО/л., з деякою тенденцією до підвищення. Достовірної різниці між групами не виявлено.

Порушення гормонального гомеостазу у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз проявляються у вигляді відносної гіперестрогенії на тлі зниження концентрації прогестерону, відносної гіперпролактинемії, зниження рівня гонадотропних гормонів, їх монотонним характером в динаміці менструального циклу та тенденцією до підвищення рівня тиреотропного гормону.

5.4. Особливості мікробіоценозу біологічних середовищ репродуктивного тракту та секрету молочних залоз у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз

За даними багатьох авторів провідне місце в структурі жіночої безплідності займає трубно-перитонеальна форма, частота якої коливається від 35% до 74% [212]. Близько 80% випадків ТПБ виникає внаслідок сальпінгоофориту неспецифічної або специфічної етіології [212, 237, 280].

Роль мікробного чинника в патогенезі мастопатії вивчена недостатньо. Розширення знань про роль мікробного фактора в кістозних утвореннях МЗ та сецернуючих протоках в етіопатогенезі ДДМЗ сприяло б удосконаленню методів профілактики та терапії даної патології [62, 173].

Структура основних збудників урогенітальної інфекції зазнала значну трансформацію від блідої трепонеми, гонококів, стрептококів до стафілококів, потім до грамнегативних паличок і неспороутворюючих

анаеробних мікроорганізмів. Умовно-патогенна флора при порушенні імунітету набуває патогенних властивостей і їх роль у виникненні безплідності стає актуальною [6, 97, 117]. В зв'язку з цим проведено вивчення особливостей мікробіоценозу кишкового тракту, статевих шляхів та виділень молочних залоз у жінок з різними формами безплідності. Всього було обстежено 98 пацієнток.

Крім піхвового біотопу досліджували особливості бактеріальної контамінації виділень із молочних залоз жінок з різними формами мастопатії.

Так за результатами досліджень мікроекології піхви У жінок з ДДМЗ відмічено формування патологічного варіанту біоценозу піхви. В таблиці 5.12 представлені показники мікроекології піхви у обстежених жінок.

Бактеріологічне обстеження жінок 1-ї групи з трубно-перитонеальною безплідністю дозволило виявити суттєвий дисбаланс між показниками контамінації статевих шляхів умовно-патогенною та нормальною мікрофлорою. Це, насамперед, проявлялось у високій частоті висіву з піхви жінок 1-ї групи грампозитивної кокової мікрофлори, що мала патогенні властивості. Так, частота висіву стафілококу золотистого складала 24%, стафілококу епідермального з гемолізом – 20%, гемолітичного стрептококу – 15%. Виявлена висока питома вага в спектрі біоценозу статевих шляхів ентеробактерій: кишкова паличка – 27%, гемолітична кишкова паличка – 16%, клебсієла – 15%, ентеробактер – 10%.

Концентрація різних видів кокової мікрофлори піхви перевищувала діагностичне значення: стафілокок епідермальний з гемолізом - lg 4,9 КУО/мл, стафілокок золотистий - lg 4,8 КУО/мл, ентерокок - lg 5,0 КУО/мл. Серед ентеробактерій переважали кишкова паличка, клебсієла та ентеробактер, концентрація яких також була суттєвою (відповідно lg 4,5 КУО/мл, lg 4,2 КУО/мл та lg 4,4 КУО/мл). Зміни показників контамінації геніталій умовно-патогенною мікрофлорою супроводжувались у 64% обстежених зменшенням кількісних показників висіву нормальної мікрофлори - lg 3,8 КУО/мл.

Асоціації двох видів умовно-патогенних бактерій виявлено у 76% жінок 1 групи. Асоціації найчастіше складались з різних видів кокової флори та ентеробактерій або грибів роду Кандіда. Хламідіоз, уреаплазмоз та герпес виявлено відповідно у 34, 16 та 62 випадків (таблиця 5.12). Асоціації всіх трьох інфекцій виявлено у 14% обстежених, двох видів – у 37%. Гарднерельоз діагностовано у 20% хворих, мобілюнкус – у 17%.

Аналіз мікрофлори статевих шляхів проведено у жінок 2-ї групи з ендокринною безплідністю. Частота висіву стафілококу золотистого у жінок 2-ї групи складала 19%, стафілококу епідермального з гемолізом – 12%, кишкова паличка виявлена у 24% обстежених, клебсієла у – 16%. Інші ентеробактерії висівались з меншою частотою. Обсіменіння піхви грибами р. Кандіда зареєстровано у 26% жінок даної групи. Встановлено значне збільшення в піхві та цервікальному каналі кількості різних видів стафілококів. Кількість стафілококу золотистого становило $\lg 4,2$ КУО/мл. Висів ентерококу перевищував норму - $\lg 4,6$ КУО/мл. Виявлено також значну контамінацію піхви ентеробактеріями. Серед ентеробактерій переважно висівались кишкова паличка, клебсієла та ентеробактер. Концентрація цієї кишкової флори у обстежених жінок 2-ї групи перевершувала діагностичний показник. Зареєстровано підвищення показників висіву грибів р. Кандіда до $\lg 4,8$ КУО/мл. У хворих 2-ї групи встановлено найбільш суттєве зниження концентрації нормальної мікрофлори – $\lg 2,9$ КУО/мл. Дефіцит кисломолочних бактерій виявлено у більшості обстежених – 71%.

Асоціації умовно-патогенних бактерій контамінували піхву в 62% випадків. Найчастіше до складу асоціацій входили стафілококи та гриби р. Кандіда. Таким чином, бактеріологічне обстеження жінок з ендокринною безплідністю дозволило встановити дисбаланс показників мікроекології статевих шляхів, який мав прояв в значному зниженні кількісного складу ендогенної мікрофлори та підвищення концентрації умовно-патогенних бактерій. Домінування умовно-патогенної мікрофлори може підвищувати ризик ендогенного інфікування жінок. Відповідно результатам комплексних лабораторних досліджень у жінок

2-ї групи хламідіоз виявлено в 20% випадків, герпес - в 42%, уреоплазмоз - в 14%. При цьому, у 27% обстежених пацієнтів виявлено поєднання двох представників урогенітальних інфекцій, у 8% - трьох представників. Гарднерельоз у хворих з ендокринною неплідністю діагностовано з більшою частотою, ніж у жінок 1-ї групи. Частота вияву гарднерел складала 28%, мобілюнкусу – 18%.

Порівняльний аналіз показників інфікування жінок 1-ї та 2-ї груп свідчить про більш високий рівень контамінації статевих шляхів умовно-патогенною мікрофлорою, хламідіями, герпесом, уреоплазмами у пацієнтів 1-ї групи. Жінки 2-ї групи мали високу частоту вияву гарднерельозу та значне зниження концентрації нормальної мікрофлори.

У хворих 3 групи з ендометріозом частота реєстрації кокової флори складала: стафілокок епідермальний з гемолізом – 28%, стафілокок золотистий – 17%, стафілокок епідермальний – 21%, стрептокок гемолітичний – 14%. Кишкова паличка висівалась в 26% випадків, гемолітична кишкова паличка – 12%, клебсієла – 1%. Гриби р. Кандіда зареєстровано у 31% жінок 3-ї групи. Асоціації різних видів факультативної мікрофлори виявлено у 68% жінок цієї групи. Концентрація виділених видів грампозитивних коків (стафілококи, стрептококи) перевищувала концентрація норми - lg 4,2, lg 5,8 КУО/мл відповідно. Представники ентеробактерій висівались в концентраціях lg 3,9 , lg 4,8 КУО/мл.

Таблиця 5.12

Показники мікроекології піхви у жінок з безплідністю та ДДМЗ, Ig KUO/мл, (%)

Мікроорганізм	Значення показника по групах жінок (1-4) за формою неплідності				Здорові жінки
	1-а	2-а	3-я	4-а	
Стафілокок епідермальний	4,0±0,2, (21)	3,2±0,5, (29)	5,8±0,4,*** (21)	(5,1±0,1),^ (25)	3,8±0,4, (15)
Стафілокок епідермальний з гемолізом	4,9±0,4,* (20)	4,1±0,7,** (12)	4,8±0,2,*** (28)	4,6±0,4,^ (18)	2,1±0,2, (6)
Стафілокок золотистий	4,8±0,3* (24)	4,2±0,4** (19)	5,3±0,6*** (17)	3,9±0,8 (14)	2,3±0,1 (2)
Стрептокок гемолітичний	5,2±0,1, (15)	4,1±0,3, (18)	4,9±0,5, (14)	3,4±0,4,^ (16)	-
Стрептокок зеленячий	4,8±0,2,* (23)	4,2±0,1,** (14)	4,2±0,1,*** (18)	4,1±0,2, (18)	2,7±0,4, (10)
Ентерокок	5,0±0,6,* (19)	4,6±0,2, (12)	4,4±0,1, (12)	4,2±0,2, (15)	3,8±0,1, (18)
Коринебактерії	4,6±0,1,* (12)	3,2±0,6, (18)	4,3±0,7, (10)	4,0±0,1, (11)	3,8±0,4, (12)
Кишкова паличка	4,5±0,3, (27)	4,3±0,1,** (24)	4,8±0,6,*** (26)	4,2±0,2,^ (20)	2,9±0,2, (10)
Кишкова паличка з гемолізом	4,2±0,7, (16)	4,1±0,3, (8)	3,9±0,2, (12)	3,7±0,8, (11)	-
Клебсієла	4,2±0,3,* (15)	4,0±0,3,** (16)	4,5±0,8,*** (18)	4,3±0,2,^ (15)	2,5±0,2, (4)
Ентеробактер	4,4±0,3, (10)	4,3±0,3, (7)	4,3±0,3, (8)	4,2±0,2,^ (8)	2,3±0,2, (5)
Гриби р. Кандіда	4,2±0,1,* (28)	4,8±0,2,** (26)	4,5±0,1,*** (31)	4,5±0,4, ^ (20)	2,7±0,2, (8)
Лактобацили	3,8±0,3,* -	2,9±0,6,** -	3,6±0,3,*** -	3,8±0,1,^ -	6,4±0,1, -

Примітки:

- 1.* - Різниця статистично вірогідна між показниками хворих 1 групи та здорових жінок ($p < 0,05$)
- 2.** - Різниця статистично вірогідна між показниками хворих 2 групи та здорових жінок ($p < 0,05$)
- 3.*** - Різниця статистично вірогідна між показниками хворих 3 групи та здорових жінок ($p < 0,05$)
- 4.^ - Різниця статистично вірогідна між показниками хворих 4 групи та здорових жінок ($p < 0,05$)

Кількісні показники висіву грибів р. Кандіда досягали діагностичної концентрації lg 4,5 КУО/мл. У хворих 3-ї групи, як і у жінок інших груп, зареєстровано дефіцит лактобацил (lg 3,6 КУО/мл). Частота діагностики хламідіозу у хворих з ендометріозом складала 22%, герпесу – 45%. Гарднерельоз діагностовано у 29% обстежених, уреоплазмоз у 14%. Мобілюнкус виявлено у 22% хворих.

Обстеження статевих шляхів жінок з безплідністю та лейоміомою (4-а група) свідчить, що як частота, так і кількісні показники деяких видів умовно-патогенної мікрофлори були збільшеними в порівнянні з нормою. В спектрі виділеної флори переважали грампозитивні коки: стафілокок епідермальний (25%) та стафілокок епідермальний з гемолізом (18 %). Серед ентеробактерій з високою частотою контамінували піхву кишкова паличка (20%) та клебсієла (15%). Високого рівня досягали показники висіву грибів р. Кандіда (20%). На відміну від попередніх груп у жінок 4-ї групи умовно-патогенна мікрофлора піхви, що мала патогенні властивості, висівалась в концентраціях, що не досягала діагностичного рівня. Зареєстровано незначна концентрація показників висіву стафілококу золотистого lg 3,9 КУО/мл, стрептококу гемолітичного lg 3,4 КУО/мл та гемолітичної кишкової палички lg 3,7 КУО/мл.

Концентрація кисло-молочної мікрофлори у жінок 4-ї групи з лейоміомою була знижена до lg 3,8 КУО/мл. Асоціації грампозитивної кокової мікрофлори та грибів виявлено у 39% жінок з лейоміомою. Інфекції, що передаються статевим шляхом, у жінок 4-ї групи діагностувались з незначною частотою: герпес – 32%, хламідіоз – 15%, уреоплазмоз – 10%. Показники діагностики гарднерельозу та рівень вияву мобілюнкуса у жінок з лейоміомою досягали високого рівня (відповідно 26% та 21%), що може бути пов'язане з порушенням гормонального гомеостазу у даного контингенту хворих.

Оцінка бактеріального обсіменіння виділень із МЗ у жінок з безплідністю та ДДМЗ

У більшості жінок 1 групи з трубно-перитонеальною неплідністю з виділень молочних залоз висівалась переважно грампозитивна кокова мікрофлора: стафілокок золотистий (16%), стафілокок епідермальний (21%), стафілокок гемолітичний (6%). Концентрація стафілококів, виділених з молочної залози, досягала діагностичного значення $10^{4,2}$ КУО/мл.

В групах жінок з ендометріозом та лейоміомою частота висіву та видовий склад мікрофлори виділень молочних залоз не мав відмінностей. В цих групах з виділень молочних залоз висіано стафілокок епідермальний з гемолізом з незначною частотою (12%) та в незначних концентраціях ($10^{2,4}$ КУО/мл).

В групі жінок з ендокринною неплідністю бактеріальне забруднення виділень молочних залоз не виявлено.

Показники контамінації кишечника у жінок з безплідністю та ДДМЗ

В ході обстеження у жінок з мастопатією було виявлено порушення мікроекології кишечника, що відповідають дисбіозу II-III ступеню.

Процес колонізації кишечника умовно-патогенними бактеріями супроводжується пошкодженням епітелію, набряком, інфільтрацією слизової оболонки кишечника, появою необхідних для живлення бактерій речовин (комплексів протеїнів, клітинні субстрати), біохімічними та молекулярними змінами клітинних мембран та їх рецепторів, зниженням системного та місцевого імунітету.

Якісний аналіз показників біоценозу кишечника (табл.5.13) свідчить про високу частоту висівання з випорожнень різних видів стафілококів, що мають патогенні властивості (*St. aureus* – 23,6%, *St. epidermidis* з гемолізом – 25%).

У жінок з дисгормональними захворюваннями молочних залоз відмічено також підвищення частоти висіву ентеробактерій (*E.coli* гемолітична – 21%, *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями – 20%, *E.coli* лактозонегативна – 13,3%, *Klebsiella* – 26,6%, *Proteus* – 13,3%,

Enterobacter – 33,4%). Частота контамінації кишечника грибами роду *Candida* становила – 73%.

Присутність представників нормальної мікрофлори зареєстровано у більшості хворих: *Lactobacillus* – 80%, *Biphidobacterium* – 86,6%. Але аналіз кількісних показників висіву індигенної мікрофлори дозволив виявити у 70% жінок з дисгормональними захворюваннями молочних залоз суттєве зниження їх концентрації: *Lactobacillus* – $\lg 5,3 \pm 0,4$ КУО/г, *Biphidobacterium* – $\lg 6,0 \pm 0,4$ КУО/г. Не досягала норми і концентрація *E.coli* – $\lg 5,0 \pm 0,2$ КУО/г та *Str. faecalis* – $\lg 4,5 \pm 0,2$ КУО/г.

Вивчення кількісних показників умовно-патогенної мікрофлори свідчить про активну контамінацію кишечника, насамперед, різними видами ентеробактерій, результати представлені в таблиці 5.13.

Вивчення кількісних показників умовно-патогенної мікрофлори у жінок з безпліддям і ДДМЗ свідчить про активну контамінацію кишечника, насамперед, різними видами ентеробактерій. Концентрація цих мікроорганізмів суттєво перевищувала показники норми та становила: *E.coli* гемолітична – $\lg (6,7 \pm 0,2)$ КУО/г, *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями – $\lg (6,4 \pm 0,4)$ КУО/г, *Klebsiella* – $\lg (7,4 \pm 0,4)$ КУО/г, *Citrobacter* – $\lg (6,3 \pm 0,2)$ КУО/г, *Proteus* – $\lg (4,5 \pm 0,4)$ КУО/г.

Таблиця 5.13

*Кількісні та якісні показники біоценозу кишечника
у жінок з ДДМЗ, Ig КУО/г, (%)*

Мікроорганізми	Жінки з мастопатією n=15	Норма
E.coli	5,0±0,2* (93)	8,2±0,6 (100)
E.coli зі зміненими ферментативними властивостями	6,4±0,4* (20)	3,3±0,4 (10)
E.coli лактозо негативна	4,5±0,3 (13,3)	-
E.coli гемолітична	6,7±0,2*(21)	3,0±0,1(3,3)
Klebsiella	7,4±0,6*(26,6)	3,0±0,2 (6,0)
Citrobacter	6,3±0,2* (20)	3,3±0,2 (3,0)
Proteus	4,5±0,4* (13,3)	3,0±0,3 (2,0)
Enterobacter	5,5±0,3* (33,4)	3,0±0,2 (10)
St. Aureus	4,3±0,2* (23,6)	3,2±0,4 (10)
St.epidermidis з гемолізом	4,4±0,4* (25)	3,8±0,5(12)
St. epidermidis	3,2±0,3 (20)	4,0±0,3 (30)
St. Saprophyticus	3,3±0,5* (18)	4,0±0,4 (23)
Str. Faecalis	4,5±0,2* (56,6)	6,5±0,3 (67)
Гриби роду Candida	4,3±0,3* (73,3)	3,2±0,2 (12)
Biphidobacterium	6,0±0,4*(86,6)	10,1±0,3 (100)
Lactobacillus	5,3±0,4* (80)	8,1±0,4 (100)

Примітка:

*- різниця статистично вірогідна в порівнянні з нормою ($p < 0,05$)

У жінок з мастопатією також виявлено підвищення кількісних показників обсіменіння кишечника умовно-патогенними грампозитивними коками: *St. aureus* - lg ($4,3 \pm 0,2$) КУО/г, *St. epidermidis* з гемолізом - lg ($4,4 \pm 0,4$) КУО/г. Концентрація грибів роду *Candida* перевищувала показники норми та складала lg ($4,3 \pm 0,3$) КУО/г.

У 68 % обстежених хворих виявлена присутність в кишечнику 3-4 - компонентних асоціацій умовно-патогенних мікроорганізмів. До складу асоціацій входили умовно-патогенні ентеробактерії (*Klebsiella*, *Proteus*) стафілококи (*St. aureus*) та гриби роду *Candida*. Мікробні асоціації можуть мати високу токсигенність, в той час як окремі види мікробів, що входять до складу цих асоціацій, самі по собі таких властивостей не мають. Доведено, що *Proteus* в асоціації з іншими мікробами посилює патогенні та токсичні властивості симбіонтів: стафілококів, ентерококів. Дріжджеподібні гриби сприяють розмноженню стафілококів та посиленню їх патогенних властивостей, внаслідок чого можуть спостерігатися важкі форми ураження кишечника, що супроводжуються некротичними змінами.

Таким чином, результати проведеної роботи свідчать, що частота та інтенсивність контамінації статевих шляхів та виділень молочних залоз бактеріальною флорою залежать від типу безплідності. Найбільш суттєві порушення мікроекології статевих органів зареєстровано у жінок 1-ї групи з трубно-перитонеальною безплідністю, які полягають у високому рівні висіву різних видів умовно-патогенної мікрофлори, що має патогенні властивості (плазмокоагулюючі, гемолітичні), значній частоті діагностички хламідіозу, кандидозу та герпетичної інфекції, а також в зниженні концентрації лактобацил. У жінок 2-ї, 3-ї та 4-ї груп, у яких одним з важливих чинників безплідності є порушення гормонального гомеостазу, мікробіоценоз піхви переважно характеризується дисбалансом анаеробних видів бактерій (збільшення частоти вияву гарднерел та мобілюнкуса на фоні дефіциту лактобацил), а також високою частотою вияву асоціацій різних видів стафілококів та грибів р. Кандіда.

Мікрофлора виділень молочних залоз у жінок з мастопатією у більшості обстежених представлена різними видами стафілокока (стафіло-

кок золотистий, стафілокок епідермальний, стафілокок гемолітичний) та в окремих випадках кишковою паличкою, стрептококом або грибами р. Кандіда. З найбільшою частотою бактеріальне забруднення виділень молочних залоз спостерігається в групі жінок з трубно-перитонеальною безплідністю (32%).

Оскільки супутній запальний процес при ДДМЗ може сприяти процесам проліферації, це підвищує ризик розвитку РМЗ. Тому цілеспрямовану обґрунтовану антибактеріальну терапію та засоби, що нормалізують порушення мікроекології кишечника у поєднанні з патогенетичним лікуванням безплідності, слід вважати методом, спрямованим на профілактику РМЗ.

5.5. Оцінка стану системного та місцевого імунітету в біологічних середовищах у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз

Проведена порівняльна оцінка стану системного та локального імунітету у жінок з неплідністю та дисгормональними захворюваннями молочної залози. Імунологічні показники вивчались у 40 жінок з неплідністю трубно-перитонеального генезу (1-а група), у 17 жінок з неплідністю ендокринного генезу (2-а група), у 17 жінок з ендометріозом (3-я група), у 14 жінок з лейоміомою (4-а група). До групи контролю увійшли 103 здорові жінки репродуктивного віку.

Дані про вміст специфічних та неспецифічних факторів системного імунітету представлені в таблиці 5.1.  римані дані свідчать про те, що у всіх обстежених жінок (1-4-ї груп) відмічається достовірне підвищення у сироватці крові концентрації IgG в порівнянні з цим показником в контрольній групі (відповідно $11,96 \pm 0,51$ г/л; $12,11 \pm 0,66$ г/л; $12,67 \pm 0,79$ г/л; $12,55 \pm 1,00$ г/л проти $9,45 \pm 0,16$ г/л в контролі). Було виявлено також достовірне підвищення концентрації IgA у жінок 1-4 - ї груп в порівнянні з концентрацією даного імуноглобуліну у сироватці крові здорових жінок. Концентрація IgM у хворих жінок 1-4-ї групи від даних контрольної групи не відрізнялась.

Характеризуючи концентрацію неспецифічного фактору захисту лізоциму слід зазначити, що його концентрація у пацієнток 1-4-ї груп була також достовірно вища за показники контрольної групи і становила, відповідно, $0,054 \pm 0,006$; $0,058 \pm 0,014$; $0,067 \pm 0,014$; $0,100 \pm 0,020$ г/л проти $0,018 \pm 0,002$ г/л в контролі; $p < 0,01$, $p < 0,05$).

Таким чином, при дослідженні сироватки крові жінок з неплідністю та дисгормональними захворюваннями молочної залози встановлена активація гуморальних факторів системного імунітету у даного контингенту хворих в порівнянні зі здоровими жінками.

Таблиця 5.14

*Концентрація імуноглобулінів та лізоциму в сироватці крові
у жінок з неплідністю*

Група хворих	n	Значення показників у обстежених жінок (г/л)			
		IgG	IgA	IgM	Лізоцим
1-а	40	$(11,96 \pm 0,51)^*$	$(2,65 \pm 0,26)^{**}$	$1,67 \pm 0,20$	$(0,054 \pm 0,006)^{**}$
2-а	17	$(12,11 \pm 0,66)^{**}$	$(2,64 \pm 0,32)^{**}$	$1,42 \pm 0,19$	$(0,058 \pm 0,014)^{**}$
3-я	17	$(12,67 \pm 0,79)^{**}$	$(2,68 \pm 0,36)^{**}$	$1,46 \pm 0,190$	$(0,067 \pm 0,014)^{**}$
4-а	14	$(12,55 \pm 1,00)^{**}$	$(3,13 \pm 0,52)^{**}$	$1,80 \pm 0,16$	$(0,100 \pm 0,020)^*$
Контрольна (5а)	103	$9,45 \pm 0,16$	$1,59 \pm 0,06$	$1,55 \pm 0,16$	$0,018 \pm 0,002$

Примітки:

1. * - Достовірність різниці ($P1-5 < 0,01$), ($P4-5 < 0,01$)

2. ** - Достовірність різниці $P1-5 < 0,05$ ($P2-5 < 0,05$), ($P3-5 < 0,05$), ($P4-5 < 0,05$) між групами

Було також проаналізовано 35 зразків секрету молочних залоз у неплідних жінок. Дані про стан локального імунітету та частота виявлення факторів специфічного та неспецифічного імунітету представлені в табл.5.15.

Аналіз отриманих даних показав, що для жінок 1-4-ї груп характерна висока частота виявлення секреторного імуноглобуліну А, імуноглобулінів класів G і А в секреті молочної залози. При цьому, імуноглобуліни

класу М не виявлялися, а частота виявлення лізоциму була найвища в 1- й групі (жінки з неплідністю трубно-перитонеального генезу).

Порівняльний аналіз факторів місцевого імунітету показав, що найвища концентрація sIgA зареєстрована у жінок 4-ї групи (лейоміома) – $0,64 \pm 0,21$ г/л; найменша – у жінок 2-ї групи (ендокринна неплідність) – $0,30 \pm 0,07$ г/л. Концентрація IgG у жінок 1-3-ї групи була однаковою, відповідно $0,21 \pm 0,03$ г/л; $0,20 \pm 0,05$; $0,23 \pm 0,10$ г/л, а у жінок 4-ї групи була найменшою – $0,14 \pm 0,03$ г/л. Концентрація IgA у обстежених жінок також була практично однаковою, а IgM не виявився у жодному випадку. Найвища концентрація лізоцима в секреті МЗ була відмічена у жінок 1-ї групи $0,037 \pm 0,019$ г/л, а поодинокі випадки виявлення цього фактора у жінок 2-4 –ї груп не дозволяє розрахувати його середню концентрацію.

Таким чином, у неплідних жінок з наявністю патологічної секреції молочних залоз виявлена активація факторів локального імунітету, що, можливо, зумовлено бактеріальною інвазією та ендокринними змінами в організмі жінки.

Таблиця 5.15.

*Показники локального імунітету в секреті молочних залоз
у обстежених жінок, г/л (%)*

Група хворих	n	Значення показника у обстежених жінок по групам				
		sIgA	IgG	IgA	IgM	Лізоцим
1-а	16	$0,44 \pm 0,11$ (88)	$0,21 \pm 0,03$ (81)	$0,09 \pm 0,03$ (75)	не вияв. (0)	$0,037 \pm 0,019$ (25)
2-а	7	$0,30 \pm 0,07$ (100)	$0,20 \pm 0,05$ (71)	$0,05 \pm 0,01$ (57)	не вияв. (0)	(14)
3-я	6	$0,46 \pm 0,21$ (83)	$0,23 \pm 0,10$ (67)	$0,09 \pm 0,01$ (67)	не вияв. (0)	(17)
4-а	6	$0,64 \pm 0,21$ (67)	$0,14 \pm 0,03$ (83)	$0,08 \pm 0,02$ (67)	не вияв. (0)	(17)

Примітка

*- Частота виявлення факторів локального імунітету

Тому в подальшому було вирішено дослідити стан системного та локального імунітету у неплідних жінок в залежності від типу мастопатії. Усі обстежені жінки були поділені на такі групи: 1-а (n=48) – жінки з дифузно-фіброзною мастопатією; 2-а група (n=31) – жінки з фіброзно-кістозною мастопатією; 3-я група (n=8) – жінки з аденозною мастопатією; 4-а група (n=103) – здорові жінки репродуктивного віку.

Дані про вміст специфічних та неспецифічних факторів системного імунітету представлені в таблиці 5.16. Отримані дані свідчать про те, що у жінок 1-ї та 2-ї групи відмічається достовірне підвищення в сироватці крові концентрація IgG в порівнянні з цим показником контрольної групи (відповідно $12,05 \pm 0,46$ г/л та $12,53 \pm 0,56$ г/л проти $9,45 \pm 0,16$ г/л, $p < 0,01$), а у жінок 3-ї групи відмічена лише тенденція до підвищення його концентрації. Було виявлено також достовірне зростання концентрації IgA у жінок 1-ї та 2-ї групи в порівнянні з концентрацією даного імунoglobуліну у сироватці крові здорових жінок (відповідно $2,46 \pm 0,20$ г/л та $3,08 \pm 0,33$ г/л проти $1,59 \pm 0,06$ г/л, $p < 0,01$), а у жінок 3-ї групи – лише тенденція до підвищення його концентрації: $2,43 \pm 0,57$ г/л проти $1,59 \pm 0,06$ г/л в контролі ($p > 0,05$). Концентрація IgM у хворих жінок 1-3-ї груп відданих контрольної групи не відрізнявся і становила відповідно: $1,49 \pm 0,14$; $1,78 \pm 0,22$; $1,26 \pm 0,20$ г/л проти $1,55 \pm 0,16$ г/л в контролі ($p > 0,05$).

Таблиця 5.16.

Концентрація специфічних та неспецифічних факторів системного імунітету у сироватці крові обстежених жінок, г/л

Група жінок за видом мастопатії	n	Значення показника системного імунітету у обстежених жінок			
		IgG	IgA	IgM	Лізоцим
1-а (дифузно - фіброзна)	48	(12,05±0,46)*	(2,46±0,20)*	1,49±0,14	(0,059±0,007)*
2-а (фіброзно - кістозна)	31	(12,53±0,56)*	(3,08±0,33)*	1,78±0,22	(0,069±0,010)*
3-я (аденозна)	8	10,76±1,16	2,43±0,57	1,26±0,20	(0,052±0,007)*
4-а (контроль)	103	9,45±0,16	1,59±0,06	1,55±0,16	0,018±0,002

Примітка:

*- Достовірність різниці P1-4 <0,01; P2-4 <0,01; P3-4 <0,01

Характеризуючи концентрації неспецифічного фактору захисту лізоциму, слід зазначити, що його концентрація у пацієток 1-3-ї груп була також достовірно вища за показники контрольної групи і становила відповідно: 0,018±0,002 г/л ($p<0,01$).

Таким чином, при дослідженні сироватки крові неплідних жінок з мастопатією встановила активація гуморальних факторів системного імунітету у даного контингенту хворих в порівнянні зі здоровими жінками. Порівняльний аналіз вивчених показників системного імунітету між дослідними групами не показав будь-яких суттєвих відмінностей в рівнях основних класів імуноглобулінів та лізоциму.

Дані про стан локального імунітету та частота виявлення специфічних та неспецифічних факторів в секреті молочних залоз представлені в таблиці 5.17. Аналіз отриманих даних показав, що для жінок 1-3-ї групи характерна висока частота виявлення секреторного IgA, імуноглобулінів класів G і A. При цьому імуноглобуліни класу M не виявлялися, а частота виявлення лізоциму була найвища у жінок 3-ї групи (аденозна мастопатія).

Таблиця 5.17.

Концентрація специфічних факторів локального імунітету у секреті
молочної залози у обстежених жінок, г/л (%)

Група за видом мастопатії	n	Значення показників у обстежених жінок			
		sIgA	IgG	IgA	Лізоцим
1-а (дифузно-фіброзна)	15	0,51±0,11 (87)	0,17±0,03* (87)	0,08±0,01* (79)	(17)
2-а (дифузно-кістозна)	15	0,38±0,10 80 %	0,19±0,03 67 %	0,09±0,04 (60)	(20)
3-я (аденозна)	5	0,40±0,08 (100)	0,32±0,07 (80)	0,07±0,01* (80)	(40)

Примітка:

*- Достовірна різниця ($P 1-3 < 0,05$)

Порівняльний аналіз факторів місцевого імунітету у секреті МЗ показав, що найвища концентрація sIgA зареєстровано у жінок 1-ї групи (дифузно-фіброзна мастопатія) – 0,51±0,11 г/л; найменша - у жінок 2-ї групи (фіброзно-кістозна мастопатія) - 0,38±0,10 г/л. Концентрація IgA у обстежених жінок була практично однаковою, IgM не виявлявся. Відмічено достовірно низька концентрація IgG в секреті молочної залози жінок 1-ої групи в порівнянні з його рівнем у жінок 3-ї групи (0,17±0,03 г/л та 0,32±0,07 г/л відповідно, $p < 0,05$).

Для оцінки ефективності лікування жінок з ТПБ дослідження рівня цитокінів у сироватці крові розпочиналось до початку лікування. Визначались циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) та прозапальні цитокіни (TNFα, IL-6, IL-2). Аналіз отриманих результатів показав, що рівень прозапальних цитокінів сироватки крові у цих жінок до лікування перевищував показники контрольної групи. Результати опрацьовано статистично і наведено в таблиці 5.18.

Таблиця 5.18.

*Концентрація прозапальних цитокінів в сироватці крові у жінок з
неплідністю трубно-перитонеального генезу, пг/мл*

Група хворих	n	Значення показників у обстежених жінок		
		ФНП-а	IL-6	IL-2
ТПБ	15	77,34±33,74	7,44±3,15	2,84±1,12*
контроль	30	32,84±4,50	2,28±1,38	0,43±0,05

Примітка:

* - Достовірність різниці між вказаними групами.

Необхідно відмітити значно вищу концентрацію IL-2 – 2,84±1,12 пг/мл у групі жінок з ТПБ проти такої в контрольній групі – 0,43±0,05 пг/мл ($p<0,05$). Концентрація ФНП-а та IL-6 до лікування у обстежених жінок була також значно вища за контрольні показники, але не досягала вірогідних значень. Також у неплодних жінок з ТПБ до лікування концентрація ЦІК був достовірно вища за показники контрольної групи і становила: 116,00±9,60 одиниці оптичної щільності (оощ.) проти 50,00±3,70 оощ. у контролі ($p<0,01$).

Комплексне імунологічне обстеження неплодних жінок з дисгормональними захворюваннями молочної залози показало, що незалежно від патогенезу неплодності та типу мастопатії у пацієнтів на фоні хронічного перебігу запалення має місце активація загальної та місцевої імунологічної резистентності. У неплодних жінок в анамнезі відмічається хронічний перебіг захворювання, на що вказує суттєве підвищення в сироватці крові імуноглобулінів класу G та A і лізоциму. А в секреті молочних залоз реєструється висока концентрація специфічних факторів.

У жінок з патологічною секрецією молочних залоз виявлена активація локального імунітету, що підтверджено достатньо високим рівнем специфічних факторів місцевого захисту таких як S IgA, імуноглобуліни класу G і A в секреті молочної залози та бактеріальною інвазією на фоні ендокринних змін в організмі жінки.

Результати досліджень вказують на те, що у неплідних жінок з мастопатією розвивається імунна відповідь через Т-хелпери 1-го типу (Th-1) з продукцією прозапальних IL-2, IL-6, TNF- α цитокінів, що обумовлено інтенсифікацією антигенного навантаження на організм жінки.

У жінок з безплідністю та з ДДМЗ на фоні хронічного перебігу запалення активується загальна та місцева імунологічна резистентність, яка більш виражена жінок з дифузно-фіброзною та фіброзно-кістозною мастопатією. В секреті молочних залоз реєструється високий рівень специфічних факторів локального захисту. Виявлена активація системного та локального імунітету зумовлена вірусно-бактеріальною інвазією та ендокринними змінами, що збігається з даними бактеріологічного та ендокринного обстеження і узгоджується з літературними даними [6, 53, 65].

Отже, в результаті імунологічних досліджень встановлена активація специфічних та неспецифічних факторів системного імунітету за рахунок підвищення рівнів циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів класу G, A та лізоциму в сироватці крові. В секреті молочних залоз жінок, переважно при трубно-перитонеальній безплідності, відмічається високий рівень специфічних факторів локального захисту (sIgA, IgG, IgA). Імунна відповідь розвивається через Т-хелпери 1-го типу з продукцією прозапальних IL-2, IL-6, TNF- α -цитокінів.

РОЗДІЛ 6

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТА ІМУНО-ГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНІВ МІШЕНЕЙ (ЕНДОМЕТРІЙ, МОЛОЧНА ЗАЛОЗА) ТА РІВЕНЬ ЇХ РЕЦЕПТИВНОСТІ У ЖІНОК З ДОБРОЯКІСНИМИ ДИСПЛАЗІЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

6.1 Морфологічні та імуногістологічні особливості ендометрія у жінок з неплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз

В останні роки найбільшу актуальність в дослідженні питань патогенеза і терапії багатьох захворювань має вивчення процесів проліферації і апоптоза. Рівновага між процесами проліферації і апоптоза являється ключовим моментом в забезпеченні нормального функціонування ендометрія. Встановлено, що апоптоз регулюється як статевими стероїдними гормонами, так і рядом генів, які стимулюють або інгібують його активність. Найбільш важливим інгібітором апоптоза являється bcl-2-протоонкоген, який подовжує життя клітини. Експресія bcl-2 корелює з низьким апоптотичним індексом [24, 49, 89].

Встановлено, що окрім естрогенів та факторів росту, активаторами проліферативної активності ендометрія є також фактори проліферації, необхідні для реплікації геномної ДНК [59,89]. Чіткий взаємозв'язок між фазами менструального циклу і експресією маркерів проліферації в клітинах ендометрія свідчить про гормональну залежність процесу проліферації [89, 201, 203, 235].

Регуляція гормонального впливу на матку забезпечується діяльністю специфічних генів і опосередковується їхніми відповідними рецепторами. Рецептори естрогенів (ЕР) і прогестерону (ПР) входять до великої родини нуклеарних рецепторів, які активуються через зв'язок зі специфічним гормоном. Вплив естрогену опосередковується двома рецепторами – ЕР- α і ЕР- β , вплив прогестерону – двома лізоформами рецептора: ПРА і ПРВ. Тільки ендометрій, підготовлений циклічним стероїдним впливом, здатен до прийняття бластоцисти та її гуморальних сигналів. Більш того, вирішальну роль в імплантації відіграє не стільки

абсолютний вміст стероїдних гормонів, які діють на тканини-мішені органів репродуктивної системи, скільки кількість функціонально повноцінних рецепторів тканин ендометрія до відповідних їм стероїдних гормонів. За даними літератури відмічено поєднання патології ендометрію з дисгормональними проліферативними змінами в молочних залозах, що вказує на загальність патологічних процесів, викликаних порушенням гормонального балансу [166,200].

Для встановлення морфологічних особливостей та рівня експресії рецепторів до естрагенів та прогестерону та вивчення молекулярних маркерів апоптоза і клітинної проліферації в тканинах ендометрію при безплідності у жінок с дисгормональними захворюваннями молочних залоз, було проведене вивчення морфологічних особливостей ендометрію у 108 жінок з безплідністю та доброякісною гіперплазією молочних залоз при застосуванні різних методів лікування. Із них у 50 безплідність була трубно-перитонеальна, у 12 ендокринна, у 34 на фоні фіброміоми, у 12 – ендометріозу.

Гістологічний аналіз ендометрія свідчить, що у 28% жінок з трубно-перитонеальною безплідністю виявлені зміни ендометрія на тлі явищ ендометриту – ендометрій естрогенного типу з ознаками хронічного ендометриту, ділянки фіброзованої строми та вогнищами поліпоутворення. Виявлені великі фрагменти ендометрія з картиною дифузної лейкоцитарної інфільтрації (лейкоцитарна деструкція). У 12% жінок з трубно-перитонеальною безплідністю зміни були гормонального характеру: ендометрій секреторного типу з низьким функціональним шаром. Виявлені фрагменти залоз ендометріального поліпу з вогнищами фіброзування строми; ендометрій поліморфний з уповільненим дозріванням, з кусочками овуляторного типу, ранньої і середньої секреції. У 8% обстежених виявлявся диспластичний ендометрій змішаного типу.

У 20% пацієнток з безплідністю та фіброміомою матки виявлялись зміни ендометрія гормонального характеру: залозисто-фіброзні, залозисті поліпи ендометрія на фоні гіперплазії та диспластичного ендометрія естрогенного типу; ендометрій секреторного типу із слабкою секреторною

трансформацією залоз, низьким функціональним шаром недорозвинутих спірально-кільцевидних артерій (гіпофункція гестагенів). У 12% обстежених ендометрій був секреторного типу з гормонозалежними поліпами. У 16% жінок з безплідністю та міомою матки зміни ендометрія були на фоні ендометриту – ендометрій диспластичного типу ближче до гіпопластичного з ознаками хронічного ендометриту; ендометрій типу ранньої секреції з вогнищами залозистої гіперплазії (змішана форма) на фоні ендометриту.

У 75% пацієнток із ендокринною безплідністю (СПКЯ) зміни ендометрія виявлялись на фоні хронічного ендометриту: ендометрій був секреторного типу з уповільненою секреторною трансформацією залоз з вогнищами залозисто-кістозної гіперплазії, фрагменти залоз ендометріального поліпу з вогнищами лейкоцитарної деструкції та децидуально-подібними змінами в стромі, диспластичний гіпопластичний ендометрій естрогенного типу з ознаками хронічного ендометриту; ендометрій по типу не функціонуючого з фіброзованою стромою та індіферентним епітелієм залоз, фрагменти слизових залоз та вогнищевої групи лейкоцитів в слизу. У 4% жінок із безплідністю ендокринного ґенезу була виявлена гіперплазія ендометрія з тенденцією до аденоматозу, кусочки залозисто-ендометріального поліпу аденоматозного типу; пласти плоского епітелія вагінального типу, фрагменти гіпопластичного ендометрія естрогенного типу з одиничними залозами; ендометрій секреторного типу з малою кількістю залоз та ознаками децидуалізації стромы. У 6% обстежених ендометрій був диспластичний, гіпопластичний змішаного типу з тромбозом судин та лейкоцитарним розплавленням ділянок ендометрія.

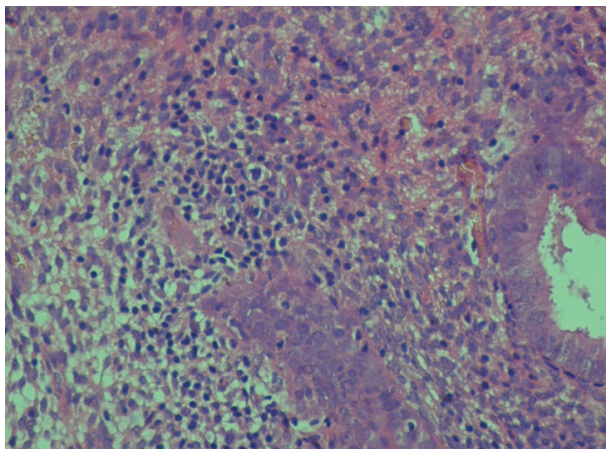
У 50% жінок з безплідністю та ендометріозом виявлені зміни запального характеру: проста залозиста гіперплазія ендометрія з мікроаденоматозом, нерівномірна лімфоцитарна інфільтрація стромы ендометрія. У 50% обстежених виявлені гормональні зміни: диспластичний гіпопластичний ендометріоз естрогенного типу. В поодиноких залозах – ознаки дії прогестинів; ендометрій секреторного типу з низьким функціональним шаром та фрагментами залозистого ендометріального поліпа. У 4% пацієнток ендометрій був поліморфним, ділянки ендометрія овулятор-

ного типу чередуються з ділянками залозисто-кістозної гіперплазії (змішана форма), у 6% – диспластичний гіпопластичний ендометрій естрогенного типу. В одиничних залозах були ознаки дії прогестинів.

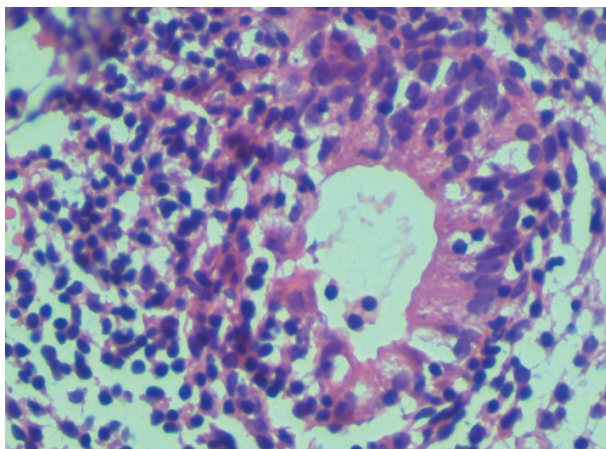
Узагальнюючи наші дослідження, необхідно відмітити, що в більшості обстежених жінок внутрішньоматкова патологія виявлялась на фоні хронічного ендометриту. Так, морфологічні ознаки хронічного ендометриту були виявлені у 28% жінок з ТПБ, у 75% жінок з ЕБ, у 50% жінок з ендометріозом та у 16% жінок з лейоміомою матки. В стромі ендометрія спостерігалася виразна лімфо-плазмоцитарна інфільтрація (рис.6.1), клітини запального інфільтрату часто локалізувалися навкруги судин та залоз (рис.6.2).

Такий значний відсоток патологічних змін ендометрія узгоджується з даними літератури, які свідчать про те, що у жінок з гіперпластичними захворюваннями внутрішніх статевих органів (ендометріоз, гіперплазія ендометрія, міома матки) частота гіперпластичних процесів молочних залоз складає 60-95%, що обумовлює актуальність своєчасного лікування гіперпластичних процесів ендометрія та подальшого спостереження за його станом у жінок з безплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз.

Для встановлення морфологічних особливостей та рівня експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону, гена bcl-2, ядерного антигена проліферуючих клітин (PCNA) при неплідності у жінок с дисгормональними захворюваннями молочних залоз було досліджено 84 зішкребів ендометрія (основна група – ОГ). За результатами морфологічного дослідження ендометрія встановлена наявність простої неатипової гіперплазії в 69% випадків, складної неатипової гіперплазії в 8,3%, доброякісних поліпів в 14,3%; в 3,5% спостерігався ендометрій без патологічних змін, в 4,8% відмічено невідповідність дню менструального циклу окремих або всіх елементів ендометрія.



**Рис.6.1. Мікрофото. Лімфо-плазмоцитарна інфільтрація стромі ендометрія.
Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільш. 10 x 20**



**Рис.6.2. Мікрофото. Перигландулярна запальна інфільтрація в стромі ендометрія.
Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільш.10x40**

При простій та комплексній неатиповій гіперплазії ендометрія відмічалася збільшення кількості та розміру залоз без атиpii епітелія, що вистилає залозисті структури. Залози різноманітні за кількістю та формою, частина їх кістоподібно трансформована, розподілені в стромі не-

рівномірно. Вистилка залозистих структур представлена високим циліндричним епітелієм, багаторядово розташованими овальними або дещо витягнутими, багатими на хроматин ядрами, базофільною цитоплазмою; також зустрічались клітини, що мали світлу прозору цитоплазму. Стромальні клітини дещо збільшені в обсязі з ацидофільною цитоплазмою. Кровоносні судини в стромі були розташовані рівномірно. Спостерігалась підвищена мітотична активність в клітинах залоз і стромі (Рис.6.3). При простій неатиповій гіперплазії спостерігався баланс між проліферацією залоз та стромі, при комплексній гіперплазії цей баланс було порушено – відмічалось збільшення обсягу залозистого компоненту та більше виражена багаторядність епітелія (Рис.6.4).

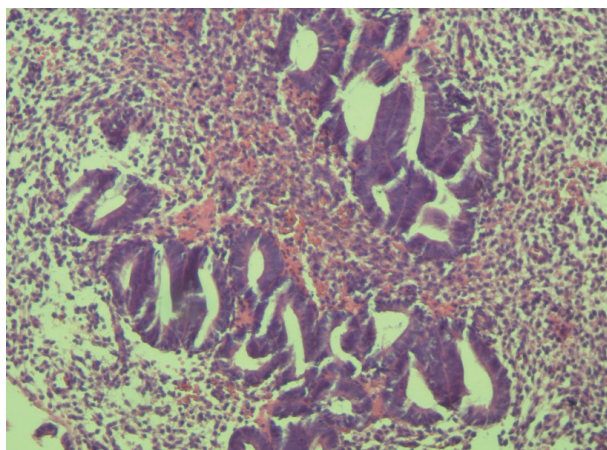


Рис.6.3. Мікрофото. Проста неатипова гіперплазія ендометрія. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільш.10x10

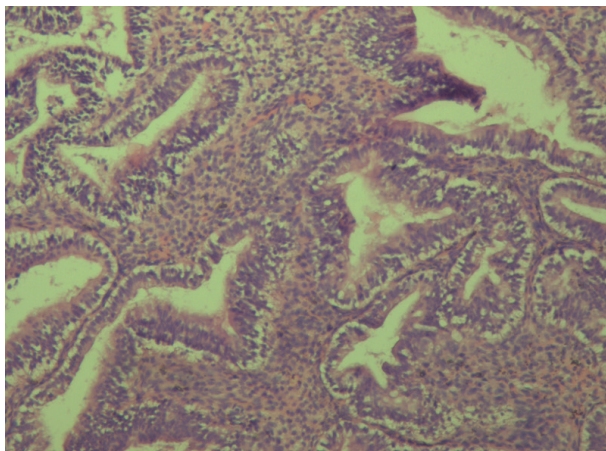


Рис.6.4. Мікрофото. Комплексна неатипова гіперплазія ендометрія. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільш.10х10

У виявлених доброякісних поліпах ендометрія залози розташовувались нерівномірно, неупорядковано, мали різну форму та розмір, строма – з явищами дифузного нерівномірного фіброзу, вогнищами скупчення лімфоцитів, поодиноких плазмоцидів. Просвіт частини залоз був вузьким, інших – розширеним і, навіть кістоподібно розширеним, деякі залози мали пилкоподібну звивисту форму. Залозисті структури вислані високим циліндричним епітелієм, а в кістоподібних залозах епітелій мав сплюснену форму. Фіброваскулярне ядро поліпів містило фіброзні та гладком'язові волокна, кровоносні судини в ніжці поліпів мали склерозовані, потовщені стінки (Рис.6.5).

Морфологічні особливості та рівень експресії антиапоптотичного протеїна bcl-2 та маркера клітинної проліферації протеїна PCNA в тканинах ендометрія у жінок з неплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз представлені в таблиці 6.1.

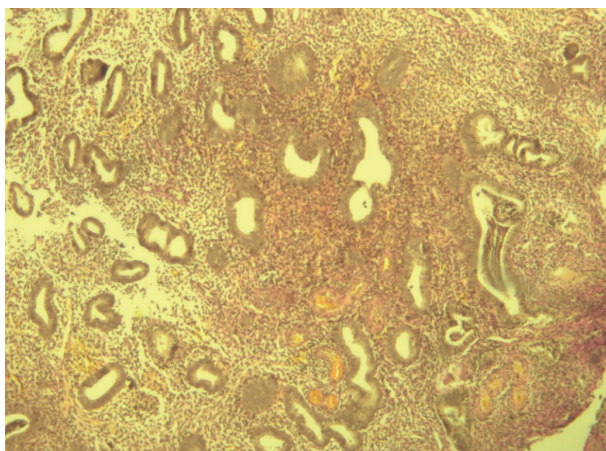


Рис.6.5. Мікрофото. Доброякісний поліп ендометрія з фібро-васкулярним ядром. Забарвлення за ван-Гізон. Збільш.10х5.

Таблиця 6.1

Особливості експресії *bcl-2* та *PCNA* в ендометрії у жінок з неплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз (бали)

Фаза менструального цикла	bcl-2				PCNA			
	Епітелій залоз		строма		Епітелій залоз		строма	
	I*	P**	I	P	I	P	I	P
Проліферативна	1-2	1 <10%позит. заб. ядер	1-2	1 <10%позит. заб. ядер	3	3 >50% позитивно забарвлен. ядер	3	2 10 - 50%
Секреторна	2	2 10-50% позитивно забарвлених ядер	2	2 10-50%	2-3	2 10-50% позитивно забарвлен. ядер	2-3	1 <10%

Примітка:

- I* - інтенсивність; P** - розповсюдженість.

В тканинах ендометрія жінок групи дослідження в фолікуліновій та лютеїновій фазах менструального циклу виявлена незначна експресія антиапоптотичного протеїна bcl-2. Позитивна реакція відмічалася в поодиноких клітинах строми і епітелію залоз, у вигляді імунопозитивного забарвлення цитоплазми. Характер розподілу позитивно забарвлених клітин був нерівномірним, відрізнявся за інтенсивністю та розповсюдженістю як в різних дослідженнях, так і в межах одного випадку. В проліферативній фазі менструального циклу відмічалася вогнищеве позитивне забарвлення клітин строми та епітелію залоз з інтенсивністю 1-2 бали, з розповсюдженістю їх менше 10% (0- 1 бал). Більш виразна експресія (2 бали) спостерігалась в ділянках багаторядності епітеліальних клітин залоз ендометрія. В секреторну фазу менструального циклу рівень експресії антиапоптотичного антигена bcl-2 в клітинах строми і епітелії залоз був нерівномірним: розповсюдженість її була 1-2 бали (вогнища 2 бали), інтенсивність реакції складала 2 бали. Таким чином, середні значення експресії bcl-2 у жінок в групі дослідження в фолікулінову та лютеїнову фази були дещо нижчі, ніж в групі контролю, і відрізнялися вогнищевим розподілом імунопозитивно забарвлених клітин, що вказує на дисхронію експресії цього антиапоптотичного антигена та порушення апоптотичного каскаду, що потребує подальшого дослідження з метою оптимізації методів лікування даної патології.

За допомогою імуногістохімічного дослідження встановлено, що структури ендометрію нерівномірно експресують протеїн PCNA. В проліферативну фазу менструального циклу спостерігалася виразне забарвлення (3 бали) ядер клітин строми і ядер епітелія залоз. В клітинах строми відсоток позитивно забарвлених ядер складав від 10 до 50% (2 бали), в клітинах епітелія залоз – більше 50% (3 бали) (Рис.4). В секреторну фазу менструального циклу експресія протеїна PCNA була значно меншою, інтенсивність забарвлення коливалася від помірного до виразного (2-3 бали), розповсюдженість її в клітинах строми та епітелія дуже різнилася. В стромі ендометрія клітини з позитивно забарвленими ядрами зустрічалися вогнищеві, в основному навколо судин, кількість їх була менше

10% (1 бал), в епітеліальних клітинах залоз розповсюдженість реакції була значнішою і складала від 10 до 50% – 2 бали (Рис.6.6).

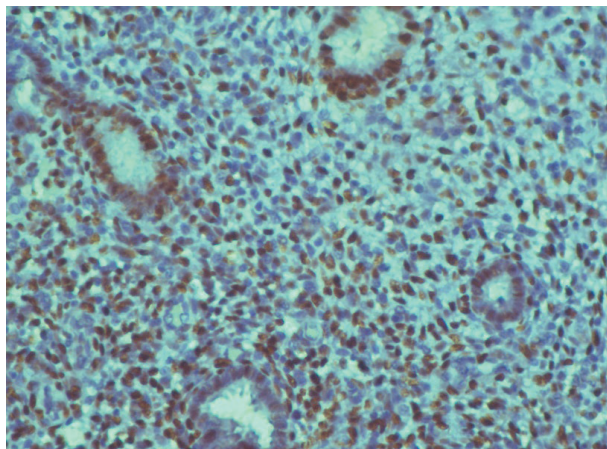


Рис.6.6.Мікрофото. Зішкріб з порожнини матки жінок з неплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Проліферативна фаза менструального циклу. Виразна експресія МКАТ до PCNA; непрямий стрептовідін-пероксидазний метод (імуногістохімічне дослідження). Збільш.10x20

Імуногістохімічними дослідженнями встановлено, що в тканинах ендометрія у жінок з неплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз відмічається неоднomanітна експресія до ЕР і ПР. В проліферативну фазу менструального циклу розповсюдженість експресії ЕР в клітинах стромі складала 2 бали, в епітелії залоз в середньому становила 0-1 бал, але на цьому фоні зустрічалися вогнища з розповсюдженістю в 2 бали,інтенсивність забарвлення була помірною (2 бали) (Рис.6.7). Показники експресії ПР в клітинах стромі та епітелії залоз становили 1 бал, в поодиноких випадках 0-1 бали, з інтенсивністю реакції 1 бал (Рис.6.



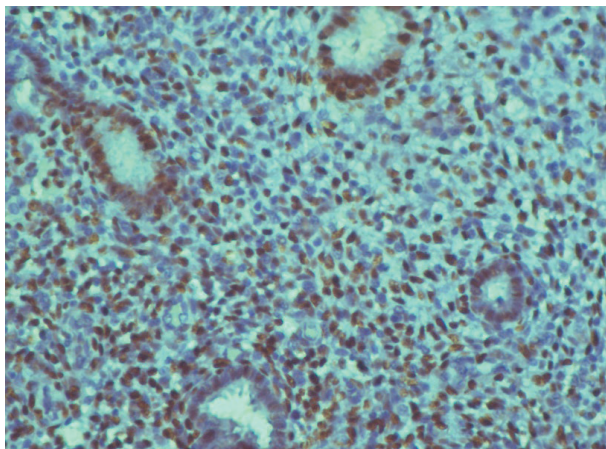


Рис.6.7.Мікрофото. Зішкріб з порожнини матки жінок з неплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Секреторна фаза менструального циклу. Осередок виразної експресії МКАТ до PCNA; непряний стрептовідін-пероксидазний метод (імуногістохімічне дослідження). Збільш.10x20

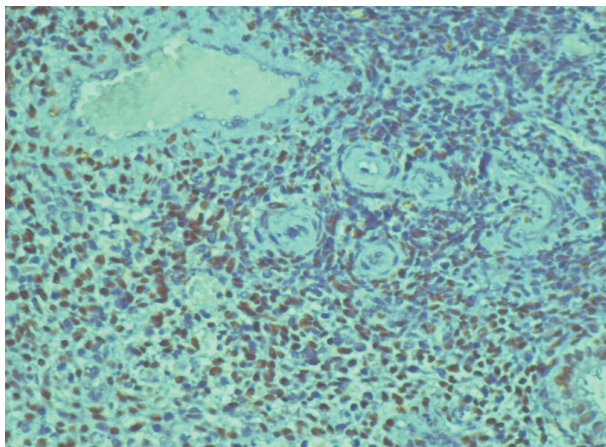


Рис.6.8. Мікрофото. Зішкріб з порожнини матки жінок з неплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Проліферативна фаза менструального циклу. Осередок виразної експресії МКАТ до рецепторів естрогенів; непряний стрептовідін-пероксидазний метод (імуногістохімічне дослідження). Збільш.10x20

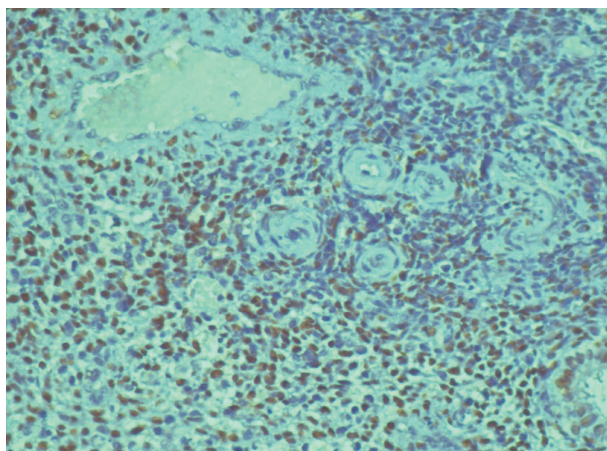


Рис.6.9. Мікрофото. Зішкріб з порожнини матки жінок з неплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Проліферативна фаза менструального циклу. Слабка експресії МКАТ до рецепторів прогестерону; непрямий стрептовідін-пероксидазний метод (імуногістохімічне дослідження). Збільш.10х20

В секреторну фазу менструального циклу рецептори до естрогенів в залозах та стромі ендометрія виявлялися в невеликій кількості або не виявлялися взагалі. Інтенсивність реакції була слабкою (1 бал) і зустрічалась в поодиноких ядрах клітин епітелію та стромі (розповсюдженість – 0-1 бал) (Рис.6.10). В той же час ступінь експресії до рецепторів прогестерону був високий (інтенсивність 3 бали) , позитивне забарвлення спостерігалось як в ядрах клітин стромі так і ядрах епітелія залоз, розповсюдженість реакції складала 3 бали (Рис.6.11).

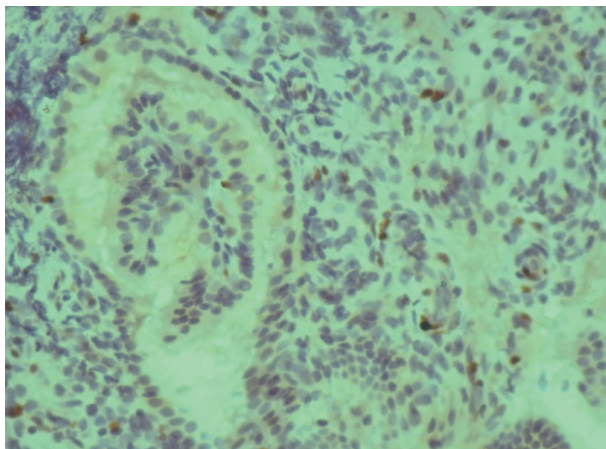


Рис.6.10.Мікрофото. Зішкріб з порожнини матки жінок з неплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Секреторна фаза менструального циклу. Слабка експресії МКАТ до рецепторів естрогенів; непрямий стрептовідін-пероксидазний метод (імуногістохімічне дослідження). Збільш.10х20

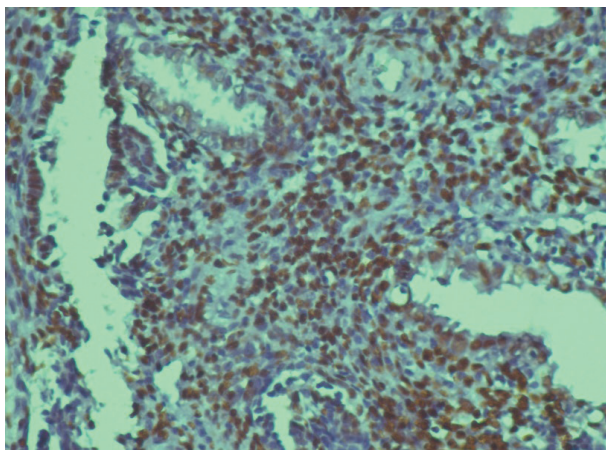


Рис.6.11. Мікрофото. Зішкріб з порожнини матки жінок з неплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Секреторна фаза менструального циклу. Виразна експресії МКАТ до рецепторів прогестерону; непрямий стрептовідін-пероксидазний метод (імуногістохімічне дослідження). Збільш.10х20

Таким чином, в тканинах ендометрія у жінок з безплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз рівень експресії ПР практично не відрізнявся від групи контролю, але відмічається зниження рівня експресії ER по відношенню до контрольного, як в фолікуліновій, так і в лютеїновій фазах, що вказує на більший вплив естрогенних гормонів при гіперпластичних процесах і нездатність ендометрія відповідати на їх вплив.

Експресія bcl-2 в тканинах ендометрія в фолікулінову та лютеїнову фази у жінок групи дослідження була нижча, ніж в групі контролю, і відрізнялися вогнищевим розподілом, що вказує на дисхроноз експресії антиапоптотичного антигена та порушення апоптотичного каскаду, і потребує подальшого дослідження по оптимізації методів лікування даної патології.

Отримані результати дослідження виявили високу експресію PCNA в ядрах клітин строми та епітелія залоз ендометрія в проліферативну фазу менструального циклу. В секреторну фазу менструального циклу експресія PCNA в ядрах клітин строми та епітелія залоз була менше.

Морфологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрія жінок з неплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз вказує на можливість проведення комплексної терапії, спрямованої на відновлення функціонального стану слизової оболонки матки, у тому числі й рецепторного апарата.

6.2 Особливості клітинного складу виділень із молочної залози у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз

Секреція молочної залози здійснюється по апокриновому типу шляхом відшнуровування верхньої частини цитоплазми лактоцитів. Різноманітні захворювання молочних залоз можуть супроводжуватися виділеннями із сосків, і їх клітинний склад може бути різним. У виділеннях із сосків найбільш часто зустрічаються клітини типу молозивних тілець (пінисті, ксантомні клітини, макрофаги-лімфофаги). Кількість їх у виділеннях може бути різною. Питання про походження цих клітин в наш час

остаточно не вирішене. Є підстави відносити їх до похідних епітелію [166, 172, 173, 197, 200]. Ці клітини схожі на молозивні тільця жінок в період лактації. Тому їх назвали клітинами типу молозивних тілець. Підставою до такої назви слугувало також те, що в основі патологічних процесів в молочній залозі лежать, як правило, дисгормональні порушення (мастопатії), які можуть впливати на секреторну функцію молочної залози і викликати процеси сході з лактацією. Найчастіше дисгормональні порушення представлені гіперпролактинемією різного генезу [166, 200, 335]. За даними літератури, галакторея спостерігається у 70% жінок з гіперпролактинемією [166, 200, 335]. Необхідною умовою для розвитку галактореї є збільшення рівня пролактину на тлі нормального або підвищеного рівня естрогенів. В літературі існує термін – секреторна мастопатія, або сецернуюча молочна залоза [10, 35, 74, 142, 166, 200].

Дослідження було проведене з метою вивчення клітинного складу виділень з молочної залози жінок з фіброзними, фіброзно-кістозними мастопатіями та визначення експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону, а також маркерів проліферації. Вивчені цитологічні мазки виділень з молочної залози у 85 жінок фертильного віку, які проходили курс лікування від безплідності. Досліджуваний матеріал було розподілено в залежності від генезу безплідності на наступні групи:

- 1 - а - трубна безплідність – 25 досліджень.
- 2 - а – ендокринна безплідність – 25 досліджень.
- 3 - я – жінки з лейоміомою матки – 20 досліджень.
- 4 - а – жінки з ендометріозом та аденоміозом матки – 15 досліджень.

В досліджуваному матеріалі виділень з молочної залози основною клітинною популяцією були клітини типу молозивних тілець округлої форми, різної величини (від 8 до 80 мкм), густо заповнені краплями жиру. Ядра мали невеликі розміри, округлі, однакові по величині, розміщувалися центрально, або ексцентрично (рисунок 6.12). Значна кількість таких клітин у виділеннях з соска молочної залози частіше спостерігалась у жінок з кістозно-фіброзною мастопатією.

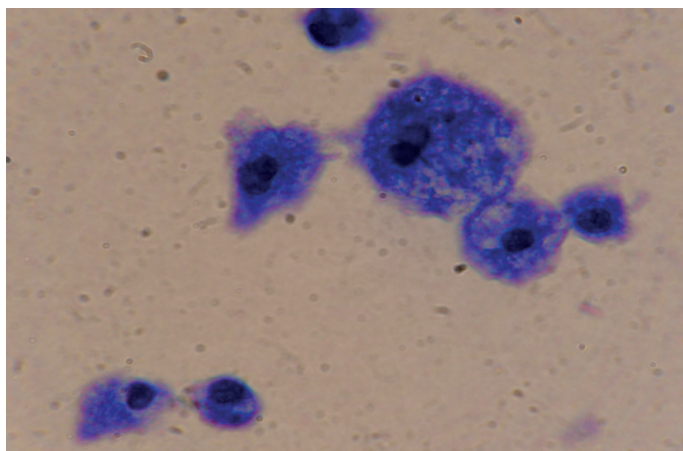


Рисунок 6.12- Мазок виділень з молочної залози жінки 32 років з фіброзною мастопатією (1 група). Клітини типу молозивних тілець. Ок.10, об.40

Контури ядер чіткі та рівні, хроматин розміщено рівномірно, в основному мали одне ядро іноді зустрічались поодинокі дво- та багатоядерні клітини (рисунок 6.13). Розміщувалися клітини розрізнено, або невеликими групами (рисунок 6.14).

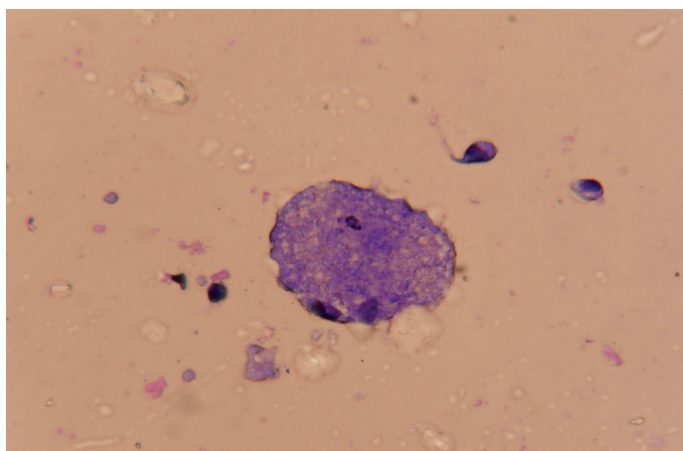


Рисунок 6.13 - Мазок виділень з молочної залози жінки 42 років з фіброзно-кістозною мастопатією (3 група). Багатоядерна клітина типу молозивних тілець. Ок.10, об.40

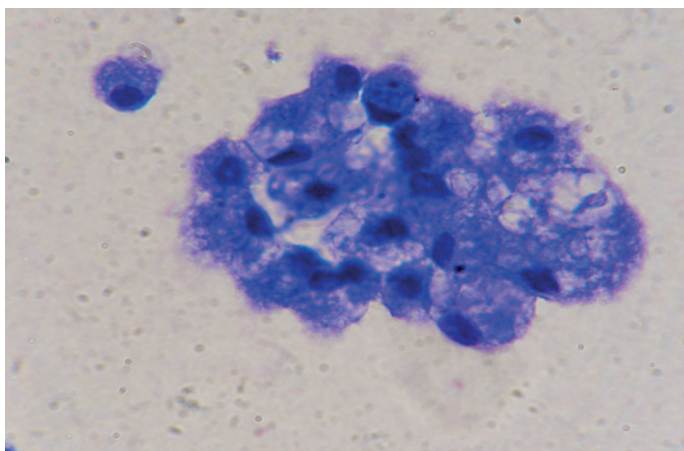


Рисунок 6.14. - Мазок виділень з молочної залози жінки 27 років з фіброзною мастопатією. Пласт клітини типу молозивних тілець. Ок.10, об.40

В 40% досліджень виділень з молочної залози жінок 1 групи та 20% жінок 3 групи з фіброзно-кістозною мастопатією зустрічались клітини кубічного епітелію з ознаками проліферації (Рисунок 6.15).

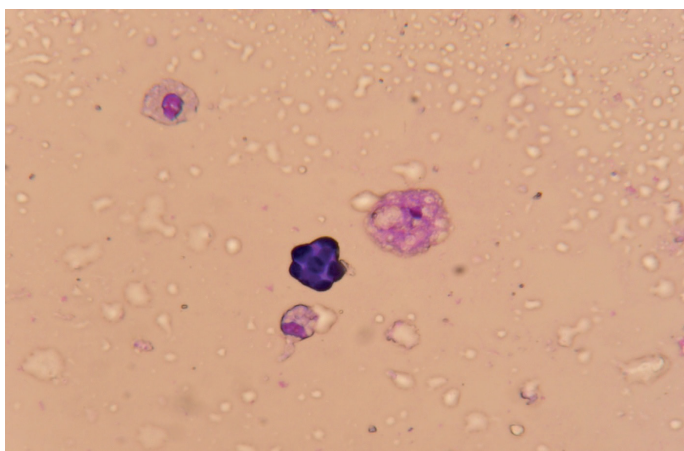


Рисунок 6.15. -Мазок виділень з молочної залози жінки 28 років з фіброзно-кістозною мастопатією (1 група). Клітини типу молозивних тілець та група клітин кубічного епітелію з ознаками проліферації.Ок.10, об.40

Досить часто у виділеннях з молочної залози зустрічались плоскоклітинні епітеліоцити, поодинокі нейтрофіли на фоні крапель жиру.

Зміни клітин, які відображають глибокі порушення проліферативних процесів в молочній залозі та атипові клітини в досліджуваних мазках не виявлені.

При імуноцитохімічному дослідженні помірна позитивна експресія рецепторів до естрогенів (2 бали) спостерігалась в виділеннях з молочної залози жінок 1 та 3 груп з фіброзно-кістозною та кістозною мастопатією (рисунок 6.16).

Лише в 3-х спостереженнях виділень з молочної залози жінок 4 групи з кістозною мастопатією спостерігалась слабо позитивна експресія рецепторів до естрогенів (1 бал) (рисунок 6.17) та позитивною експресією до рецепторів естрогенів (2 бали) (рисунок 6.18)

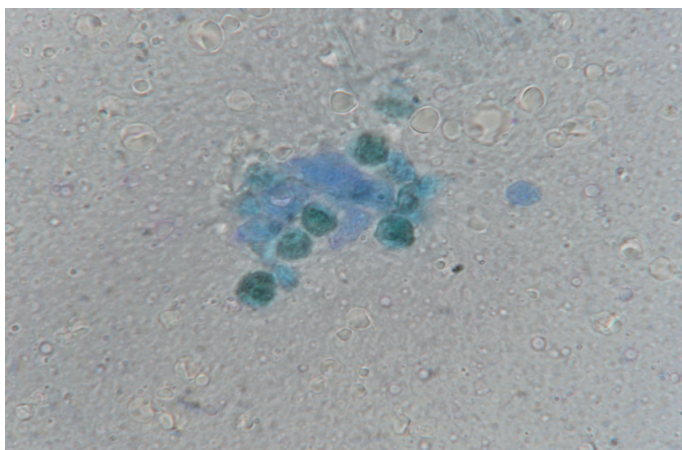


Рисунок 6.16. - Мазок виділень з молочної залози жінки 32 років з фіброзно-кістозною мастопатією (1 група). Пласт клітини типу молозивних тілець з позитивною експресією рецепторів до естрогенів (2 бали) . Ок.10, об.40

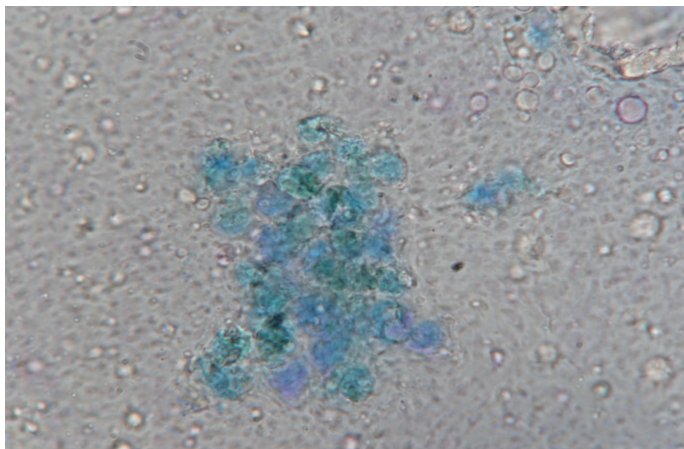


Рисунок 6.17. - Мазок виділень з молочної залози жінки 36 років з кістозною мастопатією (4 група). Пласт клітини типу молозивних тілець зі слабо позитивною експресією рецепторів до естрогенів (1 бали) . Ок.10, об.40

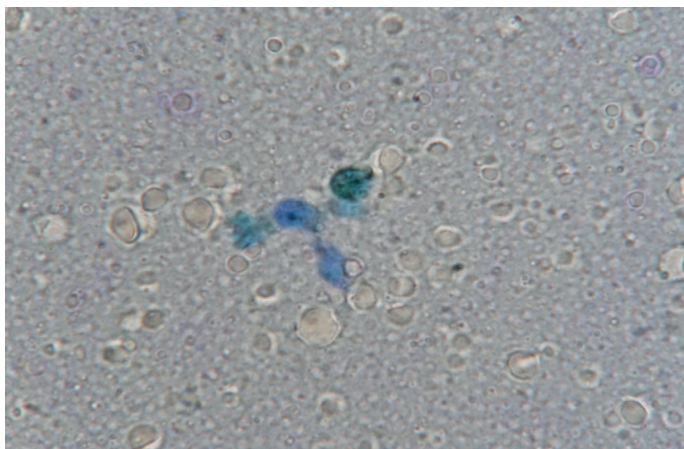


Рисунок 6.18. - Мазок виділень з молочної залози жінки 28 років з фіброзно-кістозною мастопатією (3 група). Пласт клітини типу молозивних тілець з позитивною експресією рецепторів до естрогенів (2 бали). Ок.10, об.40

Слабо позитивна експресія рецепторів до прогестерону (1 бал) була виявлена в 2-х спостереженнях у жінок 1-ої групи з кістозно-фіброзною мастопатією (рис.6.19). В решті спостережень експресія рецепторів до прогестерону була негативною.

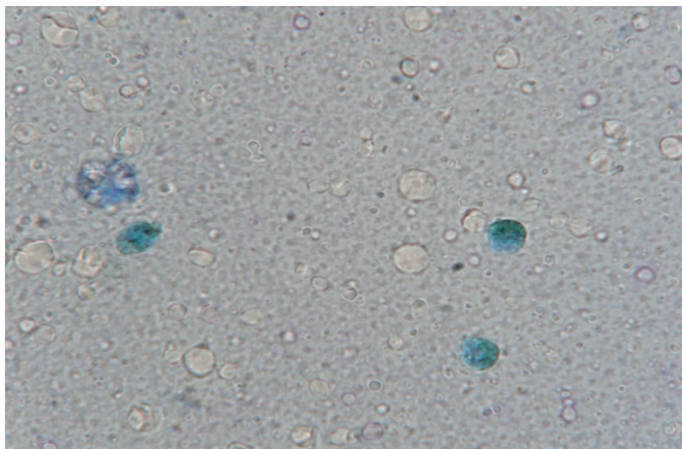


Рис. 6.19. Мазок виділень з молочної залози жінки 42 років з фіброзно-кістозною мастопатією (1 група). Пласт клітини типу молозивних тілець зі слабо позитивною експресією рецепторів до прогестерону (1 бал). Ок.10, об.40

При імуноцитохімічному дослідженні маркера проліферативної активності клітин (PCNA) у виділеннях з молочної залози була відмічена помірна вогнещева позитивна експресія (2 бали) у жінок 1 та 3 груп з фіброзно-кістозною та кістозною мастопатією (рисунок 6.20).

В 2 спостереженнях виділень з молочної залози жінок 4 групи з кістозною мастопатією спостерігалась слабо позитивна експресія (PSNA) (1 бал), (рисунок 6.21). В решті досліджених груп спостерігалась негативна експресія маркера проліферативної активності клітин (PCNA).

В 40 % досліджень виділень з молочної залози жінок 1 групи та 20 % жінок 3 групи з фіброзно-кістозною мастопатією зустрічались клітини кубічного епітелію з ознаками проліферації.

Зміни клітин, які відображають глибокі порушення проліферативних процесів в молочній залозі та атипові клітини в досліджуваних мазках не виявлені.

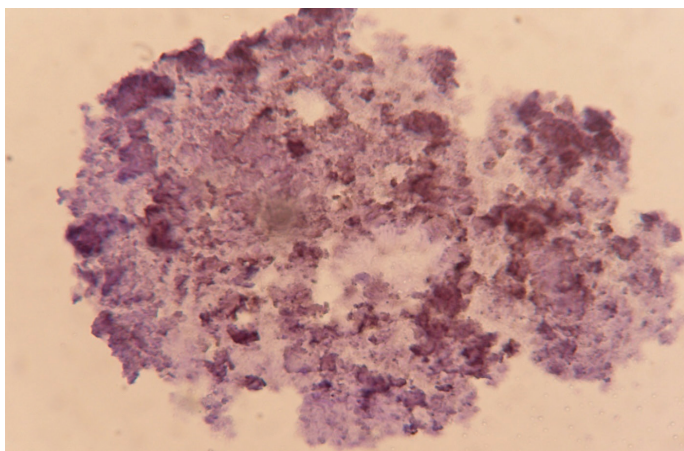


Рисунок 6.20. - Мазок виділень з молочної залози жінки 44 років з фіброзно-кістозною мастопатією (1 група). Пласт клітини типу молозивних тілець з помірною позитивною експресією маркера проліферативної активності клітин (PCNA) (2 бали). Ок.10, об.40

При імуноцитохімічному дослідженні виділень з молочної залози була відмічена помірна позитивна експресія рецепторів до естрогенів (2 бали) у жінок 1 та 3 груп з фіброзно-кістозною та кістозною мастопатією. В 3 спостереженнях виділень з молочної залози жінок 4 групи з кістозною мастопатією спостерігалась слабо позитивна експресія рецепторів до естрогенів (1 бал). Слабо позитивна експресія рецепторів до прогестерону (1 бал) була виявлена в 2-ї спостереженнях у жінок 1-ї групи з кістозно-фіброзною мастопатією. В решті спостережень експресія рецепторів до прогестерону була негативною.

При імуноцитохімічному дослідженні маркера проліферативної активності клітин (PCNA) у виділеннях з молочної залози була відмічена помірна вогнищева позитивна експресія (2 бали) у жінок 1 та 3 груп з фіброзно-кістозною та кістозною мастопатією. В 2-х спостереженнях виділень з молочної залози жінок 4 групи (рисунок 6.21) з кістозною мастопатією спостерігалась слабо позитивна експресія (PCNA) (1 бал).

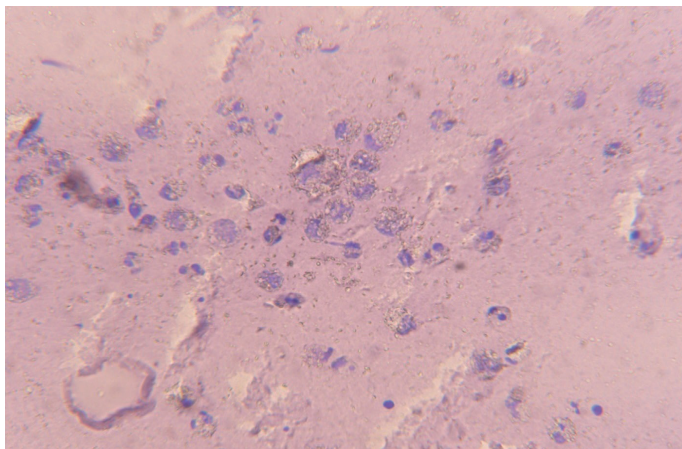


Рисунок 6.21. - Мазок виділень з молочної залози жінки 28 років з кістозною мастопатією (4 група). Клітини типу молозивних тілець зі слабкою позитивною експресією маркера проліферативної активності клітин (PCNA) (1 бал) та поодинокі нейтрофіли. Ок.10, об.46

Таким чином, в результаті проведеного комплексного цитологічного та імуноцитохімічного дослідження виділень з молочної залози жінок з безплідністю різного генезу виявлено, що виразні дистрофічні зміни клітин епітелію, висока проліферативна активність та позитивна експресія до рецепторів естрогенів, прогестерону спостерігалась в епітелії жінок з кістозною та кістозно-фіброзною мастопатією.

РОЗДІЛ 7

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ МЕТАБОЛІЧНИХ МАРКЕРІВ (ГОМОЦИСТЕЇН ТА ФОЛІЄВА КИСЛОТА) В РОЗВИТКУ ДОБРОЯКІСНИХ ДИСПЛАЗІЙ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДНІСТЮ

Для вивчення особливостей обміну гомоцистеїну (ГЦ) та фолієвої кислоти (ФК) було обстежено 77 здорових жінок та жінок із різними формами безплідності і дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Усім жінкам під час госпіталізації проведене комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних та додаткових методів дослідження. В якості базисної терапії пацієнткам призначали комплексну протизапальну терапію в індивідуально підібраних дозах. Всі препарати, що використовуються для супутньої терапії, документувалися, включаючи назву, добову дозу, спосіб прийому, дату початку і закінчення терапії в історію хвороби та в Індивідуальну реєстраційну форму.

Критерії відбору жінок для участі у даному дослідженні були наступні: вік від 19 до 45 років; підтверджений діагноз безплідності комплексним клінічним обстеженням; в відсутність порушень фертильної функції у чоловіка пацієнтки; відсутність гомоцистеїн-асоційованих захворювань в анамнезі; відсутність терапії лікарськими засобами, що можуть призводити до зростання концентрації ГЦ у плазмі крові протягом останніх 3 місяців до початку даного дослідження; добровільна участь у дослідженні.

Після етапу скринінгу було відібрано 68 жінок із різними формами безплідності та 9 жінок аналогічної вікової групи без ознак патології репродуктивної системи. У відібраних в дослідження пацієнток були визначенні концентрація гомоцистеїну та фолієвої кислоти у плазмі крові до початку відповідних курсів лікування.

Було сформовано 16 клінічних груп: група контролю (здорові жінки); безплідність (всі жінки підгруп "а" та "б"); безплідність та ДДМЗ (всі жінки підгрупи "а"); безплідність без патології МЗ (всі жінки підгрупи

“б”); трубно-перитонеальна безплідність (1 група); трубно-перитонеальна безплідність без патології МЗ (підгрупа 1 “а”); трубно-перитонеальна безплідність та ДДМЗ (підгрупа 1 “а”); ендокринна безплідність (2 група); ендокринна безплідність без патології МЗ (підгрупа 2 “б”); ендокринна безплідність та ДДМЗ (підгрупа 2 “а”); ендометріоз (3 група); ендометріоз без патології МЗ (підгрупа 3 “б”); ендометріоз та ДДМЗ (підгрупа 3 “а”); маткова безплідність (4 група); маткова безплідність без патології МЗ (підгрупа 4 “б”); маткова безплідність та ДДМЗ (підгрупа 4 “а”).

В таблиці 7.1 наведені загальні відомості щодо віку, концентрацій ГЦ та ФК у плазмі крові обстежених осіб. Згідно рекомендацій також було проведено рангування даної вибірки пацієнток за концентрацією ГЦ у плазмі крові. Так, нормальною концентрацією ГЦ вважають його концентрацію менше 10 мкмоль/л, а високим нормальним (субнормальним) - 10-15 мкмоль/л. В свою чергу, гіпергомоцистемією розділяють на легку (15-25 мкмоль/л), середнього ступеню важкості (25-50 мкмоль/л) та важку (більше 50 мкмоль/л). З наведених в таблиці даних випливає, що ГЦ середнього та важкого ступенів не була виявлена у жодної із обстеженої нами жінки. ГЦ легкого ступеню була виявлена у 2,99 % жінок із безпліддям.

Таблиця 7.1.
Концентрація гомоцистеїна (ГЦ) та фолієвої кислоти (ФК) у плазмі крові жінок без патології (контроль) та із патологією репродуктивної системи (безплідність); за віком, [мін-макс], $M \pm m$

	Клінічна група жінок здорових та з патологією	Показник та його значення					
		ВІК, роки		ГЦ, мкмоль/л		ФК, мкг/л	
		отримані данні	Інтервал мін - макс	отримані данні	інтервал мін - макс	отримані данні	інтервал мін - макс
1	Група 1	29,00±0,97	22-37	6,83±0,43	4,18 - 13,06	6,69±0,56	4,70 - 14,23
2	Підгрупа 1 “а”	28,2±1,30	22-34	6,23±0,36	4,16 - 8,15	6,63±0,30	4,98 - 7,68
3	Підгрупа 1 “б”	30,00±1,48	26-37	7,58±0,81	6,03 - 13,06	6,77±1,28	4,70 - 14,23
4	Група 2	28,14±1,00	22-34	8,44±0,97	4,81 - 19,08	5,44±0,55	3,61 - 8,74
5	Підгрупа 2 “а”	28,27±1,24	22-34	8,95±1,19	4,9 - 19,08	4,89±0,58	3,61 - 8,08
6	Підгрупа 2 “б”	27,67±1,45	25-30	6,55±0,91	4,81 - 7,89	6,92±0,98	5,37 - 8,74
7	Група 3	30,76±1,24	19- 40	7,06±0,35	5,52 - 10,04	5,07±0,28	3,69 - 7,21
8	Підгрупа 3 “а”	31,55±2,01	19- 40	7,17±0,52	5,52 - 10,04	4,90±0,45	3,69 - 7,21
9	Підгрупа 3 “б”	29,87±1,43	25- 35	6,95±0,49	5,55 - 9,97	5,27±0,34	3,88 - 6,05
10	Група 4	33,95±0,96	26- 41	9,52±0,75	5,60 - 19,56	5,74±0,40	3,82 - 9,93
11	Підгрупа 4 “а”	34,00±1,37	30- 41	8,22±0,67	5,60 - 11,38	5,53±0,67	3,82 - 9,93
12	Підгрупа 4 “б”	33,90±1,40	26- 39	10,70±1,21	6,43 - 19,56	5,94±0,47	4,48 - 8,87
13	Всього жінок	30,65±0,75	19-41	7,98±0,35	4,16 - 19,56	5,80±0,24	3,61 - 14,23
14	Всього жінок підгруп “а”	30,33±0,8	19-41	7,68±0,43	4,16 - 19,08	5,54±0,28	3,61 - 9,93
15	Всього жінок підгруп “б”	31,07±0,83	25-39	8,37±0,58	4,81 - 19,56	6,14±0,42	3,88 - 14,23
16	Група 5 (контрольна)	29,33±1,60	23-37	6,40±0,39	3,48 - 11,77	5,27±0,29	4,22 - 6,28

Таблиця 7.2

Ранжування концентрацій ГЦ у плазмі крові жінок без патології
(контроль) та з безплідністю, мкмоль/л, (%)

	Клінічна група жінок здорових та з мастопатією	Частота виявлення ГЦ (%) у жінок за концентрацією ГЦ у плазмі крові (мкмоль/л)			
		Нормальна	Субнор- мальна	ГЦ	
		<10,0 мкмоль/л	10-15 мкмоль/л	15-25 мкмоль/л (легка ГЦ)	>25 мкмоль/л (середня ГЦ)
1	Група 1	88,89	11,11	0	0
2	Підгрупа 1 "а"	85,07	11,94	2,99	0
3	Підгрупа 1 "б"	84,21	13,16	2,63	0
4	Група 2	86,21	10,34	3,45	0
5	Підгрупа 2 "а"	94,44	5,56	0	0
6	Підгрупа 2 "б"	100	0	0	0
7	Група 3	87,50	12,50	0	0
8	Підгрупа 3 "а"	78,57	14,28	7,15	0
9	Підгрупа 3 "б"	72,73	18,18	9,09	0
10	Група 4	100	0	0	0
11	Підгрупа 4 "а"	93,33	6,67	0	0
12	Підгрупа 4 "б"	87,50	12,50	0	0
13	Всього жінок	100	0	0	0
14	Всього жінок підгруп "а"	73,68	21,05	5,27	0
15	Всього жінок підгруп "б"	77,78	22,22	0	0
16	Група 5 (контрольна)	70	20	10	0

Щодо частоти ГГЦ у жінок із різними формами безплідністю, то звертає на себе увагу той факт, що ГГЦ була виявлена лише у жінок 3 “а” підгрупи із ендокринною формою безплідності у поєднанні із ДДМЗ (9,09%) та у жінок 4 “б” підгрупи із ЛМ без ДДМЗ (10%) (таблиця 7.2).

Концентрація загального ГЦ в плазмі крові людей залежить від вікових, статевих, расових та етнічних факторів, частоти генетичного поліморфізму ферментів, що беруть участь в метаболізмі ГЦ, а також від забезпеченості організму вітамінами групи В, особливо вітамінами В₆, В₉, та В₁₂. У таблиці 7.1 наводяться дані щодо концентрації фолієвої кислоти (вітамін В₉) у плазмі крові пацієнток із різними формами безпліддя та практично здорових осіб.

Нормальним вважається рівень фолієвої кислоти (ФК) в плазмі крові 6 мкг/л та вище, субнормальним (маргінальним) – 3-6 мкг/л, а дефіцитом – менше 3 мкг/л. Отримані дані свідчать про те, що нормальний рівень ФК (6 мкг/л та вище) виявився у жінок з безплідністю без ДДМЗ, у всіх жінок з трубно-перитонеальною безплідністю (ТПБ), як з патологією МЗ, так і без неї. У всіх інших обстежених рівень ФК виявився субнормальним (маргінальним) в межах від 4 до 6 мкг/л. Слід відмітити, що найнижчий рівень ФК був у групах ендокринної безплідності та ДДМЗ (4,89±0,58) і ендометріозу та ДДМЗ (4,90±0,45).

При проведенні порівняльного аналізу рівня ФК щодо різних клінічних груп жінок без патології (контроль) та із патологією репродуктивної системи (таблиця 7.3) виявлена достовірна відмінність в групах: контроль / маткове безпліддя (всі жінки) - (p-0,02); контроль / маткове безпліддя без ДДМЗ - (p- 0,04); ТПБ (всі жінки) / маткове безпліддя (всі жінки) – (p - 0,002); ендокринне безпліддя (всі жінки) / маткове безпліддя (всі жінки) (p-0,0008). Відмінність на рівні тенденції відмічена в групах: контроль / маткове безпліддя та ДДМЗ – (p-0,06); ендокринне безпліддя (всі жінки) / ендометріоз (всі жінки) (p-0,099); ендометріоз (всі жінки) / маткове безпліддя (всі жінки) (p-0,076).

Таблиця 7.3.

Порівняльний аналіз щодо концентрації фолієвої кислоти (мкг/л) різних клінічних груп жінок без патології (контроль) та із патологією репродуктивної системи (безплідність, ДДМЗ)

Клінічна група	ФК, мкг/л	P
Група 5 / всі жінки	5,27±0,29 / 5,80±0,24	0,58
Група 5 / всі жінки підгруп "а"	5,27±0,29 / 5,54±0,28	0,82
Група 5 / всі жінки підгруп "б"	5,27±0,29 / 6,14±0,42	0,36
всі жінки підгруп "а" / всі жінки підгруп "б"	5,54±0,28 / 6,14±0,42	0,22
Група 5 / Група 1	5,27±0,29 / 6,69±0,56	0,09 [*]
Група 5 / Підгрупа 1 "а"	5,27±0,29 / 6,63±0,30	0,02 [*]
Група 5 / Підгрупа 1 "б"	5,27±0,29 / 6,77±1,28	0,67
всі жінки підгруп 1 "а" / всі жінки підгруп 1 "б"	6,63±0,30 / 6,77±1,28	0,18
Група 5 / Група 2	5,27±0,29 / 5,44±0,55	0,76
Група 5 / Підгрупа 2 "а"	5,27±0,29 / 4,89±0,58	0,19
Група 5 / Підгрупа 2 "б"	5,27±0,29 / 6,92±0,98	0,07 [*]
всі жінки підгруп 2 "а" / всі жінки підгруп 2 "б"	4,89±0,58 / 6,92±0,98	0,10
Група 5 / Група 3	5,27±0,29 / 5,07±0,28	0,54
Група 5 / Підгрупа 3 "а"	5,27±0,29 / 4,90±0,45	0,47
Група 5 / Підгрупа 3 "б"	5,27±0,29 / 5,27±0,34	0,75
всі жінки підгруп 3 "а" / всі жінки підгруп 3 "б"	4,90±0,45 / 5,27±0,34	0,39
Група 5 / Група 4	5,27±0,29 / 5,74±0,40	0,46
Група 5 / Підгрупа 4 "а"	5,27±0,29 / 5,53±0,67	0,95

Група 5 / Підгрупа 4 “б”	5,27±0,29 / 5,94±0,47	0,22
всі жінки підгруп 4 “а” / всі жінки підгруп 4 “б”	5,53±0,67 / 5,94±0,47	0,21
Група 1 / Група 2	6,69±0,56 / 5,44±0,55	0,09*
Група 1 / Група 3	6,69±0,56 / 5,07±0,28	0,007*
Група 1 / Група 4	6,69±0,56 / 5,74±0,40	0,08*
Група 2 / Група 3	5,44±0,55 / 5,07±0,28	0,98
Група 2 / Група 4	5,44±0,55 / 5,74±0,40	0,40
Група 3 / Група 4	5,07±0,28 / 5,74±0,40	0,25

Примітка:

* - $P < 0,05$ - достовірна відмінність між групами;

- $P < 0,1$ - відмінність між групами на рівні тенденції

Порівняльний аналіз щодо концентрації ГЦ різних клінічних груп жінок без патології (контроль) та із патологією репродуктивної системи (безплідність) показав, що достовірною є лише відмінність між групами: контроль / всі обстежені жінки ($p = 0,0034$); контроль / жінки з Б та ДДМЗ ($p = 0,0224$); контроль / жінки з Б без ДДМЗ ($p = 0,0029$); контроль / ендокринна Б (всі жінки) ($p = 0,04$); контроль / ендокринна Б та ДДМЗ ($p = 0,029$); контроль / маткова безплідність (МБ) (всі жінки) ($p = 0,0002$); контроль / МБ та ДДМЗ (всі жінки) ($p = 0,02$); контроль / МБ без ДДМЗ (всі жінки) ($p = 0,0003$); ТПБ (всі жінки) / МБ (всі жінки) / ($p = 0,0007$); ендометріоз (всі жінки) / МБ (всі жінки) – ($p = 0,004$). В групі маткової безплідності та ДДМЗ і без патології МЗ відмічали відмінність на рівні тенденції ($p = 0,055$).

Відмінність на рівні тенденції спостерігалася також при порівнянні контрольної групи з ТПБ (всі жінки) з ЕБ ($p = 0,09$) та ТПБ з МБ ($p = 0,08$). Суттєві коефіцієнти рангової кореляції Спірмена між концентрацією ГЦ та ФК у плазмі крові (табл. 7.4) обстежених жінок виявилася у всіх жінок з Б ($p = 0,01$) з Б та ДДМЗ ($P = 0,0002$); з ЕБ ($p = 0,02$); з ЕБ та ДДМЗ ($p = 0,03$).

Таблиця 7.4.

Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r_s) між концентрацією гомоцистеїна (ГЦ) та фолієвої кислоти (ФК) у плазмі крові жінок без патології (контроль) та із патологією репродуктивної системи (безплідність, ДДМЗ)

	Клінічна група	Коефіцієнт кореляції (r_s)	p
1	Група 1	-0,18	0,50
2	Підгрупа 1 “а”	-0,52	0,15
3	Підгрупа 1 “б”	0,36	0,43
4	Група 2	-0,69	0,02*
5	Підгрупа 2 “а”	-0,76	0,03*
6	Підгрупа 2 “б”	-	-
7	Група 3	-0,11	0,73
8	Підгрупа 3 “а”	-0,60	0,21
9	Підгрупа 3 “б”	0,14	0,79
10	Група 4	0,015	0,96
11	Підгрупа 4 “а”	-0,24	0,57
12	Підгрупа 4 “б”	0,14	0,74
13	Всі жінки підгруп “а” та “б”	-0,34	0,01*
14	Всі жінки підгруп “а”	-0,62	0,0002*
15	Всі жінки підгруп “б”	0,04	0,83
16	Всі жінки	-0,31	0,01*
17	Група 5 (контрольна)	0,31	0,54

Примітка:

* - суттєві коефіцієнти кореляції

Ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (таблиця 7.4) між концентрацією ГЦ в плазмі крові жінок без та з патологією репродуктивної системи в суттєвому рівні виявлено лише у жінок без ДДМЗ ($p = 0,04$), а між концентрацією ФК - лише в групі жінок з ендометріозом ($p = 0,0015$).

Оцінка діагностичної значимості метаболічних маркерів (фолієвої кислоти та гомоцистеїну) в розвитку доброякісних дисплазій молочних залоз у жінок з безплідністю має неоднозначний характер та неспецифічні зміни з субнормальним (маргінальним) рівнями фолієвої кислоти (в межах від 4 до 6 мкг/л) у всіх обстежених жінок, з найнижчим рівнем у групах жінок із ендокринною безплідністю ($4,89 \pm 0,58$ мкг/л) та ендометріозом ($4,89 \pm 0,58$ мкг/л) на тлі гіпергомоцистеїнемії у жінок з доброякісними дисплазіями молочних залоз при ендокринній безплідності (9,09 %) та лейоміомі матки (10 %). Ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s) між концентрацією гомоцистеїну виявляється лише у жінок без патології молочних залоз ($r_s = 0,38$, $p = 0,04$), а між концентрацією фолієвої кислоти – у жінок з ендометріозом ($r_s = -0,78$, $p = 0,0015$).

Виявлена кореляційна залежність між концентраціями ФК і ГЦ та віковими чинниками, видом безплідності, а також видом патології молочних залоз може слугувати неспецифічними маркерними показниками патології репродуктивної системи та визначає необхідність корекції фолатного обміну у жінок з безплідністю на всіх етапах реабілітації репродуктивної функції з урахуванням основної гінекологічної патології та стану молочних залоз (виду ДДМЗ).

РОЗДІЛ 8

ГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДОБРОЯКІСНИХ ДИСПЛАЗІЙ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ У ЖІНОК З ПЕРВИННОЮ ТА ВТОРИННОЮ БЕЗПЛІДНІСТЮ

Сучасна молекулярна медицина завдяки аналізу генів спадкової схильності створила сприятливі умови для розвитку індивідуалізованого підходу у профілактиці та лікуванні багатьох захворювань і більшість існуючих на сьогодні досліджень в репродуктивній медицині присвячені саме пошуку інформативних генетичних маркерів [40, 41, 212, 274, 386]. Прогнозування стану МЗ при лікуванні I та II безплідності та заходи по реабілітації функції МЗ також вимагають дослідження генетичних особливостей пацієнток.

Значення тиреоїдних гормонів як чинника ризику розвитку патології МЗ визнається багатьма дослідниками. В низці епідеміологічних досліджень у пацієнток з безплідністю та мастопатією доказана висока частота патології ЩЗ, більша ніж в популяції (50% і більше), [134, 135]. У механізмах як підвищення, так і зниження функції ЩЗ деякі автори розглядають аутоімунний компонент та пов'язують його розвиток з генетичними особливостями жінок за поліморфним варіантом гена IFN γ (+874T/A) [336,340,385,411]. Повідомлення P.L.Rekha та співавторів [4] вказує на існування імуногенетичної регуляції функції ЩЗ та на прямий і опосередкований вплив гена IFN- γ (rs2430561) на стан репродуктивної системи завдяки механізмам нейрогуморальної взаємодії.

На початку минулого десятиріччя інтенсивно вивчався взаємозв'язок між станом ЩЗ та молочної залози, повідомлялося про збільшення розмірів ЩЗ та зміни її функціонального стану як при доброякісних, так і злоякісних утвореннях молочної залози [352, 404]. В той самий період було розпочато вивчення поліморфізму гена ESR2; функцію цього гену і на сьогодні вважають мало вивченою [334], але вважають, що регуляторні процеси за рахунок метилування промоторної частини гену ESR2 задіяні в процесі злоякісної трансформації молочної залози.

зи [363]. А загалом, ген ESR2 чинить регуляторний вплив на гормональний статус та обмін ліпідів у жінок у різні вікові періоди [334].

Активуючі та інактивуючі мутації в гені FSHr пов'язані з функціональним станом яєчників та оваріальним резервом, а також порушеннями репродуктивної функції внаслідок аменореї, синдрому полікістозних яєчників та їх передчасного виснаження. В клінічному аспекті найбільш вивченими є поліморфізми Ala307Thr (rs6165) та Ser680Asn (rs6166) в 10 екзоні гена, які знаходяться в нерівноважному зчепленні між собою, їх оцінюють для прогнозування реакції рецептора при стимуляції ФСГ [301]. Але в той же час, незважаючи на практичні результати цих досліджень, та регулюючий вплив ФСГ на стан молочної залози, досі не дана оцінка зв'язку між поліморфними варіантами гена FSHr та ризиком розвитку мастопатії.

Прогнозування стану молочної залози (МЗ) при лікуванні первинної та вторинної безплідності та заходи по реабілітації функції МЗ вимагають дослідження генетичних особливостей пацієнток. Зважаючи на важливість гормональної регуляції стану МЗ нами були обрані гени-кандидати, які, за літературними джерелами, прямо і опосередковано впливають на функціональний стан МЗ та, за даними окремих авторів, асоційовані із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій.

В науковій літературі багато уваги приділено ролі генетичних мутацій в розвитку раку молочних залоз [211,274], але практично відсутні дані про генетичні чинники ризику розвитку мастопатії у жінок з безплідністю. Саме недостатня кількість досліджень в цьому напрямку визначила мету роботи: виявлення асоціації поліморфізму генів IFN- γ (+874TA), FSHr (Ala307Thr, Ser680Asn) та ESR2 (G1082A) з розвитком мастопатії у жінок з безплідністю.

Отримані переконливі результати щодо впливу гена інтерферону на рівень продукції тиреоїдних гормонів, тому з'явилась можливість генетичного тестування у прогнозуванні функції ЩЗ. Прогнозування стану функції ЩЗ у жінок з безплідністю є важливим, оскільки у таких пацієнток часто розвиваються ДДМЗ.

До проведення аналізу впливу визначених генетичних чинників нами було залучено 87 жінок репродуктивного віку з I та II безплідністю. Родовід 87 жінок був проаналізованим шляхом анкетування на випадки онкологічних захворювань (у тому числі раку МЗ, раку яєчників) у родичів першого та другого ступеня спорідненості. У п'яти (5,74%) обстежених пацієнток було виявлено обтяжену спадковість. Пацієнтки з обтяженою спадковістю були обстежені на наявність 3 мажорних мутацій в генах BRCA1 та BRCA2, у однієї із п'яти пацієнток була виявлена мутація 5382insC в гені BRCA1 в гетерозиготному стані.

Нами вперше в Україні було розпочато тестування мутації G1082A в гені ESR2 як чинника ризику мастопатії при різних формах безплідності. Але вказана мутація була виявлена в гетерозиготному стані лише у 1 із 28 пацієнток (3,5%), тому подальший аналіз мутації G1082A в гені ESR2 було припинено.

Виявлені частоти генотипів за генами FSHr та IFN- γ у 87 обстежених жінок показали доцільність їх використання у статистичному аналізі відповідно до існуючих вимог, де вважається, що поширеність генотипу, який розглядається як маркер, не повинна бути менша за 10%, а у випадку 20% передбачається успішний пошук інформативного маркеру.

87 обстежених жінок було розділено на дві групи. 45 жінок з первинною безплідністю склали групу 1, а до групи 2 увійшло 42 жінки із вторинною безплідністю.

Таблиця 8.1.

Розподіл генотипів за поліморфними варіантами генів *FSHr*(Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN-γ* (+T874A) у обстежених пацієнток

Ген / поліморфний варіант	Генотип	Група 1 (n=45)		Група 2 (n=42)	
		n	%	n	%
<i>FSHr</i> (Ala307Thr)	307Ala/Ala	14	31.11%	8	19.05%
	307Ala/Thr	19	42.22%	22	52.38%
	307Thr/Thr	12	26.67%	12	28.57%
<i>FSHr</i> (Ser680Asn)	680Ser/Ser	14	31.11%	8	19.05%
	680Ser/Asn	19	42.22%	22	52.38%
	680Asn/Asn	12	26.67%	12	28.57%
<i>IFN-γ</i> (+T874A)	+874 AA	11	24.44%	16	38.10%
	+874 TA	28	62.22%	15	35.71%
	+874 TT	6	13.33%	11	26.19%

У жінок обох груп було проведено порівняльний аналіз розповсюдження частот генотипів за генами *FSHr* та *IFN-γ* (табл.8.1). Частота розповсюдження представлених генотипів за геном *FSHr* значуще не розрізнялася в групах порівняння, хоча спостерігалася тенденція до зростання розповсюдження у пацієнток Групи 1 генотипів 307Ala/Ala та 680Ser/Ser, які склали 31,11%, на відміну від пацієнток Групи 2, у яких їх було виявлено з частотою 19,05%. А частота розповсюдження гетерозиготних генотипів 307Ala/Thr та 680Ser/Asn, навпаки, була підвищена у пацієнток Групи 2 порівняно з Групою 1, відповідно – 52,38% та 42,22% . Отримані частоти розповсюдження генотипів за двома представленими локусами гена *FSHr* вказують на зчеплений характер успадкування цих поліморфних варіантів гену.

У жінок Групи 1 (табл.8.1) частота розповсюдження генотипу +874ТАза геном IFN- γ була значуще підвищеною порівняно з Групою 2, відповідно – 62,22% проти 35,71%. Отже, цей генотип збільшує ризик первинної безплідності майже у 3 рази ($\chi^2=5,09$, $p=0,024$, OR = 2,96 95%CI (1,24-7,10)). Тобто, патогенетичне значення виявленої достовірної відмінності є свідченням того, що у механізмах формування первинної безплідності у обстежених нами жінок переважають імуногенетичні порушення. Окрім того, за літературними даними, представлені поліморфні варіанти гену IFN- γ впливають на стан щитоподібної залози та яєчників, прямо та опосередковано, сприяючи виникненню кистозних утворень яєчників. Таким чином, представлені дані щодо генів FSHr та IFN- γ вказують на необхідність їх аналізу не лише відносно репродуктивної функції, але й з урахуванням стану МЗ у пацієнток з різними формами безплідності.

У наступних таблицях 8.2 та 8.3 представлено розповсюдження генотипів у пацієнток Групи 1 та Групи 2 з урахуванням наявної або відсутньої ДДМЗ. Серед пацієнток Групи 1 мастопатія була діагностована у 29 (64,55%) жінок, а в Групі 2 – у 16 (38,10%) жінок. Частота виявлення ДДМЗ значуще переважала у Групі 1 порівняно з Групою 2 ($\chi^2=6,04$, $p=0,018$, OR= 2,95 95%CI (1,24-7,04)).

Таблиця 8.2.

Розподіл генотипів за поліморфними варіантами генів *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN-γ* (+T874A) у пацієнток Групи 1 залежно від ДДМЗ

Ген / поліморфний варіант	генотип	Група 1 з ДДМЗ (n=29)		Група 1 без ДДМЗ (n=16)	
		n	%	n	%
<i>FSHr</i> (Ala307Thr)	307Ala/Ala	11	37.93%	3	18.75%
	307Ala/Thr	13	44.83%	6	37.50%
	307Thr/Thr	5	17.24%	7	43.75%
<i>FSHr</i> (Ser680Asn)	680Ser/Ser	11	37.93%	3	18.75%
	680Ser/Asn	13	44.83%	6	37.50%
	680Asn/Asn	5	17.24%	7	43.75%
<i>IFN-γ</i> (+T874A)	+874 AA	7	24.14%	4	25.00%
	+874 TA	17	58.62%	11	68.75%
	+874 TT	5	17.24%	1	6,25%

У пацієнток Групи 1 нами не було виявлено значущих відмінностей у розповсюдженні генотипів за поліморфними варіантами генів *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN-γ* (+T874A) залежно від ДДМЗ (табл.8.2). У жінок Групи 1 з ДДМЗ спостерігалася лише тенденція до зростання частоти розповсюдження генотипів 307Ala/Ala та 680Ser/Ser, і виявлено недостовірне зниження частоти розповсюдження –307Thr/Thr та 680Asn/Asn.

На противагу цьому, у Групі 2 серед жінок з ДДМЗ (табл.8.3), нами було встановлено значуще підвищення частоти генотипу 307Ala/Ala за геном *FSHr* порівняно з жінками Групи 2 без ДДМЗ (37,50% та 7,69%, відповідно). Тобто, генотип 307Ala/Ala асоційований у нашому дослідженні із зростанням ризику розвитку мастопатії при вторинній безплідності більше ніж у 7 разів ($\chi^2=3,94$, $p=0,047$ OR= 7,20 95%CI (1,24-41,94)).

Частота розповсюдження генотипу 307Thr/Thr була, навпаки, значуще зниженою у жінок Групи 2 з ДДМЗ на відміну від жінок цієї групи без ДДМЗ (6,25 та 43,21%, відповідно). Для генотипу 307Thr/Thr нами було визначено асоціацію із зниженням ризику розвитку ДДМЗ при вторинній безплідності ($\chi^2=4,67$, $p=0,031$ OR= 0,09 95%CI (0,01-0,80)). Такі самі статистичні показники нами було вираховано і для генотипів 680Ser/Ser та 680Asn/Asn, оскільки для них є характерним зчеплене успадкування, і нами було відповідно для цих генотипів з'ясовано як зростання, так і зниження ризику розвитку ДДМЗ при вторинній безплідності.

Таблиця 8.3.

Розподіл генотипів за поліморфними варіантами генів FSHr (Ala307Thr, Ser680Asn) та IFN- γ (+T874A) у пацієнток Групи 2 залежно від ДДМЗ

Ген / поліморфний варіант	генотип	Група 2 з ДДМЗ (n=16)		Група 2 без ДДМЗ (n=26)	
		n	%	n	%
FSHr (Ala307Thr)	307Ala/Ala	6	37.50%	2	7.69%
	307Ala/Thr	9	56.25%	13	50.00%
	307Thr/Thr	1	6.25%	11	42,31%
FSHr (Ser680Asn)	680Ser/Ser	6	37.50%	2	7.69%
	680Ser/Asn	9	56.25%	13	50.00%
	680Asn/Asn	1	6.25%	11	42,31%
IFN- γ (+T874A)	+874 AA	7	43.75%	9	34.62%
	+874 TA	4	25.00%	11	42.31%
	+874 TT	5	31.25%	6	23.07%

При дослідженні асоціації вказаних поліморфних варіантів гена FSHr із ризиком розвитку мастопатії у загальній групі пацієнток із 87 осіб було виявлено наступні особливості. У пацієнток з ДДМЗ частота

розповсюдження генотипу 307Ala/Ala складала 37,77% (17 із 45 жінок) та була значуще підвищена ($\chi^2=7,7$, $p=0,006$ OR= 4,49 95%CI (1,24-41,94)) порівняно з пацієнтками без ДДМЗ, у яких вона була 11,90% (5 із 42 жінок). А для генотипу 307Thr/Thr в загальній групі нами було також визначено асоціацію із зниженням ризику розвитку ДДМЗ ($\chi^2=9,48$, $p=0,003$ OR= 0,21 95%CI (0,07-0,59)), оскільки у пацієток з ДДМЗ частота розповсюдження цього генотипу була лише 13,33% (6 із 45 жінок), а у пацієток без ДДМЗ - 42,85% (18 із 42 пацієток). Враховуючи зчеплений характер успадкування, аналогічні особливості нами були визначені і для 680Ser/Ser та 680Asn/Asn.

Досліджена асоціація має велике практичне значення, оскільки за результатами попереднього генотипування у жінок з різними формами безплідності можна прогнозувати розвиток мастопатії та призначити профілактичні заходи до появи перших клінічних ознак. На сьогодні невідомо як відбувається реалізація виявленого поліморфізму генів на стан молочної залози, але відповідно до окремих літературних джерел, це наслідок впливу підвищеного рівня ФСГ та/або його надмірної продукції при зниженні чутливості клітин МЗ, оскільки мутація зачіпає стан клітинного рецептора. Варто зазначити, що представлені результати щодо асоціації ризику ДДМЗ у жінок безпліддям із певними поліморфними варіантами гена FSHr нами було отримано вперше. Ми вважаємо, що подібні дослідження треба продовжувати, адже ФСГ здійснює в організмі регуляцію продукції естрогенів у жінок.

При порівняльному аналізі частоти розповсюдження поліморфних варіантів гена IFN- γ серед жінок з різними формами безплідності залежно від наявної або відсутньої ДДМЗ (табл.8.2 та 8.3), жодних значущих відмінностей виявлено не було. У пацієток Групи 1 з ДДМЗ спостерігалася тенденція до підвищення частоти розповсюдження генотипу +874TT за геном IFN- γ порівняно з його розповсюдженням у пацієток цієї групи без МП (17,24% та 6,25%, відповідно). Вказаний генотип був недостовірно підвищеним і у пацієток Групи 2 з ДДМЗ на відміну від пацієток без ДДМЗ (34,62% та 23,07%, відповідно). При порівнянні жінок Групи

1 без МП виявили недостовірне зниження частоти генотипу+874ТТ (1 із 16 пацієнток) на відміну від жінок Групи 2 без ДДМЗ (6 із 26 пацієнток).

Нами також було порівняно генотипи пацієнток обох груп за геном IFN- γ при наявній ДДМЗ (табл. 8.2 та 8.3). У пацієнток Групи 1 з ДДМЗ була достовірно підвищена частота розповсюдження ($\chi^2=4,68, p=0,031$ OR= 4,25 95%CI (1,10-16,42)) генотипу +874ТА (58,62%) на відміну від пацієнток Групи 2 з ДДМЗ (25%). Тобто, генотип +874ТА асоційований із розвитком І безплідності та ДДМЗ при первинній безплідності. Генотип +874ТТ описаний як гіперпродукуючий та асоційований із зростанням ризику аутоімунного тиреоїдиту, а генотип +874АА - як низькопродукуючий та асоційований із хворобою Грейвса. В цьому напрямку, безумовно, необхідні подальші роботи щодо вивчення механізмів імунорегулюючого впливу ІЦЗ на функціональний стан МЗ.

Особливої уваги заслуговував аналіз комбінації генотипів досліджених генів. При порівнянні пацієнток Групи 1 та Групи 2 передбачали, що може бути виявлено 27 комбінацій генотипів за проаналізованими генами, але було виявлено лише дев'ять комбінацій, з яких чотири варіанти комбінацій генотипів мали достовірний вплив на розвиток І чи ІІ безплідності (Рис. 8.1).

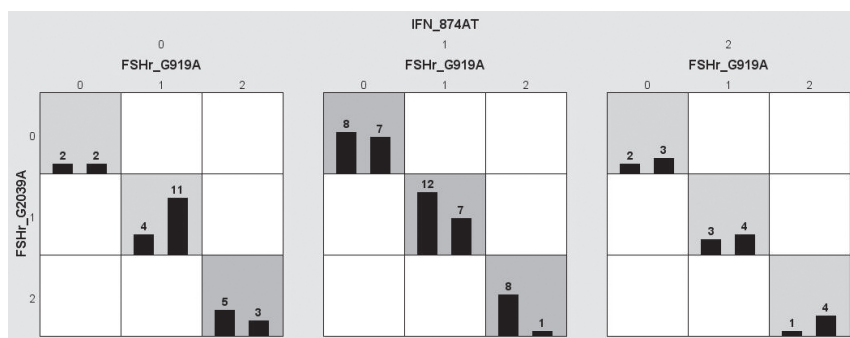


Рисунок 8.1 Дендрограма міжгенної взаємодії у прогнозуванні ризику розвитку безплідності

В таблиці 8.4 представлено комбінації генотипів за генами FSHr (Ala307Thr, Ser680Asn) та IFN- γ (+T874A), які модифікували для пацієнток ризик розвитку протягом життя I або II безплідності. Відповідно до представлених результатів статистичного аналізу, визначені нами комбінації генотипів 307Ala/Ala/+874TA та 307Ala/Ala/680Ser/Ser/+874TA сприяли розвитку I безплідності, тоді як розвитку II безплідності – комбінація генотипів 307Ala/Thr/+874AA та 307Ala/Thr/680Ser/Asn/+874AA.

Таблиця 8.4

Розподіл значущих комбінацій генотипів за поліморфними варіантами генів FSHr (Ala307Thr, Ser680Asn) та IFN- γ (+T874A) у пацієнток з безплідністю

Комбінації генотипів	Група 1		Група 2		Результати статистичного аналізу			
	n	%	n	%	χ^2	OR	p	95%CI
307Ala/Ala/+874TA	8	11,11	1	2,38	5,18	10,50	0,023	1,27-86,9
307Ala/Thr/+874AA	4	8,89	11	26,19	4,56	0,27	0,048	0,08-0,95
307Ala/Ala/680Ser/Ser/+874TA	8	11,11	1	2,38	5,18	10,50	0,023	1,27-86,9
307Ala/Thr/680Ser/Asn/+874AA	4	8,89	11	26,19	4,56	0,27	0,048	0,08-0,95

Аналогічний аналіз нами було проведено для дослідження впливу міжгенної взаємодії на ризик розвитку ДДМЗ у загальній групі обстежених пацієнток. Як видно з рисунку 8.2, з 27 можливих очікуваних комбінацій у ризику розвитку ДДМЗ нами було виявлено лише дев'ять. А проводячи статистичний аналіз, ми з'ясували, що достовірний вплив на ризик ДДМЗ у загальній групі жінок з безплідністю мала лише одна комбінація генотипів за трьома поліморфними варіантами досліджених генів, а саме: 307Thr/Thr/680Asn/Asn/+874TT.

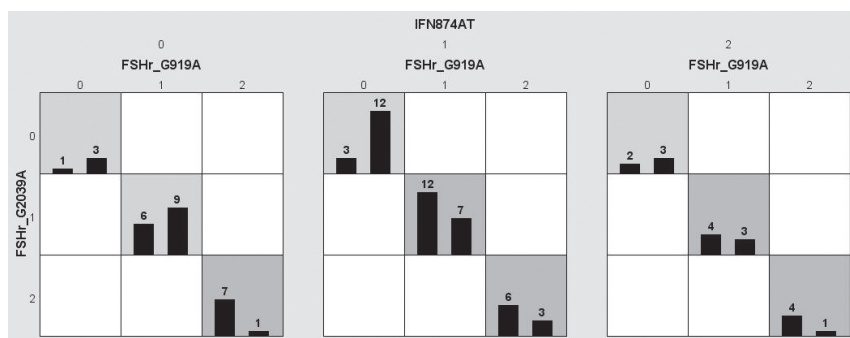


Рисунок 8.2 Дендрограма міжгенної взаємодії у прогнозуванні ризику ДДМЗ
Наявність вказаної комбінації генотипів у жінок з безплідністю зменшувала ризик
ДДМЗ ($\chi^2=5,85, p=0,016$ OR=0,18 95%CI (0,05-0,69))

Таким чином, завдяки проведеному молекулярно-генетичному аналізу у жінок з безплідністю, ми з'ясували необхідність дослідження мажорних мутацій в генах BRCA1 та BRCA2 за наявності обтяженого онкологічною патологією родоvodu та визначили молекулярно-генетичні особливості жінок з різними формами безплідності та ДДМЗ. Встановлено достовірний зв'язок між розвитком первинної безплідності та генотипом +874TA за геном IFN- γ . Розвиток І безплідності за наявності цього генотипу достовірно супроводжувався появою ДДМЗ. У пацієток з генотипом 307Ala/Ala/680Ser/Ser за геном FSHr достовірно частіше виникали ДДМЗ, а у пацієток з генотипом 307Thr/Thr/680Asn/Asn цей ризик був достовірно зниженим. Виявлені генетичні особливості жінок з ДДМЗ, а також відповідне зростання або зниження її ризику було достовірним у жінок в загальній групі та серед жінок з вторинною безплідністю. На ризик ДДМЗ у жінок при первинній безплідності значуще впливав генотип +874TA за геном IFN- γ . Для досліджених генів було визначено комбінації генотипів, які визначали зниження або підвищення індивідуального ризику первинної безплідності та ДДМЗ. Первинна безплідність у обстежених жінок характеризувалася наявністю комбінацій генотипів 307Ala/Ala/+874TA та 307Ala/Ala/680Ser/Ser/+874TA, тоді як вторинна безплідність – комбінацією генотипів 307Ala/Thr/+874AA та 307Ala/

Thr/680Ser/Asn/+874AA. У загальній групі обстежених жінок без ДДМЗ була достовірно зменшена частка жінок з комбінацією генотипів 307Thr/Thr/680Asn/Asn/+874TT. Виявлені молекулярно-генетичні особливості жінок показали можливість прогнозування первинної безплідності, а також ДДМЗ у жінок з різними формами безплідності. Нами встановлена доцільність застосування результатів генетичного тестування досліджених поліморфних варіантів генів IFN- γ та FSHr в якості прогностичних клінічних маркерів для виділення осіб групи ризику та розробки для них індивідуальних профілактичних заходів.

РОЗДІЛ 9.

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДНОСТІ З УРАХУВАННЯМ СТАНУ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ, ОБГРУНТУВАННЯ ДІАГНОСТИЧНОГО СКРИНІНГУ ТА ПРОФІЛАКТИКИ МАМОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

9.1. Обґрунтування системи лікувально-профілактичних заходів у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз

Враховуючи високу частоту доброякісної патології МЗ у жінок з безплідністю, що обумовлена впливом багаточинних чинників, які викликають гормональну дисфункцію та спричиняють розвиток єдиних патогенетичних проліферативних процесів в органах-мішенях репродуктивної системи, необхідність застосування медикаментозного арсеналу, який використовується для досягнення вагітності, змушує ставитися до терапії безплідності з обережністю. Тому пріоритетними задачами треба вважати комплексні заходи, які направлені на активну діагностику, лікування генітальної та супутньої патології у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією, що є запорукою запобігання захворювань молочної залози [21,39,87,183,230,303,397], а розробка та удосконалення схем діагностики та лікування безплідності у жінок з ДДМЗ є надзвичайно актуальною.

В результаті проведеної науково-дослідної роботи були уточнені патогенетичні аспекти розвитку як безплідності, так і доброякісних дисплазій молочних залоз. Показано, що незалежно від виду безплідності та типу мастопатії на тлі хронічного запального процесу органів малого тазу відбувається активація загальної та місцевої резистентності організму з реалізацією імунної відповіді через продукцію цитокінів та факторів росту. Показано, що в механізмах формування первинної безплідності та доброякісних дисплазій МЗ переважають імуногенетичні порушення, зумовлені впливом тиреотропних гормонів та пролактину на тлі зниження гонадотропних і дисбалансу статевих гормонів, а також поліморфізмом генів рецепторів фолікулостимулюючого гормону та інтерферону.

Високий рівень психоемоційного стресу призводить до поглиблення гормонального дисбалансу, а разом з неспецифічними порушеннями обміну фолатів та гомоцистеїну, як ланки метилування, сприяє суттєвим порушенням процесів апоптозу та розвитку патологічної проліферації в органах-мішенях репродуктивної системи (ендометрій, молочна залоза), що в кінцевому результаті призводить до проблем з настанням вагітності та розвитку патології молочних залоз.

Показано, що для жінок з безплідністю та обтяженою на рак спадковістю необхідно досліджувати мажорні мутації в генах BRCA1 та BRCA2 для оцінки ризику онкологічної патології і призначати індивідуальні профілактичні заходи на різних етапах реабілітації репродуктивної функції (включаючи допоміжні репродуктивні технології) з метою запобігання розвитку мамологічної патології [215, 274, 291, 386].

Виходячи із отриманих результатів дослідження та встановленої полісистемності зрушень у жінок з безплідністю, нами був розроблений алгоритм (рис. 9.1) обстеження жінок з безплідністю та ДДМЗ, який базується на принципі формування груп ризику та етапності діагностики різних видів безплідності. Головна особливість та складність формування груп ризику по розвитку захворювань молочних залоз – необхідність комплексного підходу до проблеми з урахуванням стану репродуктивної системи в цілому.

Також запропонований диференційований підхід до поетапної, комплексної терапії безплідності та запобігання мамологічної патології на етапах реабілітації репродуктивної функції застосуванням терапії супроводу мамопротекторної дії, що представлений на рис. 9.2. Враховуючи полісистемність зрушень при ДДМЗ та безплідності, ми вважаємо, що мамопротекторна схема, окрім гормонального лікування, має включати препарати антистресової, антипроліферативної дії, фолієвої кислоти та йоду, для яких характерна багатонаправленість, тобто вплив на всі органи-мішені репродуктивної системи.

Алгоритм обстеження жінок з безплідністю та ДДМЗ

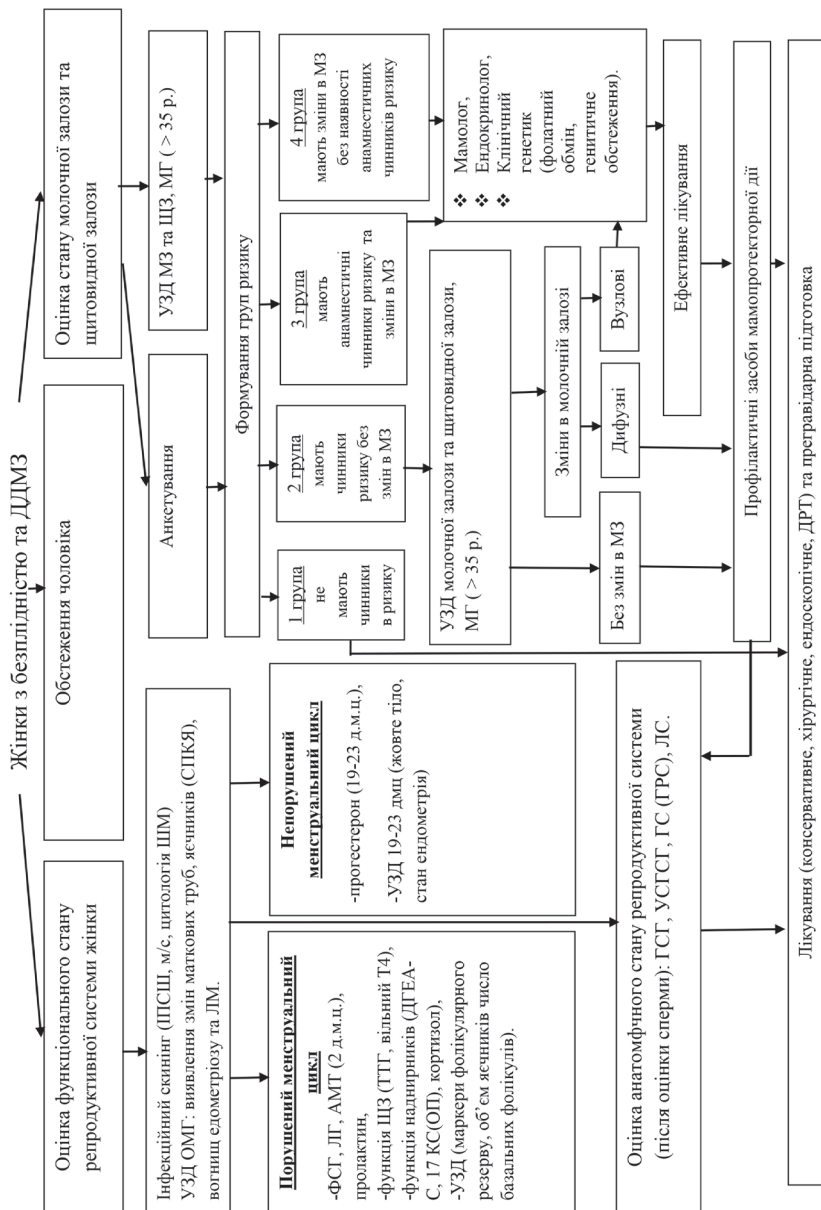


Рисунок 9.1. Алгоритм обстеження жінок з безплідністю та ДДМЗ

Застосування терапії супроводу мамопротекторної дії на етапах реабілітації репродуктивної функції



Рис.9.2. Алгоритм застосування терапії супроводу мамопротекторної дії на етапах реабілітації репродуктивної функції у жінок з безплідністю та ДДМЗ

В останні роки багато досліджень стосуються фітонутриєнтів - речовин, які виявляють антипроліферативну, антиангіогенну та проапоптотичну дії, серед яких заслуговує на увагу препарат з родини хрестоцвітних, що є актуальним для жінок з безплідністю, обтяжених медикалізацією. Численні дослідження останніх років виявили здатність у деяких речо-

Природа проти раку

МУЛЬТИТАРГЕТНИЙ ПРОДХІД ДО ЛІКУВАННЯ МАСТОПАТІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ¹



ЕПІГАЛІН® БРЕСТ. Склад: 1 капсула містить: активні інгредієнти: 3,3'-динілоліметан – 200 мг, екстракт прутника звичайного (*Vibex arvensis-salsus L.*) – 100 мг, екстракт зеленого чаю – 82 мг (що містить епігалокатехин-3-галлату – 45 мг). Функціональні властивості Epigalin® Брест обумовлені фізіологічною активністю 3,3'-динілоліметану, епігалокатехин-3-галлату, а також комплексом біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутника звичайного (*Vibex arvensis-salsus L.*). Біологічно активні речовини, що входять до складу Epigalin® Брест, впливають на всі механізми проліферації, сприяючи протипроліферативним процесам у молочних залозах та репродуктивних органах жінок. **Рекомендації щодо застосування:** Epigalin® Брест рекомендується як додаткове джерело 3,3'-динілоліметану (дімерна форма нідол-3-карбінолу), епігалокатехин-3-галлату, а також комплексу біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутника звичайного (*Vibex arvensis-salsus L.*) з метою нормалізації функціонального стану молочних залоз та репродуктивних органів жінок при патологічних гіперпластичних процесах в молочних залозах при фіброзно-кістозній мастопатії, цистичній мастопатії, передменструальному синдромі, а також для попередження розвитку гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінок групи ризику. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим (жінкам) по 1-2 капсули на добу під час прийому їжі. Курс застосування визначається лікарем індивідуально, проте зазвичай становить не менше 3-х місяців. **Перед застосуванням рекомендується консультація лікаря.** **Протипоказання:** вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** Солюто Інтернаші ГмбХ, Німеччина, Хайнріх-Верт-Штр. Д-95213, Мюнхен / Biohealth International GmbH, Germany, Heinrich-Weith-Str. 13, D-95213 München; тел.: +49 9251 870 87 20.

Тазалок™ – комбінований гормональний лікарський засіб, у вигляді настоянок суш (1:10) коренів лібаника шестилісткового, свого кореня гітруши кунжирної, свого кореня сенпи, трави підмаренки справляного, трави льону звичайного, каток нагдо. Тазалок™ виявляє селективну антигестрогенну активність, призводить до ритмічного вироблення і нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, сприяє зниженню рівня пролактину та підвищенню рівня прогестерону, усуває дисбаланс між естрадіолом і прогестероном, нормалізує другу фазу менструального циклу, а також чинить антипроліферативну, протизапальну, рекарбовітну, освітлюв та загальнооздоровчу дію. **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності і годування груддю, дитячий вік. РН UA/9489/01/01. **Виробник лікарського засобу:** Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, Germany (Штайнфенд 3, D-77736 Цельс А.Х., Німеччина).

1. Топалов В.А. Мультицільовий підхід к ліченню фіброзно-кістозної мастопатії і профілактика рака молочної залози/Здоров'я жінки №1 (107)/2016, с.70-81

Матеріал призначений лише для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах (індивідуально). Перед призначенням будь-якого препарату, згідно з цим матеріалом, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника для медичного застосування препарату. © 2016 ТОВ «УА „ПРО-ФАРМА“». Всі права захищені. ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО „ПРО-ФАРМА“».

Україна, 63170, м. Київ, вул. Перемоги, 8, оф. 25, тел.: (044) 422-80-70.

PRO PHARMA



В 1,5-2 рази
зростає потреба
у фолієвій кислоті
та йоді під час вагітності
й годуванні груддю¹

*Профілактика дефіциту
йоду та фолієвої кислоти у жінок
в період планування вагітності,
а також в період вагітності
та лактації*

Йодофол йод + фолієва кислота (В₉)

- ❖ Профілактика внутрішньутробних аномалій розвитку нервової системи, кінцівок, серця
- ❖ Профілактика порушення росту і статевого дозрівання у підлітків
- ❖ Стан хронічної втоми, порушення пам'яті
- ❖ Профілактика рецидивів після терапевтичного лікування йод дефіцитного зоба



¹ Grischke E.M. Nutrition during pregnancy – current aspect // MMW. Fortschr. Med. – 2004.

ЙОДОФОЛ. Рекомендації щодо застосування. Рекомендуються в якості дієтичної добавки до раціону харчування з метою профілактики дефіциту фолієвої кислоти і йоду, особливо для жінок, які планують вагітність, в період вагітності та годування груддю, а також збагачення раціону населення, що проживає в регіонах з недостатньою кількістю йоду в навколишньому середовищі. **Особливості застосування.** При плануванні вагітності дієтичну добавку слід вводити до раціону харчування після припинення використання контрацептивів, та, бажано, не пізніше ніж за 4 тижні до початку вагітності. **Застереження щодо застосування.** Перед початком застосування та при одночасному застосуванні з будь-якими лікарськими засобами обов'язкова консультація лікаря. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Виробник:** «НСТ» ПП, Болгарія. **Заявник:** «ВОРЛД МЕДІСІН ПЛМТ» ЛТД, Велика Британія. **Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи** від 10.10.2013 р. №05.03.02-03/91970. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Додаткова інформація за тел.: (044) 495 25 30 • e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua

вин рослинного походження (індол-3-карбінол, епігалокатехін-3-галат) блокувати проліферативну активність клітин, модулюючи сигнальні каскади на білковому і на транскрипційному рівні.

Для ІЗС і його основного *in vivo* метаболіту - DIM остаточно доведена здатність вибірково активувати ізоформу цитохрому Р-450 (CYP1A1). Індол-3-карбінол індукуює апоптоз в пухлинних та пухлиноподібних клітинах через систему Вах-Вс1. Однією з молекулярних мішеней індол-3-карбінолу (ІЗС) є пухлин-супресорний ген BRCA1. Індол-3-карбінол збільшує експресію гена BRCA1 в 2-3 рази і відновлює пухлин-супресивні функції білка BRCA [291,314,359].

У численних експериментальних дослідженнях виявлено, що епігаллокатехін-3-галат (EGCG) володіє сильною антиоксидантною активністю, а також має протизапальну, антиангіогенну, проапоптичну і протипухлинну дію. EGCG є конкурентним інгібітором ферменту ДНК-метилтрансферази, який реактивує «мовчазні» гіперметильовані пухлин-супресорні гени, що відповідають за процеси репарації ДНК і апоптоз в тканинах, у тому числі і в тканинах молочної залози. Отже, з позицій молекулярно-генетичної теорії канцерогенезу, EGCG володіє унікальною здатністю відновлювати загальну стабільність геному шляхом контролю функціональної активності генів, які пригнічують пухлинну прогресію [405, 406, 407].

Оскільки основний шлях стимуляції клітинного росту реалізується через гормонозалежні канали, заслуговує на увагу багатокомпонентний рослинний негормональний препарат «комплекс селективних фітомолекул» (настоянка суміші кореня лабазника шестипелюсткового, свіжого коріння петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонку звичайного, квіток нагідок), який нормалізує гормональний фон жіночого організму, а саме ритмічність секреції і співвідношення гонадотропних гормонів, перебіг другої фази менструального циклу, баланс між естрадіолом та прогестероном за рахунок антиестрогенної та прогестронмодельючої дії. Фітокомпоненти цього препарату володіють анальгезуючими, протизапальними, спазмолітичними, седативними, сечогінними, антипроліферативними та протипухлинни-

ми властивостями [110, 211, 212]. В експериментальних дослідженнях продемонстровано механізм антиестрогенної активності фітокомплексу, що дозволяє говорити про даний препарат як «природний антиестроген» і патогенетично обґрунтувати його призначення жінкам з безплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз [110, 183].

Ми поставили перед собою завдання оцінки протекторної дії на молочну залозу та клінічної ефективності впливу розробленого комплексу фітонутрієнтів, що містить комбінований препарат «селективних фітомолекул» антиестрогенної дії, 200мг індол-3-карбінолу та 45мг епігалокатехин-3-галлату. Цей комплекс використовувався на тлі комплексної етапної комбінованої системи консервативного та хірургічного лікування безплідності на всіх етапах реабілітації репродуктивної функції.

Враховуючи, що головним серед чинників безплідності є тривалий запальний процес, викликаний різними мікробними агентами та, як наслідок, розвиток на його фоні анатомічних і гормональних змін (а саме порушення співвідношення E_2 до П і виникнення абсолютної або відносної гіперестрогенії), своєчасне адекватне лікування запального процесу та нормалізація гормонального фону жінки є патогенетично обґрунтованими в терапії ДДМЗ у жінок з безплідністю [315].

Нами була поставлена мета дослідити ефективність комплексного та поетапного підходу до лікування жінок з безплідністю і ДДМЗ, застосовуючи наступні консервативні засоби: комплексну протизапальну терапію, препарати гормонального та негормонального походження з урахуванням морфо-функціонального стану МЗ і хірургічних втручань (лапароскопія, гістероскопія, лапаротомія). Виходячи з виявлених особливостей розвитку ДДМЗ у жінок з безплідністю з урахуванням вираженості патологічних змін в МЗ, розроблено диференційоване лікування.

На першому етапі жінкам проводили комплексну протизапальну терапію, яка мала стадійність. Спочатку призначали антибактеріальну терапію з урахуванням виявленої мікрофлори та її чутливості до антибактеріальних препаратів. Застосовувались антибіотики, які мали широкий спектр дії (цефалоспорини II та III покоління; фторхінолони), їх вводили

Депантол®

супозиторії вагінальні

Декспантенол 100 мг Хлоргексидин 16 мг
Поліетиленоксидна основа



Депантол® – унікальне поєднання
санації та покращення вагінальної
трофіки

Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.
Депантол, супозиторії вагінальні, розчин для зовнішнього застосування. Протифібробий та антисептичний засіб, що застосовується в гінекології.
Код АТС G01AX. Можливі алергічні реакції, свербіж.
Р.П. НАЦІА/12810301/01 від 13.05.2013, видане МОЗ України. Виробник: «Нінфарм», Росія.
Лікарський засіб має протипоказання. Будь ласка, інформація наміститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місці, що недоступне дітям.



Гексикон®

АНТИСЕПТИК, ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ

*Ефективна дія
відносно різних
збудників кольпіту*

*Збереження
здорової
мікрофлори
під час лікування*

*Можливість
застосування
під час вагітності
та лактації*



Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.
Гексикон, супозиторії вагінальні, розчин для зовнішнього застосування.
Протимікробний та антисептичний засіб, що застосовується в гінекології. Код АТХ G01AX. Можливі алергічні реакції, свербіж.
Р.Л. №UA/1094/01/01 от 13.05.2009, видане МОЗ України. Виробник: «Нісфарм», Росія.
Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Зберігати в місцях, що недоступні дітям.



парентерально протягом 3-5 днів, після чого призначали інші таблетовані антибіотики на 7-10 днів (фторхінолони, макроліди). Антибактеріальну терапію проводили на фоні імунomodуючих та противірусних засобів (пірогенал - 3-4 ін'єкції, циклоферон - 10 ін'єкцій за звичайною схемою), протипротозойних, десенсибілізуючих, протигрибкових, системних ензимних препаратів (серратіопептидаза), полівітамінів (елевіт) та гепатопротекторів (енерлів, есенціалє). В комплекс лікування включили місцеві засоби санації піхви 

Застосування ензимотерапії (серратіопептидаза) в лікуванні пацієнок з ДДМЗ патогенетично обумовлено і особливо перспективно при переважанні фіброзних змін в МЗ, оскільки цей препарат здійснює імунomodуючу і протизапальну дію; підвищує фібрinolітичну активність, покращує реологічні властивості крові і мікроциркуляцію, активізує моноцити-макрофаги; покращує доставку кисню і поживних речовин тканинам, прискорює елімінацію токсичних продуктів метаболізму, зменшує проникливість капілярів, перешкоджаючи утворенню набряків, зменшує синтез цитокіну TGF β (трансформуючого фактора росту β), ріст якого спостерігається при фіброзних процесах в організмі, сприяє зменшенню набряку, внаслідок чого зменшується ступінь вираженості болювого синдрому [318].

Враховуючи особливу роль стресорної складової в механізмі розвитку ДДМЗ у жінок з безплідністю, таким пацієнткам призначали в комплексі лікування заспокійливі засоби (валеріана, гліцисед, адаптол).

Після антибактеріального лікування проводили відновлення нормальної мікрофлори кишківника та піхви із застосуванням загальних (біфіформ, екодію ) та місцевих пробіотиків (лактоваг, вагілак).

На фоні комплексної протизапальної терапії жінкам з безплідністю проводили дообстеження для визначення стану органів малого таза і МЗ (за допомогою УЗД) та прохідності маткових труб (за допомогою МСГ).

На другому етапі при наявності часткової прохідності маткових труб (за умови фертильної спермограми у чоловіка) в подальшому призначалась: розсмоктуюча терапія, санаторно-курортне лікування та, при необхідно-

сті, корекція гормонального гомеостазу (гормональні та негормональні засоби). Розсмоктуюча терапія, санаторно-курортне лікування рекомендовалось не раніше ніж через 1,5-2 місяці після першого етапу лікування.

При недостатності II фази МЦ проводилась корекція гормонального гомеостазу. Її розпочинали із застосування негормональної стимулюючої терапії (фолієва кислота по 0,001 г тричі на добу в I фазу МЦ, вітамін Е по 200 мг на добу та аскорутин по 0,5 г тричі на добу в II фазу МЦ). У разі незначного ефекту від такої терапії призначали гормональне лікування: дідрогестерон, який призначався з 16 по 25 день циклу по 20 мг на добу, для нормалізації НЛФ; дієногест по 2 мг з метою лікування ендометріозу, та агоністи ГнРГ з метою лікування ЛМ та тяжких форм ендометріозу.

На третьому етапі у разі неефективності попереднього консервативного лікування у жінок з частковою прохідністю маткових труб або її повною відсутністю (наявності закритих або відкритих сактосальпінксів, перисальпінгіту), ановуляції та інших порушеннях овуляторного циклу проводилось хірургічне лікування, в залежності від ступеня анатомічних змін. При невираженому спайковому процесі та частковій прохідності маткових труб, ендокринному безплідді проводилась хірургічна лапароскопія, при вираженому спайковому процесі та непрохідності маткових труб - лапаротомія.

Під час хірургічного лікування проводились різні види втручань: роз'єднання злук органів малого таза та черевної порожнини, сальпінго-оваріолізіс, сальпінгостомія, сальпінготомія, сальпінго-сальпінгоанастомоз, неосальпінгостомія, фімбріолізіс та фімбріопластика, біопсія і, за необхідності, діатермокаутерізація яєчників, тубектомія, як підготовка до ДРТ.

Після хірургічного лікування проводився курс реабілітації через 1,5-2 місяці, який включав розсмоктуючу терапію та повторну МСГ для визначення стану маткових труб. При наявності прохідності маткових труб - призначалось санаторно-курортне лікування, в разі непрохідності труб – на четвертому етапі рекомендувалось екстракорпоральне запліднення, сурогатне материнство або усиновлення.



ЛИВАРОЛ®

Перевірена ефективність лікування
вагінального кандидозу:

- ❶ гострий кандидоз
- ❶ рецидивуючий кандидоз
- ❶ кандидоз на фоні запальних хвороб
- ❶ кандидоз на фоні бактеріального вагінозу



Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.
Ливарол, супозиторії вагінальні. Код АТХ: G04AF11, протигрибковий та антипеліоїдний засіб, що застосовується у гінекології.
Можлива побічна дія: подразнення та подразнення слизової оболонки піхви, свербіж піхви, алергічні реакції.
РП, № 1568/01/01 від 18.09.2014 р. видане МОЗ України. Виробник: «Нісфарм», Росія.
Ливарольний засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Зберігати в місцях, недоступних дітям.



Комплекс про- та пребіотиків з вітамінами
для матері та дитини

БРЕВЕЛАК

Bifidobacterium
BREVE

Не має аналогів
на ринку України

 *Bifidobacterium Breve*

20 капсул
твердих

Домінуючі бактерії
в кишківнику людини^{1,4}

Проникають через
плацентарний бар'єр^{1,2,3}

Входять до складу грудного
молока^{1,4}

Під час годування
в перші тижні життя
колонізують кишківник
немовляти^{1,4}



від
1
року

¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4140077>

²<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1908306>

³<http://health-ua.com/stat/pediatrics/innovatsionnye-podhody-k-korektsii-mikrobiomu-u-pediatricheskoj-praktike.html>

⁴<http://bono-essie.ru/blizzard/D061/D063.html>

БРЕВЕЛАК рекомендовано:

- ▶ Під час та після лікування антибіотиками у дітей та дорослих.
- ▶ Під час та після лікування запальних захворювань сечовидільної системи та статевих органів.
- ▶ У схемах лікування хронічних захворювань шкіри та шлунково-кишкового тракту.
- ▶ Для профілактики порушень балансу мікрофлори організму.

БРЕВЕЛАК. Склад. 1 капсула містить: основні речовини: пробіотичні культури – не менше $1,5 \times 10^8$ КУО; вітамін С – 50 мг; фруктоолігосахариди – 39 мг; вітамін В₁ – 0,6 мг; вітамін В₂ – 0,5 мг; допоміжні речовини: крохмаль, картопляний крохмаль (антиагломулює), капсула гіпрометова (наповнювач), титановий діоксид (замушкочувач). **Рекомендації щодо застосування.** Як додаткове джерело пробіотичних лакто- і біфідобактерій, фруктоолігосахаридів та вітамінів з метою регуляції діяльності мікрофлори шлунково-кишкового тракту, поліпшення травлення, підтримки нормального балансу вагінальної мікрофлори. Можливе застосування з метою профілактики інфекції, викликанної *Clostridium difficile*. **Спосіб застосування та рекомендація дозування.** За рекомендацією лікаря. Тривалість курсу споживання визначає лікар індивідуально. Перед застосуванням рекомендується капсулювати лікар. **Особливості щодо застосування.** Для максимальної ефективності інтервал між прийомом дієтної добавки та антибіотиків має становити не менше 3 годин. **Застереження щодо застосування.** Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Дітям до року не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Необхідність викликання в період вагітності та лактації визначається лікарем індивідуально. **Протипоказання.** Індивідуальна непереносимість до складових компонентів. Дієтна добавка. Не є лікарським засобом. **Форма випуску.** Капсули тверді 1810 або 1820 у блистері, у картонній коробі. **Упаковка зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. **Виробник.** АДІФАРМ ЛТД, Болгарія. **Заявник.** УОРІД МЕДИЦИН ЕВРОПА ЕООД, Болгарія. Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем дієти харчування МОЗ України» №89 від 28.12.2016 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

www.worldmedicine.ua



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел: (044) 495 25 30 / e-mail: info@worldmedicine.ua

Для вивчення ефективності розробленого диференційованого лікувального комплексу був проведений аналіз його застосування. Було обстежено 168 жінки з безплідністю та ДДМЗ. Пацієнтки були розподілені на 2 основні групи: 1 група – 120 жінок отримували тільки консервативне лікування; 2 група – 48 жінок, яким проводилось в основному ендокірургічне лікування. В кожній групі жінки були розподілені в залежності від виду лікування ДДМЗ (в залежності від виду мастопатії та чинника безплідності): 1 підгрупа - жінки, які отримували тільки базисну терапію; 2 підгрупа – жінки, які отримували базову терапію, комбінований препарат селективних фітомолекул та 200мг індол-3-карбінолу і 45мг епігалокатихин-3-галлату (3-6 місяців); 3 підгрупа - жінки, які отримували базову терапію та препарат з комплексом селективних фітомолекул антиестрогенної дії (по 30 крапель 3 рази на добу за 30 хвилин перед їжею безперервним курсом 2-3 місяці).

В групу порівняння увійшли 30 жінок з безплідністю та ДДМЗ, які отримували базову терапію, що включала засоби, визначені існуючими нормативними документами для лікування запальних процесів статевих органів та ДДМЗ (наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004). В таблиці 9.1 представлений розподіл обстежених жінок за видами лікування та видами змін в МЗ. З метою систематизації отриманих результатів зміни в МЗ розподіляли на два основні види: дифузні та вузлові форми мастопатії.

Таблиця 9.1
Розподіл обстежених жінок за засобами лікування та видами змін в МЗ, абс. ч. (%)

Групи жінок за видами змін в молочних залозах		n	1 група консервативне лікування (n=120)			2 група хірургічне лікування (n=48)	
			Види лікування			Види лікування	
			1 підгрупа (n=70)	2 підгрупа (n=26)	3 підгрупа (n=24)	1 підгрупа (n=26)	2 підгрупа (n=22)
Дифузні (n=145)	Дифузна кістозна мастопатія	48 (28,6)	16 (33,3)	4 (8,3)	4 (8,3)	2 (4,2)	3 (6,3)
	Фіброаденоз	33 (19,6)	18 (54,5)	9 (27,3)	5 (15,2)	7 (21,2)	2 (6,1)
	Фібросклероз	65 (38,7)	30 (46,2)	6 (9,2)	3 (4,6)	9 (13,8)	3 (4,6)
Вузлові (n=23)	Фіброаденома	6 (3,6)	3 (50,0)	-	1 (16,7)	2(33,3)	-
	Кіста МЗ	17 (10,1)	6 (35,3)	3 (17,6)	2 (11,8)	4 (23,5)	1 (5,9)
Всього		168 (100)	70 (41,7)	26 (15,5)	24 (14,3)	26 (15,5)	22 (13,1)

9.2. Оцінка ефективності лікування жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз

Клінічні прояви ДДМЗ визначали через 1, 3, 6 місяців. При дифузних формах мастопатії була застосована наступна градація ефективності проведеного лікування:

- виражений ефект – повне зникнення патологічного процесу при контрольному УЗД та відсутність скарг;
- позитивна динаміка – збереження патологічного процесу, але значне покращення при контрольному УЗД та відсутність скарг;
- стабілізація процесу – відсутність позитивної динаміки або незначна динаміка при контрольному УЗД та зменшення інтенсивності больового синдрому [188].

В таблиці 9.2 представлена частота та рівень больових відчуттів в МЗ у жінок в динаміці консервативного лікування.

Таблиця 9.2

Частота та рівень больових відчуттів в МЗ у жінок в динаміці мамопротекторної терапії, які отримували консервативне лікування, абс.ч. (%)

Підгрупа жінок	Термін дослідження	Частота та ступінь вираженості болю в МЗ			
		Слабка менше 3 балів	Помірна від 3 до 5 балів	Інтенсивна більше 5 балів	Немає
1 (n=70)	До лікування	24 (34,3)	13 (18,6)	1 (1,4)	32 (45,7)
	Через 1 міс.	27 (38,5)	6 (8,6)	-	37 (51,4)
	Через 3 міс.	17 (23,6)*	3 (4,2)*	-	50 (71,4)*
2 (n=26)	До лікування	8 (30,8)	4 (15,4)	6 (23,1)	8 (30,8)
	Через 1 міс.	4 (10,4)	5 (19,2)	-	17 (65,4)
	Через 3 міс.	3 (11,5)	-	-	23 (88,4)*
3 (n=24)	До лікування	3 (12,5)	3 (12,5)	12 (50,0)	6 (25,0)
	Через 1 міс.	4 (16,7)	8 (33,3)	-	12 (50,0)
	Через 3 міс.	2 (8,3)	1 (4,2)*	-	21 (87,5)*

Примітка:

* - достовірність різниці відносно результатів обстеження до лікування ($p < 0,05$).

В таблиці 9.3 представлена частота та рівень больових відчуттів в МЗ у жінок в динаміці до та після мікрохірургічного лікування.

В результаті проведених досліджень підтверджена висока ефективність базисної та мамопротекторної терапії в лікуванні мастопатії у жінок з безплідністю та ДДМЗ. Так, у жінок з масталгією вже через місяць після застосування основного лікувального комплексу перебіг набув легкого характеру у жінок в обох групах. На тлі проведеного негормонального лікування у жінок 1 та 2 груп (в 1 та 2 підгрупах) виявлено значне покращення морфо-функціонального стану МЗ і значний регрес суб'єктивних скарг.

Таблиця 9.3.

Частота та рівень больових відчуттів в МЗ у жінок в динаміці терапії до та після хірургічного лікування, абс.ч.(%)

Підгрупа жінок	Термін дослідження	Частота та ступінь вираженості болю в МЗ			
		Слабка менше 3 балів	Помірна від 3 до 5 балів	Інтенсивна більше 5 балів	Немає
1 (n=26)	До лікування	6 (34,6)	5 (19,2)	-	12 (46,1)
	Через 1 міс.	9 (34,6)	3 (11,5)	-	14 (53,8)
	Через 3 міс.	4 (15,4)	-	-	22 (83,4)*
2 (n=22)	До лікування	4 (18,2)	4 (18,2)	8 (36,4)	6 (27,3)
	Через 1 міс.	3 (13,6)	7 (31,8)	-	12 (54,6)
	Через 3 міс.	2 (8,6)	-	-	20 (91,4)*

Примітка:

*- достовірність різниці відносно результатів обстеження до лікування ($p < 0,05$).

Результати запропонованих принципів та методів лікування забезпечують покращення клінічних та сонографічних показників до 88,4 % проти 71,4% у жінок з ДДМЗ та безплідністю, які отримували тільки консервативне лікування та до 91,4 % проти 83,4 % у жінок з ДДМЗ , які отримували хірургічне лікування з мамопротекторною терапією, порівняно з жінками, які отримували тільки базову терапію.

Позитивна сонографічна динаміка стану МЗ на тлі проведеної терапії спостерігалась в обох групах. При цьому враховувались 2 основних ульт-

тразвукових показника: зменшення середнього діаметру великих кіст (5-10 мм і більше) і зменшення загальної кількості дрібних кіст (до 5 мм). До кінця лікування кількість дрібних кіст зменшилась у всіх жінок. Середній діаметр великих кіст у хворих 1 групи, які отримували тільки консервативне лікування, зменшився у трьох підгрупах, але більш статистично значимо в 3 підгрупі жінок, які отримували мастодинон, що свідчить про високу клінічну ефективність комплексної негормональної терапії в лікуванні дифузних форм мастопатії. На рис. 9.4 представлена динамка середнього діаметра великих кіст у хворих 1 групи через 3 та 6 місяців.

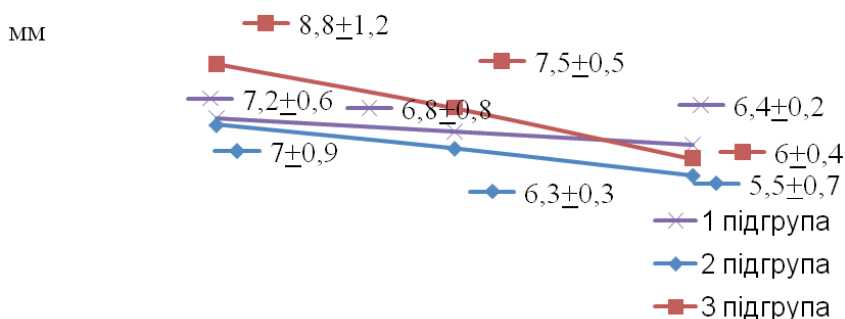


рис. 9.4. Динаміка середнього діаметра великих кіст у жінок 1 групи.

На рисунку 9.4 представлена динаміка середнього діаметра великих кіст у жінок, яким проведено мікрохірургічне лікування. У всіх пацієнток відмічено зменшення середнього діаметра кіст після отриманої терапії ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що тільки усунення запальних та анатомічних в органах малого таза вже має лікувальний ефект у жінок з ДЗМЗ.

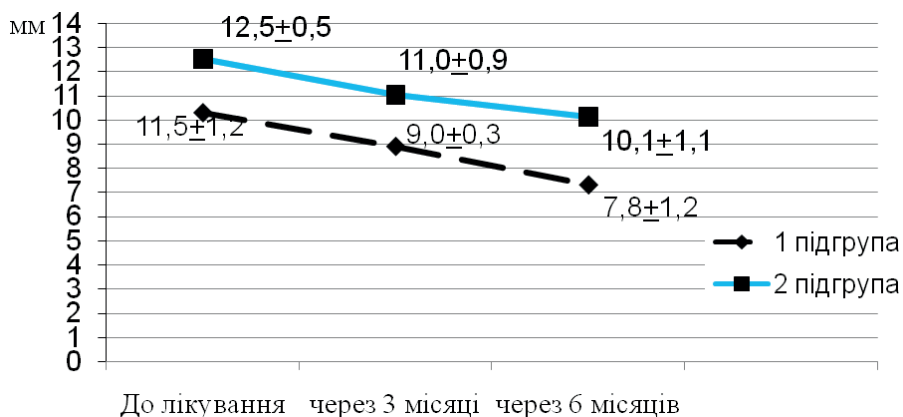


Рис. 9.5. Динаміка середнього діаметра великих кіст у хворих 2 групи.

При аналізі динаміки вмісту гормонів в сироватці крові виявились позитивні тенденції в усіх групах обстежених жінок. В таблиці 9.4 приведені узагальнені дані рівнів статевих, гонадотропних гормонів та Прл у жінок з безплідністю (за групами) та ДДМЗ до та після лікування через 3 та 6 місяців. В таблиці 9.5 приведені дані базальної термометрії до та після лікування.

Проведення протизапальної терапії у хворих з безплідністю сприяло покращенню гемодинаміки органів малого тазу і, як наслідок, покращенню функції яєчників, що проявлялось нормалізацією фолікулогенезу: підвищення рівня прогестерону у II фазі циклу та зменшенню співвідношення естрадіол/прогестерон. Більшість хворих другої групи перенесли хірургічну лапароскопію. Гормональні обстеження показали, що через 3 місяці після операції спостерігалось підвищення рівня прогестерону, а через 6 місяців суттєве підвищення рівня естрадіолу (на 14 день м.ц.) та прогестерону (на 21 день м.ц.), зниження тестостерону до нормального рівня та нормалізація рівня пролактину. Співвідношення ЛГ/ФСГ на 7 день м.ц. через 3 місяці після операції знизилосся до 1.34 і залишалось таким протягом всього періоду обстеження, однак не досягло норми.

Таблиця 9.4

Концентрація статевих, гонадотропних гормонів, пролактину, ТТГ в крові у жінок з безплідністю та ДДЗМ до та після лікування

Група жінок	К-ть обст	День МЦ	Значення показника концентрації гормону								
			Е ₂ , нмоль/л	Прог, нмоль/л	Тестост., нмоль/л	ФСГ, МО/л	ЛГ, МО/л	ЛГ/ФСГ	ПРЛ, Нг/мл	Е ₂ /Прог.	ТТГ, мМО/л
1 до лікування	45	7	0,23±0,02*	1,9±0,2	2,5±0,3	12,3 ± 0,8	14,7 ± 2,4	1,2±0,3	14,7 ± 2,4	0,018±0,005	1,27 ± 0,3
		21	0,33±0,02	21,5±1,5*							
1 після лікування	27	7	0,30±0,02*	1,8±0,2	2,7±0,3	14,1 ± 0,8	12,1 ± 1,2	0,85±0,2	12,3 ± 2,1	0,16±0,4	1,31 ± 0,4
		21	0,41±0,03	30,1±0,3*						0,013±0,004	0,4
2 до лікування	25	7	0,2±0,04*	2,2±0,06	5,3±0,41	10,7 ± 0,8*	25,5 ± 2,8*	2,66±0,81	18,7 ± 2,8*	(0,09±0,03)*	2,09 ± 1,4
		21	0,38±0,05	5,1±1,1*						0,074±0,02	
2 після лікування	17	7	0,31±0,02	3,1±0,3	2,9±0,8	12,1 ± 3,8	14,9 ± 0,7	1,23±0,59	15,6 ± 0,5*	(0,1±0,03)*	1,8 ± 1,4
		21	0,41±0,03	1,9±0,6*						0,21±0,07	
3 до лікування	25	7	0,75±0,024*	0,8±0,06*	3,0±0,53	11,5 ± 0,6*	9,8 ± 2,3	0,85±0,09	23,5 ± 1,2*	(0,067±0,018)*	2,32 ± 0,3
		21	0,82±0,09*	12,1±1,1*							
3 після лікування	25	7	0,42±0,03	1,3±0,03	2,5±0,2	13,1 ± 0,5	12,7 ± 1,3	0,93±0,3	15,3 ± 3,1	(0,32±0,09)*	2,78 ± 0,4
		21	0,61±0,04	29,3±1,1*						0,02±0,005	0,4
4 до лікування	17	7	0,61±0,02	3,1±0,3	2,9±0,3	12,1 ± 0,7	13,3 ± 1,0	1,1±0,28	18,7 ± 2,4	0,19±0,06*	2,45 ± 0,1
		21	0,78±0,07*	14,5±0,2*						0,053±0,017	
4 після лікування	17	7	0,71±0,02*	4,1±0,3*	2,7±0,3	13,3 ± 0,6	14,1 ± 1,0	1,06±0,22	16,4 ± 1,5	0,17±0,05*	2,26 ± 0,2
		21	0,59±0,05	31,7±0,5*						0,018±0,006	
5 (контроль)	20	7	0,38±0,02	2,12±0,45	3,01±0,91	15,6 ± 1,03	11,2 ± 1,21	0,71±0,02	10,1 ± 1,07	0,01±0,003	2,1 ± 0,3
		21	0,49±0,09	47,9±1,40							

Примітка:

*- Різниця достовірна відносно показників першої групи, $p < 0,05$

Таблиця 9.5
Базальна термометрія у жінок з ТПБ та ДДМЗ до та після лікування через 3 місяці, абс. ч. (%)

Група хворих за проведеним лікуванням	n	Розподіл жінок за видом базальної температури							
		До лікування				Після лікування			
		Двофазний цикл	НЛФ	Монофаз цикл	Запальний компонент	Двофазний цикл	НЛФ	Монофаз-цикл	Запальн. компон.
1 консервативне	120	46 (38,3)	60 (50,0)*	5 (4,2)	9 (7,5)	96 (80,0)	24 (20,0)	-	-
2 хірургічне	48	12 (25,0)	26 (54,2)*	6 (12,5)	3 (6,3)	28 (58,3)	20 (41,7)	-	-
Всього жінок	168	58 (34,5)	86 (51,2)	11 (6,5)	12 (7,1)	124 (73,8)	44 (26,2)	-	-

Примітка:

* - достовірність різниці відносно результатів обстеження після лікування ($p < 0,05$).

Таким чином, ендокірургічне лікування жінок з ановуляторною неплідністю, яке включало демедуляцію та термокаутеризацію яєчників, позитивно впливало на функцію яєчників, що характеризувалось відновленням циклічності роботи яєчників, хоч кількість прогестерону в другій фазі циклу не досягала рівня здорових жінок, тому в 44,2% випадках пацієнткам була необхідна додаткова медикаментозна корекція, яка включала прогестини та гестагени, що також позитивно впливало на стан молочних залоз.

Більшість хворих з безплідністю та генітальним ендометріозом і лейоміомою матки були прооперовані на тлі застосування гонадотропін-релізінг гормонів. Проведене обстеження жінок з генітальним ендометріозом після хірургічного лікування також показало певні позитивні зрушення функціонального стану гіпофізарно-яєчникової системи, концентрація гормонів набула фазності, характерної для здорових жінок, хоча деяка недостатність лютеїнової фази зберігалась. Через 3 місяці після операції незначно знизився вміст естрадіолу на 7 день м.ц. та зріс рівень прогестерону (21 день м.ц.). Через 6 місяців спостерігалось підвищення вмісту естрадіолу (14 день м.ц.) та прогестерону (21 день м.ц.). Крім того, рівень естрадіолу набув правильної фазності з вираженим „піком” на 14 день циклу. Співвідношення ЛГ/ФСГ залишалось на доопераційному рівні. Покращення функції яєчників, яке наставало через 6 місяців, може бути пов’язане з застосуванням додаткового медикаментозного лікування ендометріозу.

З наведених в табл. 9.5 даних видно, що як після консервативного, так і після хірургічного лікування у обстежених жінок не спостерігалась монофазна базальна температура і був відсутній запальний компонент.

Відновився та покращився менструальний цикл у 152 (90,5 %) жінок, в групах з хірургічним та консервативним лікуванням (95,8% та 88,3% відповідно).

Оцінка стану порожнини матки та маткових труб проводилась за допомогою МСГ в динаміці до та після лікування у жінок, яким проводилось мікροхірургічне лікування (таблиця 9.6). Після проведеного мікро-

хірургічного лікування у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю повне відновлення прохідності маткових труб спостерігалось у 17 (60,7%) випадків, часткове відновлення прохідності – у 9 (32,1%) випадків, прохідність маткових труб не відновлена у 2 (7,1 %) жінок.

Після ендохірургічного лікування повне відновлення прохідності маткових труб спостерігалось у 75,0% випадків, часткове відновлення прохідності – у 25,0% випадків.

У пацієнок із злуковою хворобою органів малого таза III-IV ст., різко вираженими дистрофічними змінами стінки маткових труб, великим терміном безплідності (більше 10 років) хірургічне лікування було направлене на: 1) відновлення анатомічних співвідношень органів малого таза, що сприяло ліквідації синдрому хронічних тазових болів, диспареунії, нормалізації функції кишечника, сечової системи, покращення якості життя хворих; 2) підготовку органів малого таза до застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Результати дослідження мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю та ДДМЗ, які були проведенні після курсу протизапальної терапії, свідчать про зміни у спектрі виділеної умовно-патогенної мікрофлори (табл. 9.7).

Як показано в табл. 9.7, отримані дані бактеріологічного дослідження свідчать про те, що після проведеного протизапального лікування спостерігається збільшення частоти висіву лактобацил до 76%, при цьому відзначається статистично достовірне підвищення їх концентрації в мазках зі статевих органів – lg 2,1 – 6,3 КУО/мл ($p < 0,05$).

Таблиця 9.6

Оцінка анатомічного стану маткових труб за даними МСГ у жінок з
ТПБ та ДЗМЗ до та після хірургічного лікування, абс.ч. (%)

Ступінь спайкового процесу	n	Розподіл пацієнток за станом маткових труб					
		До лікування			Після лікування		
		Добре прохідні	Часткова непрохід- ність	Повна непрохід- ність	Добре прохідні	Часткова непрохід- ність	Повна непрохід- ність
1	7	-	4 (57,1)	3 (42,9)	5 (71,4)	2 (28,6)	-
2	25	-	13 (52,0)	12 (48,0)	18 (72,0)	7 (28,0)	-
3	10	-	2 (20,0)	8 (80,0)	7 (70,0)	2 (20,0)	1 (10,0)*
4	6	-	-	5 (83,3)	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)*
Всього жінок	48	-	19 (39,6)	28 (58,3)	33 (68,8)	13 (27,1)	2 (4,2)

Примітка:

* - достовірність різниці відносно результатів обстеження до лікування ($p < 0,05$).

Крім того, в результаті лікування спостерігається зниження контамінації статевих шляхів дріжджоподібними грибами роду *Candida* та нормалізація показників висіву умовно-патогенної мікрофлори, а при проведенні контрольних обстежень на хламідії, уреаплазми та мікоплазми, вони повторно не виявлялись.

Таблиця 9.7

**Показники мікроекології піхви у жінок з ТПБ та ДЗМЗ
до та після лікування, lg КУО/мл, (%)**

Вид мікроорганізму	Значення показника по групах жінок		
	1 група (n=40)		Здорові жінки (n=30)
	До лікування	Після лікування	
Стафілокок епідермальний	4,1±0,02 (21)	3,5±0,05 (19)	3,8±0,04 (15)
Стафілокок епідермальний з гемолізом	4,7±0,03 (20)	4,0±0,02 (17)	2,8±0,02 (6)
Стафілокок золотистий	4,7±0,01 (24)	2,2±0,04 (6)	2,1±0,01 (2)
Стрептокок гемолітичний	4,9±0,02 (15)	1,8±0,06 (10)	-
Стрептокок зелений	4,9±0,01 (23)	4,0±0,06 (14)	3,4±0,04 (10)
Ентерокок	5,0±0,03 (19)	4,1±0,02 (15)	3,8±0,03 (18)
Коринебактерії	4,4±0,03 (12)	3,1±0,03 (9)	3,7±0,02 (12)
Кишкова паличка	4,5±0,02 (27)	3,9±0,09 (15)	3,5±0,03 (10)
Кишкова паличка з гемолізом	6,1±0,04 (16)	4,3±0,08 (11)	-
Клебсієла	4,2±0,03 (15)	3,4±0,09 (10)	2,2±0,01 (5)
Ентеробактер	4,8±0,02 (10)	3,9±0,06 (6)	2,1±0,02 (6)
Гриби р. Candida	4,2±0,04 (36)	3,7±0,04 (12)	2,0± 0,04 (8)
Лактобацили	2,1±0,03 (29)	6,3±0,03 (76)	6,5±0,03(100)

Примітка:

**- різниця достовірна відносно показників контрольної групи та показників до та після лікування ($p < 0,05$).*

Для оцінки ефективності протизапального лікування проводили імунологічне дослідження. Пацієнток було розподілено на дві групи: 1-а

група – 15 жінок з безплідністю та мастопатією до лікування, 2-а група – 15 жінок з безплідністю та мастопатією після лікування протизапальними препаратами. Контрольну групу (для показників цитокінів і циркулюючих імунних комплексів) складали 30 соматично здорових жінок фертильного віку. Було визначено наступні показники: лізоцим, циркулюючи імунні комплекси (ЦІК) та прозапальні цитокіни (TNF-а, IL-6, IL-2) у сироватці крові; секреторний IgA, імуноглобуліни класу G, A, M та лізоцим у секреті молочної залози.

Аналіз отриманих даних показав, що у сироватці крові виявлена достовірно вища концентрація лізоциму відносно контролю ($0,044 \pm 0,004$ г/л та $0,018 \pm 0,002$ г/л відповідно, $p < 0,001$). Після лікування концентрація лізоциму залишалася достовірно вищою за контрольні показники ($0,040 \pm 0,004$ г/л проти $0,018 \pm 0,002$ г/л, $p < 0,001$). Щодо вмісту специфічних і неспецифічних факторів локального імунітету молочної залози, слід зазначити, що концентрація SIgA та імуноглобулінів класу G, A в секреті молочної залози не змінювалась в залежності від лікування і знаходилась на достатньо високому рівні. Імуноглобулін M та лізоцим в секреті МЗ не виявлялись взагалі як до, так і після лікування (табл.9.8).

Таблиця 9.8.

Концентрація та частота виявлення специфічних факторів локального імунітету в секреті молочних залоз у жінок з неплідністю трубно-перитонеального генезу, г/л (%)

Група хворих	n	Значення показників у обстежених жінок		
		Sig A	Ig G	IgA
1- а	15	$0,28 \pm 0,07$ (100)	$0,23 \pm 0,10$ (53)	$0,06 \pm 0,01$ (47)
2 – а	15	$0,29 \pm 0,04$ (100)	$0,25 \pm 0,01$ (100)	$0,05 \pm 0,01$ (100)

Примітка:

* - У дужках частота виявлення факторів локального імунітету

Аналіз отриманих результатів показав, що рівень прозапальних цитокінів сироватки крові у неплідних жінок з мастопатією до лікування перевищував показники контрольної групи (табл.9.9).

Таблиця 9.9.

Концентрація прозапальних цитокінів у сироватці крові у жінок з неплідністю трубно-перитонеального генезу, пг/мл

Група хворих	n	Значення показників у обстежених жінок		
		ФНП-а	IL -6	IL-2
1- а	15	77,34±33,74	7,44±3,15	2,84±1,12
2 – а	15	20,24±10,30	3,79±1,26	2,39±0,74
3 – я	30	32,84±4,50	2,28±1,38	0,43±0,05
Достовірність Р		-	-	Р 1-3 <0,05 Р 1-3 <0,05

Примітка:

* - Достовірність різниці між вказаними групами

Необхідно відмітити значно вищу концентрацію IL-2 - 2,84±1,12 пг/мл у 1-ій групі жінок проти такої в контрольній (3-я група) – (0,43±0,05) пг/мл $p<0,05$). Концентрація ФНП-а та IL-6 до лікування у обстежених жінок була також значно вища за контрольні показники, але не досягала вірогідних значень. Після лікування відмічено зниження концентрації IL-6 та ФНП-а до контрольних показників, що свідчить про зменшення проліферативної активності. Стосовно рівня IL-2, то його концентрація залишалась достовірно вищою за показники контрольної групи і після лікування та становила 2,39±0,74 пг/мл проти 0,43±0,05 пг/мл, ($p<0,05$).

Також у неплідних жінок як до, так і після лікування концентрація ЦІК була достовірно вища за показники контрольної групи і становила: 116,00±9,60 одиниці оптичної щільності (оощ.) – до лікування, 99,64±4,32 оощ. - після лікування проти 50,00±3,70 оощ. у контролі ($p<0,01$; $p<0,001$).

Таким чином, у неплідних жінок з мастопатією виявлено високий рівень у сироватці крові прозапальних цитокінів та ЦІК. Достовірно висока відносно контрольних показників концентрація ІЛ-2 та надмірна продукція TNF-а і ІЛ-6 свідчать про формування цитокінового профілю, характерного для Th1-імунної відповіді. Таке підсилення активності Т-хелперів 1-го типу може бути асоційовано з загостренням хронічних захворювань і потребує адекватної корекції.

Отже, у неплідних жінок з дисгормональними захворюваннями молочної залози незалежно від патогенезу неплідності та типу мастопатії встановлена активізація специфічних та неспецифічних факторів системного імунітету, що підтверджено достовірно вищими показниками у сироватці крові ЦІК, імуноглобулінів класу G, A та лізоциму відносно контрольних даних.

У жінок з ТПБ та ДДМЗ розвивається імунна відповідь через Т-хелпери I-ого типу (Th-1) з продукцією прозапальних ІЛ-2, ІЛ-6, TNF-а цитокінів, високим рівнем ЦІК та лізоциму в сироватці крові та секреторного ІgA, імуноглобулінів класу G та A в секреті молочних залоз, що обумовлено інтенсифікацією антигенного навантаження на організм жінки. Після лікування відмічено зниження вмісту ІЛ-6 та TNF-а до контрольних показників. Але концентрація ІЛ-2 залишилась достовірно вищою за показники контрольної групи як до, так і після лікування і становила $2,84 \pm 1,12$ пг/мл і $2,39 \pm 0,74$ пг/мл відповідно проти $0,43 \pm 0,05$ пг/мл (контроль), $p < 0,05$. У неплідних жінок, як до, так і після лікування вміст ЦІК також був достовірно вищий за показники контрольної групи і становив: $116,00 \pm 9,60$ оощ – до лікування; $99,64 \pm 4,32$ оощ – після лікування проти $50,00 \pm 3,70$ оощ. у контролі ($p < 0,01$, $p < 0,001$). У сироватці крові виявлена достовірно вища концентрація лізоциму відносно контрольних показників як до, так і після лікування, яка склала $0,044 \pm 0,004$ г/л та $0,040 \pm 0,004$ г/л відповідно, проти $0,018 \pm 0,02$ г/л в контролі, $p < 0,01$. Визначена концентрація sIgA та імуноглобулінів класу G і A в секреті молочної залози не змінювалась в залежності від лікування і знаходилась на достатньо високому рівні. Таким чином, виявлена активація систем-

ного та локального імунітету може бути асоційована з загостренням хронічних захворювань (постійна активація) та призводити до небажаного перебігу ДДМЗ, що свідчить про необхідність дотримування в лікуванні принципу етапності та системності.

Проведене комплексне цитологічне та імуноцитохімічне дослідження виділень з молочних залоз жінок з безплідністю різного генезу в динаміці лікування виявило слабку позитивну експресію рецепторів до естрогенів (1 бал), негативну експресію рецепторів до прогестерону, зменшення ступеня проліферативної активності клітин епітелію та незначні дистрофічні зміни епітеліоцитів.

У пацієнток, яким проводили гістероскопію повторно (підготовка до програм ДРТ) при гістологічному та імуногістохімічному дослідженні було виявлено майже двократне зниження відсотку гіперпластичних процесів та проявів хронічного запалення в ендометрія, що супроводжувалось слабкою експресією маркеру проліферації і вказує на адекватність запроваджуваного лікування.

В залежності від виду безплідності при консервативному та хірургічному лікуванні проводилась терапія мамопротекторами та паралельна корегуюча терапія психосоматичних проявів, а також психокорекція в формі бесід, тренінгів, навчання аутотренінгу, гімнастики подружньої пари, а також застосування засобів, що зменшують психоемоційну напруженість, мають антистресову та седативну дію (гліцисед по 1 таблетці 1 два-три рази на добу).

Представлені в таблиці 9.10 дані відмічають позитивні зміни у психоемоційному стані хворих всіх груп в порівнянні з початковим рівнем до лікування.

Таблиця 9.10.

Психоемоційний стан за методиками САН, Зунге, Ч. С. Спілберга у пацієнток з безплідністю та ДДМЗ після поетапного лікування, у балах

Вид безплідності	Методика Зунге	Методика Ч.Д.Спілберга	САН (самопочуття, активність, настрої)
Трубно-перитонеальна безплідність	68	45	С-4,2; А- 4,0; Н- 4,8
Ендокринна безплідність	59	36	С-,4; А- 4,6; Н- 5,1
Матковий чинник безплідності	64	39	С-4,9; А- 4,3; С-5,0
Безплідність асоційована з ендометріозом	62	46	С-4,7; А-4,8; Н-4,9
Група порівняння	52	30	С-4,6; А- 4,8; Н-5,3

Так, за даними методики Зунге у пацієнтів з трубно-перитонеальною безплідністю, матковим чинником безплідності та безплідністю, асоційованою з ендометріозом, рівень депресивності до лікування відповідно становив 75, 70, 72 бали, а після поетапного лікування був 68, 64, 62 бали відповідно, що відповідає замаскованій депресії. У хворих з ендокринною безплідністю рівень депресивності до лікування становив 69 балів, а після поетапного лікування був 59 балів, що відповідає легкому ступеню депресивності. За рівнем тривожності по методиці Ч. Д. Спілберга виявлені зміни відповідно в групах з трубно-перитонеальною безплідністю, матковим чинником безплідності та безплідністю, асоційованою з ендометріозом, становили 45, 39, 46 балів проти показників до лікування 49, 48, 47.

Відмічено позитивні зміни в самопочутті, активності, настрою в усіх групах. В залежності від виду дифузної мастопатії також відмічені позитивні зміни, що представлено в таблиці 9.11.

За даними методики Зунге відмічаються позитивні тенденції в рівнях депресивних змін в порівнянні з даними до лікування. Проте рівень тривожності за даними методики Ч. Д. Спілберга не виявили позитивних змін.

Таблиця 9.11.

Рівні депресивних змін та тривожного стану у хворих з безпліддям та ДДМЗ в балах

Вид мастопатії	Оцінка депресивних змін у хворих за методом, до та після лікування			
	Методика Зунге		Методика Ч.Д.Спілберга	
Фіброзна мастопатія	58	50	35	30
Кістозна мастопатія	67	59	38	31
Аденоматозна мастопатія	71	61	43	44
Змішана форма	72	63	45	46

Психоемоційний стан та психосоматика аналізувалась за даними вивчення результатів опитувальників САН, рівнів депресивності Зунге та тривожності Ч.Д.Спілберга. Аналіз отриманих результатів показав, що для хворих з безплідністю та ДЗМЗ характерні зміни психо-емоційного стану, вираженість яких залежить від патологічних проявів, що обумовлені причиною безплідності, анатомічними змінами репродуктивних органів, вираженістю спайкового процесу органів малого тазу, тривалістю безплідності а також видом та формою ДДМЗ. Комплексна поетапна терапія, що складається з лікування безплідності та дисгормональних захворювань молочної залози, в залежності від форми та виду, а також виявлених психоемоційних та психосоматичних змін, проведена у даного контингенту хворих, сприяла нормалізації психоемоційного стану хворих.

Золотим стандартом ефективності лікування безплідності є настання вагітності. Завагітніли 68 (45,7%) жінок, із них після хірургічного лікування – 30 (62,5%), із яких 13 (43,3%) після ДРТ, після консервативної терапії - 38 (31,7%) та 12 (31,6%) відповідно.

Отже, результати запропонованих принципів та методів лікування безплідності забезпечують покращення клінічних та сонографічних показників до 88,4 % проти 71,4% у жінок з ДДМЗ та безплідністю, які от-

римували тільки консервативне лікування та до 91,4 % проти 83,4 % у жінок з ДДМЗ, які отримували хірургічне лікування з мамопротекторною терапією, порівняно з жінками, які отримували тільки базову терапію. Отримані дані підтверджують їх патогенетичну обґрунтованість та безпечність у відношенні морфо-функціонального стану МЗ та доцільність його застосування на етапах реабілітації репродуктивної функції.

Таким чином, ефективність та успіх лікувально-профілактичних заходів у жінок з безплідністю та ДДМЗ залежить від диференційованого комплексного персоніфікованого підходу до кожної пацієнтки зокрема, а також повноти обстеження, бажано з урахуванням генетичних чинників ризику розвитку як безплідності, так і ДДМЗ; дотримання принципу формування груп ризику та якості і етапності етіопатогенетичного підходу у виборі лікування. Виконана робота в певній мірі довела обґрунтованість та ефективність запропонованої системи скринінгового обстеження, лікувально-профілактичних заходів мамопротекторної дії з покращення репродуктивного здоров'я жінок, реабілітації репродуктивної функції та запобігання мамологічної патології у жінок з безплідністю.

ПІДСУМКИ

Безплідність є не тільки медичною патологією, а й являє собою негативне соціальне явище, яке впливає не лише на демографічні показники, але є причиною сімейних негараздів, психологічного дискомфорту і зниження соціальної активності подружжя. Тому збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки – важлива медична та державна задача, вирішення якої визначає можливості відтворення та збереження здорового генофонду.

Існують багаточисельні етіологічні чинники, які призводять до порушення репродуктивної функції жінки. В першу чергу, це поєднання хронічних запальних процесів геніталій з інфантилізмом, синдромом полікістозних яєчників, ендометріозом, лейоміомою матки. Незважаючи на різноманітність клінічних проявів при різних формах безплідності, однією з ланок їх патогенетичних механізмів є гормональні порушення.

Молочні залози належать до репродуктивної системи і є органами-мішенями для роїдних гормонів, гормонів кори наднирників, щитоподібної залози, гіпофізу та різноманітних факторів росту. Патологічні імпульси, які виникають в результаті порушень в складному ланцюгу гормональних співвідношень, можуть сприяти розвитку як гіпер-, так і гіпопластичних змін в молочній залозі.

В структурі захворюваності жіночого населення України патологічні процеси МЗ займають провідне місце, з частотою від 40 до 80%. В останній час відмічена тенденція до збільшення числа доброякісних захворювань молочних залоз, які діагностуються у кожній 4-ї жінки у віці, молодшому 30 років, і у 60 % пацієнток старших 40 років.

Тісний взаємозв'язок патологічних змін в органах репродуктивної системи з патологією молочних залоз диктує необхідність розробки єдиної динамічної системи лікувально-діагностичних заходів для корекції цих станів.

Для визначення клініко-епідеміологічних чинників патології МЗ у жінок з безплідністю у відділення реабілітації репродуктивної функції та планування сім'ї ДУ «ІПАГ НАМН України» була виконана багатофак-

торна програма комплексного соціально-гігієнічного та клініко-діагностичного обстеження і лікування таких жінок.

Був проведений ретроспективний аналіз 3939 історій хвороб у жінок з безплідністю та супутньою патологією МЗ, які обстежувались і лікувались у відділенні реабілітації репродуктивної функції в 2003-2007 роках. У 2645 (76,5%) пацієнток основним діагнозом була безплідність трубно-перитонеального ґенезу, що за літературними джерелами відповідає регіональним показникам [78, 79, 119, 183] і свідчить про те, що серед етіологічних чинників запальні процеси займають передові позиції. Майже з однаковою частотою зустрічались жінки з ендокринною безплідністю – 425 (11,3%), з ендометріозом – 438 (11,7%) та з лейоміомою матки – 246 (6,6%). Патологія молочних залоз виявлена (за даними анамнезу та з історій хвороби) у 1005 (25,5%) обстежених жінок. До основних чинників безплідності, які асоціюються з ДДМЗ, належать: пізній репродуктивний вік, нереалізована перша вагітність (аборти - 36,8%, мимовільні викидні – 39,2%, трубна вагітність - 21,5%); запальні захворювання статевих шляхів - 72,3 %; соматична патологія, а саме захворювання печінки (27,5 %) та щитоподібної залози (19,6 %); стреси та обтяжена спадковість 27,5 %.

Аналізуючи дані методики САН, виявлено зниження показників самопочуття, активності, настрою у жінок з безплідністю в порівнянні з показниками здорових жінок. Вивчення депресивних станів у обстежених жінок в залежності від виду дифузної мастопатії за допомогою методики Зунге виявило високий рівень депресивності у хворих з аденоматозною та змішаною формою мастопатії. Результати, отримані за допомогою методики Ч.Д.Спілберга, показують високу особисту тривожність у хворих з фіброзною та змішанною мастопатією, яка корелювалась з наявністю невротичного конфлікту, емоційними та невротичними зривами, а також з психосоматичними захворюваннями.

Виявлені зміни психоемоційного та психосоматичного характеру мали тенденцію до кореляції зі змінами в рівнях екскреції гормонів симпато-адреналової системи, які характеризували стан та можливості адаптаційно-захисних механізмів організму. При аналізі рівнів катехоламінів

та їх попередників у хворих з безплідністю та ДДМЗ виявлено пригнічення адаптаційних можливостей при аденоматозній та змішаних формах дифузної мастопатії.

Порушення гормонального гомеостазу у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз проявлялось відносною гіперестрогенією на тлі зниження концентрації прогестерону, відносною гіперпролактинемією на тлі зниження рівня гонадотропних гормонів, їх монотонним характером в динаміці менструального циклу та тенденцією до підвищення рівня тиреотропного гормону.

У жінок з ДДМЗ виявлений високий рівень контамінації статевих шляхів умовно-патогеною мікрофлорою (76%), хламідіями (17,5%), мікоплазмами (52,5%), уреаплазмами (21,1%). У 33,3% жінок (переважно при трубно-перитонеальній безплідності) у виділеннях із молочних залоз відмічається контамінація бактеріальною флорою (різними видами стафілококів (42,7%), стрептококів (18,2%) та грибами роду *Candida* (9,1%). Порушення мікроекології кишківника у 68% пацієнток відповідають II–III ступеню дисбіозу з активною контамінацією кишечника різними видами ентеробактерій та 3-4-компонентними асоціаціями умовно-патогенних мікроорганізмів.

Встановлена активація специфічних та неспецифічних факторів системного імунітету за рахунок підвищення рівнів циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів класу G, A та лізоциму в сироватці крові. В секреті молочних залоз жінок, переважно при трубно-перитонеальній безплідності, відмічається високий рівень специфічних факторів локального захисту (sIgA, IgG, IgA). Імунна відповідь розвивається через Т-хелпери 1-го типу (Th-1) з продукцією прозапальних цитокінів IL-2, IL-6, TNF- α .

У обстежених жінок наявні зміни морфо-функціонального стану органів-мішеней репродуктивної системи. В секреті молочних залоз у жінок з безплідністю (при кістозній та кістозно-фіброзній мастопатії) виявляються виражені дистрофічні зміни клітин епітелію з високою проліферативною активністю та позитивною експресією до рецепторів ес-

трогенів та прогестерону. В ендометрії спостерігаються: хронічний ендометрит – 28%, проста неатипова гіперплазія – 69,0%, складна неатипова гіперплазія – 8,3%, доброякісні поліпи – 14,3% і лише у 3,5% жінок не було виявлено патологічних змін ендометрію. У 48% хворих виявляється дисхроноз експресії антиапоптотичного антигену та порушення апоптотичного каскаду (експресія bcl-2 нижча за контроль), зниження рівня експресії рецепторів естрадіолу, висока експресія PCNA в ядрах клітин стромы та епітелію залоз ендометрія в проліферативну фазу менструального циклу, що свідчить про спільні патогенетичні ланки єдиного гіперпластичного синдрому і обґрунтовує необхідність застосування терапії антипроліферативної дії.

Рівень фолієвої кислоти у всіх обстежених жінок з безплідністю та ДДМЗ був субнормальним з найнижчим рівнем в групах жінок із ендокринною безплідністю та ендометріозом на тлі гіпергомоцистемії. Ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s) між концентрацією гомоцистеїну виявлявся лише у жінок без патології молочних залоз ($r_s = 0,38$, $p = 0,04$), а між концентрацією фолієвої кислоти – у жінок з ендометріозом ($r_s = -0,78$, $p = 0,0015$).

Застосування молекулярно-генетичних методів дослідження у жінок з ДДМЗ та родоводом, обтяженим онкологічною патологією, дозволило виявити мажорні мутації в генах BRCA1 та BRCA2 на ранніх стадіях та призначати індивідуальні профілактичні заходи для попередження розвитку онкологічної патології. Виявлення генотипу 307Ala/Ala/680Ser/Ser за геном FSHr у жінок з вторинною безплідністю та генотипу +874TA за геном IFN- γ у пацієнток з первинною безплідністю достовірно прогнозує ризик розвитку мастопатії. За наявності комбінацій генотипів 307Ala/Ala/+874TA та 307Ala/Ala/680Ser/Ser/+874TA за генами FSHr, IFN- γ у жінок достовірно зростає ризик первинної безплідності, тоді як ризик розвитку вторинної безплідності достовірно зростає при комбінації генотипів 307Ala/Thr/+874AA та 307Ala/Thr/680Ser/A+874AA за цими генами.

Встановлено, що у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз на етапах реабілітації репродуктивної функції

оптимальним варіантом вибору для мамопротекторної терапії є використання комплексних фітопрепаратів антипроліферативної дії, а поетапне застосування хірургічного лікування показало високу ефективність (настання вагітності у 62,5% випадків і покращення результатів допоміжних репродуктивних технологій у 43,3%) порівняно з жінками, які отримували тільки консервативне лікування (31,7% та 31,6% відповідно).

За результатами проведеного дослідження була запропонована система діагностично-лікувально-профілактичних заходів у жінок з безпліддям з урахуванням стану молочних залоз: формування груп ризику; застосування поетапної, етіотропної, патогенетично обґрунтованої, персоналізованої терапії; обов'язкового супроводу препаратами мамопротекторної дії. Це забезпечило покращення клінічної симптоматики та сонографічних показників до 88,4% у жінок з ДДМЗ, які отримували тільки консервативне лікування та до 91,4% у жінок з ДДМЗ, які отримували хірургічне лікування, тоді як у жінок, які отримували тільки базисну терапію ці показники склали 71,4% та 83,4% відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою своєчасного виявлення доброякісних дисплазій молочних залоз всім пацієнткам з безплідністю на етапах реабілітації репродуктивної функції (особливо при застосуванні ДРТ) доцільно проводити скринінгове ультразвукове обстеження геніталій, МЗ та ЩЗ та застосовувати «маршрутну мамологічну карту» для визначення груп ризику розвитку мамологічної патології.

2. В план обстеження жінок груп ризику, особливо з вторинною безплідністю, а також обтяженою спадковістю, необхідно включати консультації ендокринолога, мамолога та клінічного генетика для обстеження та визначення комбінації генотипів, які визначають зниження або підвищення індивідуального ризику розвитку первинної безплідності та мастопатії і можуть бути використані у якості прогностичних клінічних маркерів.

3. Для жінок з безплідністю та обтяженою на рак спадковістю необхідно досліджувати мажорні мутації в генах BRCA1 та BRCA2 для оцінки ризику онкологічної патології і призначати профілактичну мамопрокторну терапію (комплекс селективних фітомолекул, індол-3-карбінол (200мг) та епігаллокатехін-3-галлат (45 мг)).

4. Реабілітаційні заходи після репродуктивних втрат для профілактики вторинної безплідності та ДДМЗ повинні включати в себе засоби лікування генітальної (вид безплідності), тиреоїдної та мамологічної патології, гомеопатичні фітомамопротектори та застосовуватися в післяабортному, післяопераційному періодах і на етапах ДРТ.

5. Підбір лікувальних схем та визначення лікувальної тактики різноманітних форм безплідності повинен проводитися при співставленні очікуваного результату лікування (гормонального, хірургічного) та ступеня ризику можливих ускладнень з боку молочних залоз з урахуванням УЗД-верифікованої патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алиева С. К. Клиническое значение фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.14 / Алиева Севиндж Камиль-кызы ; [ГУ Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН]. – М., 2003. – 23 с.
2. Анастасьева В. Г. Современные методы диагностики, лечения и профилактики бактериального вагиноза / В. Г. Анастасьева. – Новосибирск : Наука, 1997. – 151 с.
3. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике / Ю. В. Цвелев, В. И. Кочеровец, Е. Ф. Кира, В. П. Баскаков. – СПб. : Питер Пресс, 1995. – 313 с. – (Практ. медицина).
4. Андреева Е. Возможности применения прожестожеля при фиброзно-кистозной мастопатии у женщин с эндокринной патологией / Е. Андреева, Е. Леднева // Врач. – 2003. – № 6. – С. 44–47.
5. Андреева Е. Н. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы / Е. Н. Андреева, Е. В. Леднева // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 7–9.
6. Антитіла до Groel E. Coli (гомолог HSP60 людини) у жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза / Л. Ф. Яковенко, О. В. Ромашенко, А. В. Руденко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 1. – С. 91–96.
7. Антонова Л. В. Ультразвуковая характеристика доброкачественных заболеваний молочных желез у гинекологических больных / Л. В. Антонова, Л. И. Титченко, М. С. Габунія // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 6. – С. 35–38.
8. Арзамасцев А. П. Контрацептивные средства: прогресс продолжается / А. П. Арзамасцев // Гинекология. – 2001. – № 5. – С. 160–166.
9. Асеев А. В. Использование УЗИ при патологии молочных желез у детей и подростков на амбулаторном этапе лечения / А. В. Асеев, В. Н. Серяков, С. В. Козлова // Радиология 2006 : материалы 7 Всерос. науч. форума, 25-28 апр. 2006 г. – М., 2006. – С. 7.

10. Баграмян Э. Р. Гормоны и маммогенез / Э. Р. Баграмян, Л. М. Бурдина, А. И. Волобуев // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 12. – С. 3–6.
11. Бажин Ю. А. К вопросу о репродуктивных нарушениях у мужчин больных хламидиозом / Ю. А. Бажин, Л. В. Бажина // 7 Рос. съезд дерматологов и венерологов, 5-7 июня 1996 г. : тез. докладов. – Казань, 1996. – Ч. 3. – С. 104.
12. Баранецька І. О. Трубно-перитонеальна безплідність та дисгормональні захворювання молочних залоз : автореф. дис... канд. мед. Наук : 14.01.01 / Баранецька Ірина Олександрівна ; Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України. – Київ, 2011. – 20 с.
13. Бергман А. С. Значение кольпоцитологического исследования и определения содержания прогестерона в крови для оценки лютеиновой фазы менструального цикла при воспалительных заболеваниях придатков матки / А. С. Бергман, И. Г. Грюнберг, А. А. Зуйка // Акушерство и гинекология. – 1979. – № 7. – С. 21–24.
14. Бесплодие в супружестве / И. Ф. Юнда, Л. И. Иванюта, Л. П. Имшенецкая [и др.]. – Київ : Здоров'я, 1990. – 463 с.
15. Бесплодный брак : практ. руководство / В. К. Чайка, М. В. Попова, И. К. Акимова [и др.]. – Донецк : ЧП “Лавис”, 2012. – 383 с.
16. Бесплодный брак : рук. для врачей / под ред. В. И. Кулакова. – М. : Гэотар-медиа, 2005. – 611 с.
17. Болезни органов эндокринной системы / под ред. И. И. Дедова. – М. : Медицина, 2000. – 564, [1] с.
18. Бубликов И. Д. Гормональный статус и некоторые аспекты лечения больных диффузной мастопатией : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.14 / Бубликов Игорь Дмитриевич ; [Моск. науч.-исслед. онкол. ин-т им. П.А. Герцена]. – Рязань, 1998. – 21 с.
19. Бубликов И. Д. Гормональный статус у больных с мастопатией / И. Д. Бубликов, Е. П. Куликов, Б. М. Варенов // Вопр. онкологии. – 2000. – № 2. – С. 172–174.

20. Буланов М. Н. Нормальная ультразвуковая анатомия и физиология матки и яичников [Электронный ресурс] / М. Н. Буланов. – Режим доступа : URL : <http://www.iskra-medical.ru/bulanov1/norma.htm> . – Название с экрана.
21. Бурдина Л. М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез: (лекция) / Л. М. Бурдина // Терапевт. архив. – 1998. – № 10. – С. 37–41.
22. Бурдина Л. М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейро-эндокринной патологией : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Бурдина Лариса Марковна ; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии. – М., 1993. – 31 с.
23. Бурдина Л. М. Мастодинон и его роль в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез / Л. М. Бурдина, И. И. Бурдина // Маммология. – 1998. – № 4. – С. 28–34.
24. Бурец И. В. Состояние репродуктивной системы у женщин с доброкачественными гиперпластическими изменениями молочных желез : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Бурец Итга Владимировна ; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии Рос. АМН. – М., 2001. – 23 с.
25. Бухман А. И. Характеристика состояния молочных желез у эндокринных больных до и после лечения: (по данным маммографии) / А. И. Бухман // Маммология. – 1995. – № 4. – С. 17–21.
26. Быков В. Л. Функциональная морфология овуляции у человека / В. Л. Быков // Морфология. – 2001. – № 1. – С. 82–89.
27. Веропотвелян Н. П. Молекулярно-генетические механизмы регуляции фоллатного обмена и роль фолевой кислоты в профилактике отдельных аномалий плода и патологий лечения беременности / Н. П. Веропотвелян, Ю. Погуляй // 3 турботою про жінку. – 2010. – № 6. – С. 30–34.
28. Веропотвелян П. М. Сучасні патогенетичні підходи до терапії запальних захворювань органів малого таза / П. М. Веропотвелян,

- М. П. Веропотвелян, О. М. Панасенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 1. – С. 84–89.
29. Вишнеvский Д. С. Клиническая оценка эффективности фитопрепарата климадинон в лечении климактерического синдрома / Д. С. Вишнеvский, Н. Р. Сафронникова, Л. И. Головина // Журн. акушерства и женс. болезней. – 2000. – № 2. – С. 41–43.
30. Влияние гормональной терапии на состояние молочных желез в циклах индукции овуляции у женщин с бесплодием (обзор литературы) / С. В. Куземина, Ф. К. Алибахшова, С. П. Прокопенко, Т. В. Лопатина // Проблемы репродукции. – 2008. – № 6. – С. 26–32.
31. Влияние препаратов гестагенового ряда на морфо-функциональное состояние молочных желез / Е. Ф. Кира, С. В. Бескровный, А. Б. Ильин [и др.] // Журн. акушерства и женс. болезней. – 2000. – № 2. – С. 75–84.
32. Влияние терапии половыми гормонами на состояние молочных желез у женщин с дефицитом андрогенов и фиброзно-кистозной болезнью / С. С. Апетов, С. Ю. Калинин, А. В. Агафонова, Л. С. Сотникова // Гинекология. – 2012. – № 3. – С. 58–61.
33. Вовк І. Б. Захворювання, що передаються статевим шляхом / І. Б. Вовк, Л. М. Новік // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 2. – С. 110–114.
34. Возможности диагностики рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной мастопатии / М. А. Черевко, Е. М. Слонимская, В. В. Окунев [и др.] // Маммология. – 1998. – № 4. – С. 40–43.
35. Волков Н. А. Патология лактации и мастопатия / Н. А. Волков. – Новосибирск, 1996. – 198 с.
36. Волченко Н. Н. Цитологическая диагностика опухолей молочной железы / Н. Н. Волченко // Маммология. – 2006. – № 1. – С. 35–39.
37. Ворона И. Г. Гонадотропная функция гипофиза и гормональная функция яичников у больных неспецифическим сальпингоофоритом : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Ворона Ирина Гаврииловна ; Всесоюз. науч.-исслед. центр охраны здоровья матери и ребенка. – Рига, 1982. – 16 с.

38. Габунія М. С. Репродуктивне здоров'я жінок і стан молочних залоз : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Габунія Марина Сергіївна ; [Моск. мед. акад. ім. І.М. Сеченова]. – М., 2001. – 36 с.
39. Габунія М. С. Стан молочних залоз при гормональній контрацепції / М. С. Габунія, Т. А. Лобова, Э. Н. Чепелевська // Акушерство і гінекологія. – 1999. – № 6. – С. 26–30.
40. Гаврісюк В. К. Застосування Омега-3 поліненасичених жирних кислот в медицині / В. К. Гаврісюк // Укр. пульмонолог. журнал. – 2001. – № 3. – С. 5–10.
41. Генетичний поліморфізм і варіабельність метаболізму стероїдних гормонів: зв'язь з ризиком розвитку раку молочної залози / V. N. Kristensen, N. Harada, T. Kristensen, A. L. Borresen-Dale // Вопросы онкологии. – 2001. – № 2. – С. 156–159.
42. Герасимова Л. Н. Сочетанні гормональнозалежні захворювання матки і молочних залоз в сучасних екологічних умовах Республіки Білорусь : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Герасимова Людмила Ніколаївна ; Мінський гос. мед. інститут. – Мінськ, 1997. – 16 с.
43. Герасимова Т. В. Лікування дисгормональних захворювань молочної залози місцевими гормональними препаратами / Т. В. Герасимова // Репродуктив. здоров'я жінки. – 2003. – № 4. – С. 72–75.
44. Горбачев В. В. Вітаміни, мікро- і макроелементи : довідник / В. В. Горбачев, В. Н. Горбачева. – Мінськ : Кн. дом : Інтерпрессервіс, 2002. – 542 с., [1] л.
45. Грищенко В. І. Стан репродуктивної функції у хворих з синдромом Штейна-Левенталя, підвергнених хірургічному лікуванню / В. І. Грищенко, Н. І. Козуб // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 2. – С. 71–75.
46. Грищенко О. В. Сучасні підходи до ведення та лікування жінок з фіброзно-кістозним захворюванням молочних залоз / О. В. Грищенко, С. О. Пак // Мистецтво лікування. – 2013. – № 5. – С. 17–22.

47. Гульченко Д. Ю. Патогенетические, клинические и ультразвуковые характеристики мастопатии / Д. Ю. Гульченко // Міжнар. мед. журнал. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 110–113.
48. Гуркин Ю. А. Современный взгляд на лечение девочек и девушек, страдающих патологией молочных желез / Ю. А. Гуркин // Журн. акушерства и женс. болезней. – 2000. – № 3. – С. 55–58.
49. Данкович Н. Актуальні питання збереження і відновлення репродуктивного здоров'я / Н. Данкович // Жіночий лікар. – 2012. – № 6. – С. 22.
50. Данкович Н. А. Мулимен в терапии гипоестрогенных состояний / Н. А. Данкович, Е. Н. Гопчук // DOCTOR: Новый журн. для практ. врачей. – 2006. – № 1. – С. 70–71.
51. Данкович Н. О. Тактика ведення жінок репродуктивного віку з дисфункцією яєчників на тлі дифузної фіброзно-кістозної мастопатії / Н. О. Данкович, Н. М. Галишич // Здоровье женщины. – 2012. – № 9. – С. 141–142.
52. Двенадцатова О. И. Влияние гормональной терапии на состояние молочных желез в циклах индукции овуляции у женщин с бесплодием, обусловленным СПКЯ : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Двенадцатова Ольга Ивановна ; [Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН]. – М., 2003. – 20 с.
53. Демидов С. М. Гормонально-иммунологический статус при пролиферативных дисплазиях молочных желез и способы его коррекции : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.14 / Демидов Сергей Михайлович ; Всесоюз. онкол. науч. центр АМН СССР. – М., 1991. – 21 с.
54. Диагностика и лечение заболеваний молочных желез в практике гинеколога / Е. Ф. Кира, О. Н. Скрыбин, В. М. Демьянчук [и др.] // Геден Рихтер в СНГ. – 2001. – № 1. – С. 25–28.
55. Диагностика и лечение непальпируемых опухолей молочной железы / М. И. Кузин, О. С. Шкроб, А. М. Кулакова [и др.] // Вопр. онкологии. – 1981. – № 5. – С. 3–10.

56. Диагностические признаки поражения молочной железы при ультразвуковой эластографии / О. А. Мажарова И. Н. Виноходова, О. В. Лысенко, Е. С. Мажарова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 111–112.
57. Дизрегуляторная патология / Г. Н. Крыжановский, И. Г. Акмаев, В. В. Александрин [и др.]. – М. : Медицина, 2002. – 629, [1] с.
58. Дисплазия молочных желез (фиброзно-кистозная болезнь) : учеб. пособие / В. А. Хайленко, А. А. Легков, Л. М. Бурдина [и др.]. – М., 1999. – 32 с.
59. Дифференцированная гормональная терапия недостаточности лютеиновой фазы с учетом морфофункционального состояния эндометрия / О. Ф. Серова, Н. В. Зароченцева, Л. Н. Липовенко [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2003. – № 4. – С. 67–71.
60. Доброкачественные заболевания молочных желез: клинические лекции по материалам школы “Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения заболеваний молочных желез” / Е. Н. Андреева, Е. В. Леднева, Т. В. Овсянникова [и др.]. – М. : Адамант, 2006. – 83 с.
61. Досвід застосування препарату мастодинон у лікуванні дисгормональних захворювань молочних залоз / А. М. Громова, Т. Ю. Ляховська, Л. М. Добровольська [та ін.] // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2011. – № 3, ч. 1. – С. 66–68.
62. Дружков Б. К. Кровяные и гнойные выделения из молочных желез / Б. К. Дружков, Р. Ф. Закиров, Д. М. Красильников. – Казань : Карпол, 2005. – 116, [2] с.
63. Дубоссарская З. М. Доброкачественные дисплазии молочных желез: диагностика, лечение, профилактика / З. М. Дубоссарская, Ян Юй // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 4. – С. 15–22.
64. Егорова А. Г. Социально-экономическое обоснование организации маммологической службы Самарской области : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.33 / Егорова Алла Геннадьевна ; Самар. гос. мед. университет. – Оренбург, 1998. – 22 с.

65. Єргешева А. С. Деякі параметри імунної системи у хворих з фіброзно-кістозною мастопатією / А. С. Єргешева, Д. А. Мусаходжаєва // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 6. – С. 74–76.
66. Єфіменко О. О. Обґрунтування принципів лікування клімактеричного синдрому у жінок з дисгормональними захворюваннями молочних залоз : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.01 / Єфіменко Ольга Олексіївна ; Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. – Київ, 2005. – 21 с.
67. Жабченко І. А. Зміни рівня пролактину у жінок із доброякісною патологією молочних залоз упродовж вагітності та лактації / І. А. Жабченко, З. Б. Хомінська, І. О. Шекера // Репродуктив. ендокринологія. – 2012. – № 2. – С. 8–9.
68. Жилка Н. О. Стан репродуктивного здоров'я в Україні (медико-демографічний огляд) / Н. Жилка, Т. Іркіна, В. Стешенко. – Київ, 2001. – 68 с.
69. Жук С. І. Репродуктивна мамологія / С. І. Жук // Жіночий лікар. – 2014. – № 6. – С. 6–9.
70. Жук С. И. Гемодинамические характеристики сосудов паренхимы молочных желез у женщин с ДДМЖ на фоне приема КОК / С. И. Жук, С. Н. Косьяненко, В. А. Кулик // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 7. – С. 25–28.
71. Жук С. И. Интеграция мирового опыта в сфере репродуктивного здоровья / С. И. Жук, В. Вуттке, А. Вайда // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 9. – С. 37–44.
72. Заболотская Н. В. Комплексное ультразвуковое исследование молочных желез [Электронный ресурс] / Н. В. Заболотская, В. С. Заболотский. – Режим доступа : URL : <http://www.medison.ru/si/art85.htm> . – Название с экрана.
73. Заболотская Н. В. Стандартизация ультразвукового исследования молочных желез (В-режим) / Н. В. Заболотская, В. В. Митьков, Ю. А. Брюховецкий // Ультразвуковая и функцион. диагностика. – 2002. – № 4. – С. 10–12.

74. Заболотская Н. В. Ультразвуковая маммография : учеб. атлас / Н. В. Заболотская, В. С. Заболотский. – М. : Фирма “Стром”, 1997. – 104 с.
75. Загуровский В. М. Стрессорная реакция – взгляд на проблему / В. М. Загуровский, В. В. Никонов // Врачеб. практика. – 2003. – № 5. – С. 4–8.
76. Запорожан В. М. Ендокхірургія в гінекології: тенденції і перспективи / В. М. Запорожан // Одес. мед. журнал. – 1998. – № 3. – С. 3–6.
77. Застосування лапароскопії у відновленні репродуктивного здоров'я жінок / О. М. Юзько, Т. А. Лаптева, С. П. Польова [та ін.] // Буков. мед. вісник. – 2000. – № 2/3. – С. 193–195.
78. Зеленина Н. В. Нейроэндокринные нарушения менструального цикла / Н. В. Зеленина, Г. В. Долгов, А. Б. Ильина // Журн. акушерства и женс. болезней. – 2002. – Вып. 1. – С. 87–94.
79. Значение генитальной инфекции в формировании распространенных гинекологических заболеваний и их современное лечение : информ. письмо для врачей-гинекологов и венерологов / подгот. : В. Н. Серов, И. Я. Шахтмейстер, В. В. Чеботарев [и др.] ; Науч.-исслед. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН [и др.]. – М., 1997. – 18 с.
80. Зотов А. С. Мастопатия и рак молочной железы / А. С. Зотов, Е. О. Велик, В. Е. Чешук. – Киев, 2004. – 87 с.
81. Зотова И. Б. Оптимизация диагностики, мониторинга и тактики лечения больных раком и предраковыми заболеваниями молочной железы : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.14 / Зотова Ирина Борисовна ; [Урал. гос. мед. академия]. – Уфа, 2002. – 25 с.
82. Изучение лекарственного препарата “Мамоклам” для лечения больных с фиброаденоматозом молочных желез / В. Г. Беспалов, Н. Ю. Бараш, О. А. Иванова [и др.] // Вопр. онкологии. – 2005. – № 2. – С. 236–241.
83. Ильин А. Б. Молочная железа – орган репродуктивной системы женщины / А. Б. Ильин, С. В. Бескровный // Журн. акушерства и женс. болезней. – 2000. – № 2. – С. 51–53.

84. Ильин А. Б. Этнология и лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желез / А. Б. Ильин, С. В. Бескровный, Е. В. Малахова // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы : материалы Первой междунар. онкол. конференции. – СПб., 2004. – С. 73–77.
85. Іванюта Л. І. Неплідність у шлюбi. Здобутки та перспективи / Л. І. Іванюта, С. О. Іванюта. – Київ : Задруга, 2005. – 339 с.
86. Іванюта Л. І. Принципи діагностики та лікування неплідності у жінок / Л. І. Іванюта, С. О. Іванюта // Вісн. Асоц. акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 5/6. – С. 3–8.
87. Іванюта Л. І. Репродуктивне здоров'я і неплідність / Л. І. Іванюта // Мистецтво лікування. – 2004. – № 4. – С. 26–29.
88. Іванюта Л. І. Різні методи функціональної діагностики безплідності у жінок і патогенетичне обґрунтування методів лікування / Л. І. Іванюта, А. Г. Корнацька // Бесплодие. Вспомогательные репродуктивные технологии : сб. науч. тр. симп. с междунар. участием, 23-24 мая 1995 г. – Киев, 1995. – С. 26–28.
89. Імуноморфологічна характеристика експресії рецепторів естрогенів і прогестерону в ендометрії у жінок в пери- та постменопаузі. (Повідомлення 2) / Т. Д. Задорожна, Т. Ф. Татарчук, Г. І. Бондаренко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 3. – С. 118–121.
90. Кавтарадзе С. Н. Оценка эффективности цветной доплерографии в диагностике заболеваний молочной железы / С. Н. Кавтарадзе, Т. Г. Мосидзе // Georgian Med. News. – 2010. – № 1. – С. 15–19.
91. Каневцов В. В. Оптимизация подходов к диагностике и лечению заболеваний молочной железы [Электронный ресурс] / В. В. Каневцов. – Режим доступа : URL : http://mv-online.ru/view_page.php?page=128 . – Название с экрана.
92. Качанова Т. М. Магнитно-резонансная томография молочных желез : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.00.19 / Качанова Татьяна Николаевна ; Арханг. обл. клин. онкол. диспансер, Рос. науч. центр рентгенорадиологии. – М., 2000. – 37 с.

93. Квашенко В. П. Роль йоддефицита в развитии дисгормональных заболеваний молочных желез / В. П. Квашенко, С. А. Ласачко, А. А. Трегубенко // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 298. – С. 55–57.
94. Квашенко В. П. Эффективность фитотерапии у гинекологических пациенток репродуктивного возраста с дисгормональными заболеваниями молочных желез на фоне тиреоидной дисфункции / В. П. Квашенко, С. А. Ласачко, А. А. Трегубенко // Здоровье женщины. – 2010. – № 10. – С. 139–142.
95. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е. Ф. Кира. – М. : Мед. информ. агентство, 2012. – 470, [1] с.
96. Кира Е. Ф. Диагностика и лечение заболеваний молочных желез в гинекологической практике / Е. Ф. Кира, А. Б. Ильин, О. Н. Скрыбин // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы : материалы Первой междунар. онкол. конференции. – СПб., 2004. – С. 69–72.
97. Кира Е. Ф. Нетрансмиссивные инфекции и их влияние на репродуктивное здоровье женщины / Е. Ф. Кира, С. З. Муслимова / Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – № 6. – С. 78–84.
98. Кириллов В. С. Клинико-морфологическая характеристика узловой формы фиброзно-кистозной мастопатии / В. С. Кириллов, Э. Н. Даниленко, В. В. Литвинов // Маммология. – 1995. – № 2. – С. 20–25.
99. Киселев В. И. Индинол(R) – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы : [инструкция] / В. И. Киселев, А. А. Ляшенко ; Ин-т молекуляр. медицины Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – М., 2005. – 48 с.
100. Кламин в лечении дисгормональных гиперплазий молочных желез / О. В. Наговицина, Л. И. Рудольская, А. А. Стыценко [и др.] // Актуальные вопросы маммологии : материалы науч.-практ. конф., 31 марта 1998 г. – Ижевск, 1998. – С. 162–163.
101. Клинико-лабораторные особенности пациенток репродуктивного возраста с дисплазией грудных желез (предварительные результа-

- ты) / С. А. Ласачко, Е. С. Уманская, Т. Л. Скочиляс, П. С. Ласачко // Здоровье женщины. – 2015. – № 2. – С. 41–43.
102. Клиническое применение Мастодинона Н при состояниях, связанных с гиперпролактинемией // Укр. мед. часопис. – 1999. – № 6. – С. 92–97.
103. Коган И. Ю. Гиперпластические процессы в молочных железах у женщин: (патогенез, диагностика, прогнозирование течения) : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Коган Игорь Юрьевич ; [Гос. учреждение НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Рос. акад. мед. наук]. – СПб., 2008. – 38 с.
104. Коган И. Ю. Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: (патогенез, диагностика, лечение) : учеб.-метод. пособие / И. Ю. Коган, М. О. Тарасова, М. О. Мясникова. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2008. – 50 с.
105. Коколина В. Ф. Заболевания молочных желез у девочек в период созревания репродуктивной системы / В. Ф. Коколина, М. А. Фомина // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. – № 4. – С. 17–22.
106. Конспект гинеколога / ред.-сост. : А. Ю. Заславский, Н. В. Куприненко. – Донецк : Издатель Заславский А.Ю., 2010. – Ч. 2 : Маммология. – 74 с.
107. Корекція порушень метилування ДНК як можливий шлях модуляції лікарської резистентності злоякісних клітин / В. Ф. Чекун, Д. О. Микитенко, Н. Ю. Лук'янова, І. П. Погрібний // Укр. біохім. журнал. – 2006. – № 6. – С. 5–14.
108. Корекція порушень обміну гомоцистеїну у хворих на рак молочної залози : метод. рек. / уклад. : В. Ф. Чехун, Л. А. Налескіна, Т. В. Призмирська [та ін.] ; Ін-т експерим. патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Нац. ін-т раку. – Київ, 2008. – 22 с.
109. Корженкова Г. П. Гормональные препараты локального действия в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы / Г. П. Корженкова // Гинекология. – 2001. – № 4. – С. 142–144.

110. Корнацкая А. Г. Оптимизация современной комплексной терапии у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и доброкачественными дисплазиями молочных желез / А. Г. Корнацкая, О. Д. Дубенко // Здоровье женщины. – 2009. – № 1. – С. 43–46.
111. Кошик Д. А. Оптимизация проведения вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с доброкачественной патологией грудных желез / Д. А. Кошик // Здоровье женщины. – 2012. – № 10. – С. 134–135.
112. Крахмалева Л. П. Роль маммографии в диагностике заболеваний молочной железы / Л. П. Крахмалева // Здоровье женщины. – 2003. – № 1. – С. 119–124.
113. Крымская М. Л. Хронические воспалительные заболевания половой системы женщин как фактор риска возникновения, стабилизации и прогрессирования нейроэндокринных нарушений / М. Л. Крымская, В. М. Стругацкий // Факторы риска в акушерстве и гинекологии : тез. докл. 10 съезда акушеров-гинекологов Эст. ССР. – Таллин, 1981. – С. 104–105.
114. Куземина С. Опыт использования фитопрепаратов при патологии молочных желез у женщин с бесплодием / С. Куземина, Ф. Алибахшова, С. Ипен // Врач. – 2006. – № 9. – С. 56–58.
115. Кулаков В. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний молочных желез / В. Кулаков, В. О. Панов, А. И. Волобуев // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 2. – С. 55–59.
116. Кулаков В. И. Значение лапароскопии в клинике бесплодия: структура и частота патологии, эффективность лечения / В. И. Кулаков, Т. В. Овсянникова // Проблемы репродукции. – 1996. – № 2. – С. 35–37.
117. Кулаков В. И. Инфекции, передаваемые половым путем, проблема настоящего и будущего / В. И. Кулаков // Гинекология. – 2007. – № 1. – С. 9–11.
118. Кулаков В. И. Оперативная гинекология : рук. для врачей / В. И. Кулаков, Н. Д. Селезнева, В. И. Краснопольский. – Новгород : Мед. кн. : Изд-во НГМА, 1998. – 496 с.

119. Кулаков В. И. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия / В. И. Кулаков, И. Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – С. 56–59.
120. Лазарук О. В. Динаміка захворюваності на рак грудної залози: сучасний стан проблеми / О. В. Лазарук, Т. Ю. Лазарук // Укр. мед. альманах. – 2013. – № 3, дод. – С. 195–196.
121. Лапочкина Н. П. Профилактика и ранняя диагностика диспластических и пограничных заболеваний молочных желез у женщин с гинекологической патологией : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Лапочкина Нина Павловна ; [Каф. акушерства и гинекологии ГОУ ВПО “Иван. гос. мед. акад. Росздрава” и др.]. – Иваново, 2006. – 45 с.
122. Ласачко С. А. Возможности диагностики и терапии дисгормональных заболеваний молочных желез / С. А. Ласачко // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 298. – С. 24–26.
123. Ласачко С. А. Диагностика, лечение и профилактика нарушений менструального цикла и дисгормональных заболеваний молочных желез у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе / С. А. Ласачко // Здоровье женщины. – 2012. – № 7. – С. 144–146.
124. Ласачко С. А. Комплексный подход к ведению пациенток с гинекологическими заболеваниями и опухолевыми и дисгормональными процессами молочных желез / С. А. Ласачко, В. П. Квашенко, М. Ю. Сергиенко // 36. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2006. – С. 372–375.
125. Ласачко С. А. Лактація у жінок з доброякісними захворюваннями молочних залоз / С. А. Ласачко // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 4. – С. 44–46.
126. Ласачко С. А. Опыт применения Циклодинона в комплексном лечении нарушений менструального цикла и дисгормональных заболеваний молочных желез / С. А. Ласачко // Здоровье женщины. – 2007. – № 4. – С. 110–114.
127. Ласачко С. А. Фітотерапія в лікуванні та профілактиці дисгормональних захворювань молочних залоз: (огляд літератури та власний

- досвід) / С. А. Ласачко // Здоровье женщины. – 2010. – № 1. – С. 85–89.
128. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы / Н. И. Рожкова, Е. В. Меских, Л. М. Бурдина [и др.] // Опухоли женс. репродуктив. системы. – 2008. – № 2. – С. 48–54.
129. Лечение дисгормональных заболеваний молочной железы прогестероном, введенным трансдермально // Вісн. Асоц. акушерів-гінекологів України. – 2000. – № 4. – С. 54–58.
130. Лісіцина Н. В. Ефективність поєднання фітопрепаратів у лікуванні дисгормональних доброякісних гіперплазій грудних залоз та супутніх депресивних розладів / Н. В. Лісіцина // Здоровье женщины. – 2011. – № 1. – С. 95–96.
131. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. – М. : Фирма СТРОМ, 2001. – Вып. 4 : Лечение, профилактика и реабилитация заболеваний молочной железы / В. П. Харченко, Н. И. Рожкова, Э. К. Возный [и др.]. – 151 с.
132. Мавров И. И. Этюды к диагностике и лечению в дерматологии и венерологии : руководство / И. И. Мавров, В. А. Савоськина, Г. А. Дунаева. – Киев : Здоровье Украины, 2009. – 429 с. – (Бібліотека “Здоров’я України”. Дерматолог-венеролог).
133. Макаренко Н. П. Фиброзно-кистозная болезнь / Н. П. Макаренко, Г. П. Кожевникова // Соврем. онкология. – 2004. – № 1. – С. 5–8.
134. Макаров О. В. Гормональный статус и изменения молочных желез у пациенток репродуктивного возраста с наличием фиброзно-кистозной болезни до проведения гистерэктомии и в течение года после операции / О. В. Макаров, В. С. Малыгин, М. Х. Карданова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. – № 2. – С. 4–8.
135. Маммология : нац. рук. [для маммологов, хирургов, врачей др. спец., студентов старших курсов мед. вузов] / гл. ред. : В. П. Харченко, Н. И. Рожкова. – М. : Гэотар-медиа, 2009. – 324 с. – (Нац. проект “Здоровье”) (Нац. руководства).

136. Манухин И. Б. Избранные лекции по гинекологии : учеб. пособие / И. Б. Манухин, М. М. Высоцкий, О. Г. Харлова. – М. : Династия, 2007. – 108 с.
137. Манухин И. Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии : рук. для врачей / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – 2-е изд. – М. : Гэотар-Медиа, 2006. – 316 с.
138. Манушарова Р. А. Гинекологическая эндокринология : рук. для врачей / Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова. – М. : Мед. информ. агентство, 2008. – 271, [1] с.
139. Манушарова Р. А. Лечение диффузной фиброзно-кистозной мастопатии / Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова // Лечащий врач. – 2006. – № 3. – С. 44–47.
140. Манушарова Р. А. Руководство по гинекологической эндокринологии / Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : МИА, 2011. – 495 с.
141. Мартынюк В. В. Диагностическая тактика при выделениях из соска молочной железы / В. В. Мартынюк, Л. А. Ли, А. А. Соболев // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1990. – № 2. – С. 140–142.
142. Мастопатия у больных с гиперандрогенией / А. И. Волобуев, Л. М. Бурдина, В. Г. Орлова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 4. – С. 50–53.
143. Мезин В. Я. Сочетанные предопухолевые состояния молочных желез, эндометрия и их коррекция: (Клинико-эксперим. исслед.) : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.27 / Мезин Вячеслав Яковлевич ; Рязан. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова. – Рязань, 1997. – 25 с.
144. Метаболізм гомоцистіну та його роль у патології / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, І. І. Андрушко, К. П. Поставітенко // Укр. біохім. журнал. – 2003. – № 1. – С. 5–17.
145. Милованов А. П. Патология системы мать – плацента – плод : рук. для врачей / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – 447 с.
146. Михалевич С. И. Сравнительная оценка лапароскопического и микрохирургического видов лечения при тубрно-перитонеальном

- факторе женского бесплодия / С. И. Михалевич, Н. Л. Андреева // Мед. панорама. – 2004. – № 8. – С. 52–54.
147. Молочные железы и гинекологические заболевания: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям / В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц, М. Н. Масленникова, Е. А. Павлова // Репродуктив. эндокринология. – 2014. – № 2. – С. 72–80.
148. Морозова С. И. Опыт применения лекарственного препарата “Маммолептин” у больных с фиброзно-кистозной мастопатией в отделении заболеваний молочной железы Санкт-Петербургской клинической больницы РАН [Электронный ресурс] / С. И. Морозова, А. И. Алексеев // Гинекология. – 2007. – Экстравып. – Режим доступа : URL : <http://www.mammoleptin.ru/ExDaoFarm.html/> . – Название с экрана.
149. Морфологические особенности эндометрия у женщин климактерического периода / Т. Д. Задорожна, Т. Ф. Татарчук, Г. І. Бондаренко [и др.] // Тез. доп. 3 нац. конгр. геронтологів України. – Київ, 2000. – С. 103.
150. Морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія у перита постменопаузі. (Повідомлення 1) / Т. Д. Задорожна, Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 2. – С. 110–114.
151. Мустафин Ч. К. Диагностика и лечение диффузных мастопатий / Ч. К. Мустафин // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 2. – С. 73–76.
152. Мустафин Ч. К. Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста с симптомами выраженной масталгии / Ч. К. Мустафин // Лечащий врач. – 2013. – № 3. – С. 97–99.
153. Наумкина Н. Г. Новые подходы к диагностике и лечению фиброзно-кистозной болезни молочной железы : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Наумкина Наталья Геннадьевна ; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии Рос. АМН. – М., 1999. – 20 с.

154. Наумова Э. М. Виды фармакологического действия, выявленные у основных компонентов препарата “Маммолептин” [Электронный ресурс] / Э. М. Наумова // Гинекология. – 2007. – Экстравып. – Режим доступа : URL : <http://www.mammoleptin.ru/ExDaoFarm.html/> . – Название с экрана.
155. Нерешенные проблемы терапии сочетанных доброкачественных новообразований гормонально зависимых органов / И. Б. Манухин, А. Л. Тихомиров, В. А. Крамар, А. Е. Батаева // Здоровье женщины. – 2011. – № 10. – С. 45–50.
156. Новые медицинские технологии в лечении больных с дисгормональными гиперплазиями молочных желез / Е. Ф. Кира, Л. Д. Роман, С. Х. Кайдун, О. Н. Скрябин // Малоинвазивная хирургия в гинекологии : материалы науч.-практ. конф. и сборов акушеров-гинекологов Моск. гарнизона. – М., 1998. – С. 37–40.
157. Огнерубов Н. А. Мастопатия: возможности консервативной терапии / Н. А. Огнерубов. – Воронеж, 2001. – 136 с.
158. Одарченко С. П. Лікування дисгормональних мастопатій у жінок зі збереженою менструальною функцією / С. П. Одарченко // Здоровье женщины. – 2014. – № 10. – С. 151–153.
159. Осипова А. А. Коррекция нарушений репродуктивной системы и некоторых метаболических процессов у пациенток с гиперпролактинемией : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Осипова Агнесса Арнольдовна ; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии Рос. АМН. – М., 2001. – 24 с.
160. Основы контрацепции : рук. для мед. персонала : прогр. по демограф. информ. ун-та им. Д. Хопкинса / Р. А. Хэтчер, У. Райнхарт, Р. Блэкберн [и др.]. – [Б. м.], 2002. – [Разд. паг.].
161. Основы репродуктивной медицины : практ. руководство / под ред. В. К. Чайки. – Донецк : Альматео, 2001. – 895 с.
162. Особенности дисгормональных заболеваний матки и молочных желез / А. Ф. Жаркин, Н. А. Жаркин, Л. В. Егина [и др.] // Вестн. Волгоград. мед. академии. – 1997. – № 3. – С. 73–76.

163. Парейшвили В. В. Научное обоснование стратегии и тактики оптимизации профилактики запущенных форм онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у женщин на региональном уровне : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.00.33, 14.00.01 / Парейшвили Виолетта Васильевна ; Иван. гос. мед. акад., Иван. НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова. – СПб., 2002. – 45 с.
164. Пат. 2283491 Российская Федерация, МПК⁶ G 01 N 33/48, G 01 N 33/68. Способ диагностики доброкачественной патологии молочной железы / Л. А. Давыдкина (RU). – № 2005100431/15 ; заявл. 11.01.2005 ; опубл. 10.09.2006, Бюл. № 25.
165. Патологічні зміни молочних залоз після неефективних циклів запліднення *in vitro* та їх корекція / В. Г. Дубініна, О. В. Лук'янчук, Д. А. Кошик [та ін.] // Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2012. – № 1. – С. 162–164.
166. Первичные опухоли молочной железы : практ. рук. по лечению / под ред. [и сост.] В. П. Летягина. – М. : Миклош, 2005. – 331 с.
167. Пересада О. А. Роль тиреоидной патологии в развитии диффузной фиброзно-кистозной мастопатии / О. А. Пересада, Т. В. Колодко // Рецепт. – 2006. – № 6. – С. 47–53.
168. Писарева С. П. Безплідний шлюб: роздуми та проблеми / С. П. Писарева, А. Г. Корнацька // Нова медицина. – 2005. – № 2. – С. 16–21.
169. Подольский В. В. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине / В. В. Подольский, И. Б. Вовк, А. Г. Корнацкая // Здоровье женщины. – 2010. – № 4. – С. 121–126.
170. Поликарпов А. Ф. Влияние щитовидной железы на развитие мастопатии / А. Ф. Поликарпов // Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии : материалы Всерос. науч.-практ. конф., 27-29 мая 2003 г. – М., 2003. – С. 267–268.
171. Поликлиническая гинекология : (клинические лекции) / под ред. В. Н. Прилепской. – М. : Медпресс-информ, 2008. – 634 с.

172. Помазан В. О. Клініко-лабораторне обґрунтування застосування антибактеріальної терапії при фіброзно-кістозній мастопатії і раку молочної залози : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.07 / Помазан Вікторія Олегівна ; Донец. держ. мед. ун-т ім. М. Горького. – Донецьк, 2004. – 18 с.
173. Помазан В. О. Микрофлора содержимого кист и сецернирующих молочных желез при мастопатии у женщин / В. О. Помазан // Вестн. гигиены и эпидемиологии. – 2000. – № 2. – С. 242–244.
174. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. Я. Пшеничникова [и др.]. – М. : Русфармамед, 1995. – 426 с.
175. Прилепская В. Н. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии / В. Н. Прилепская, О. Б. Швецова // Гинекология. – 2000. – № 6. – С. 201–204.
176. Прилепская В. Н. Заболевания молочных желез. Возможности диагностики. (В помощь практическому врачу) / В. Н. Прилепская, Т. Т. Тагиева // Вестн. Рос. Ассоц. акушеров-гинекологов. – 2000. – № 4. – С. 72–78.
177. Прилепская В. Н. Контрацепция инъекционным пролонгированным препаратом “Депо-Провера” / В. Н. Прилепская, Н. И. Кондрикова, Т. Т. Тагиева // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 3. – С. 7–10.
178. Прилепская В. Н. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение / В. Н. Прилепская, А. И. Волобуев, О. Б. Швецова // Гинекология. – 2003. – № 4. – С. 161–165.
179. Прилепская В. Н. Перименопауза: от контрацепции к заместительной гормональной терапии. Преимущества дроспиренона. (В помощь практикующему врачу) / В. Н. Прилепская, В. П. Сметник // Гинекология. – 2009. – № 5. – С. 4–9.
180. Применение радиотермометрии для диагностики рака молочной железы / Л. М. Бурдина, А. В. Вайсблат, С. Г. Веснин [и др.] // Маммология. – 1998. – № 2. – С. 3–11.

181. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги [Електронний ресурс] : наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. – Режим доступу : URL : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041231_676.html . – Назва з екрана.
182. Пролонгована післяпологова лактація як метод лікування та профілактики прогресування фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз / І. А. Жабченко, Л. В. Діденко, О. І. Буткова [та ін.] // Мед. аспекти здоров'я жінки. – 2013. – № 1. – С. 60–61.
183. Пшеничникова Т. Я. Бесплодие в браке / Т. Я. Пшеничникова. – М. : Медицина, 1991. – 318 с.
184. Радзинский В. Е. Комплексный подход к диагностике и лечению гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений / В. Е. Радзинский, И. М. Ордянц // Гинекология. – 2003. – № 4. – С. 144–146.
185. Радиометрия как нетрадиционный метод динамического контроля за пациентками с дисгормональной гиперплазией молочных желез / И. Г. Терентьев, Д. В. Комодов, В. Д. Ермилова [и др.] // Маммология. – 1998. – № 1. – С. 19–21.
186. Рак молочной железы и программа экстракорпорального оплодотворения / А. А. Пароконная, М. И. Нечушкин, Е. Б. Кампова-Полевая, Л. Н. Любченко // Опухоли женс. репродуктив. системы. – 2008. – № 4. – С. 52–56.
187. Ракша И. И. Гормональная и ультразвуковая оценка функционального состояния яичников у женщин с бесплодием воспалительного генеза : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Ракша Ирина Ивановна ; Киев. НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии им. П.М. Буйко. – Киев, 1991. – 19 с.
188. Репродуктивная эндокринология : в 2 т. : пер. с англ. / под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. – М. : Медицина, 1998. – Т. 1. – 702 с.
189. Рожкова Н. И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы / Н. И. Рожкова. – М. : Медицина, 1993. – 224 с.
190. Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктив-

- ного здоров'я сім'ї / А. В. Руденко, О. В. Ромашенко, А. М. Романенко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 2. – С. 83–86.
191. Рощина Г. Ф. Молочная железа: возрастные особенности, заболевания и тактика лечения (клиническая лекция) / Г. Ф. Рощина // Здоровье женщины. – 2008. – № 4. – С. 211–219.
192. Рубан Э. Д. Генетика человека с основами медицинской генетики : учеб. для студентов образоват. учреждений среднего проф. образования / Э. Д. Рубин. – 4-е изд., стер. – Ростов н/Д. : Феникс, 2014. – 319 с.
193. Рудень В. В. Епідеміологічний аналіз захворюваності жінок України на злоякісні новоутворення молочної залози у 2000-2008 роках / В. В. Рудень, Д. Є. Москв'як-Лесняк // Україна. Здоров'я нації. – 2011. – № 2. – С. 57–63.
194. Савельева И. С. Молочные железы и гормональная контрацепция [Электронный ресурс] / И. С. Савельева. – Режим доступа : URL : <http://endomed.ru/php/content.php?id=390> . – Название с экрана.
195. Сандриков В. А. Оценка скорости кровотока в сосудах молочной железы при ее опухолевых поражениях / В. А. Сандриков, Е. П. Фисенко // Вестн. Рос. Акад. мед. наук. – 1998. – № 6. – С. 49–52.
196. Семиглазов В. Ф. Программа скрининга для выявления рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов // Рак молоч. железы : сб. науч. трудов. – М. : Медицина, 1991. – С. 32–37.
197. Семикоз Н. Г. Микрофлора при мастопатии и раке молочной железы у женщин / Н. Г. Семикоз, В. О. Помазан // Вестн. гигиены и эпидемиологии. – 2003. – № 2. – С. 243–247.
198. Сердюк В. Н. Лапароскопические операции в гинекологической практике / В. Н. Сердюк. – Днепропетровск : Поліграфіст, 1999. – 59 с.
199. Серов В. Н. Диагностика заболеваний молочных желез [Электронный ресурс] / В. Н. Серов, Т. Т. Тагиева, В. Н. Прилепская. – Режим доступа : URL : <http://www.mastopatia.ru/artc1.php>. – Название с экрана.

200. Серов В. Н. Состояние молочных желез при эндокринных формах бесплодия, сочетающегося с гиперпролактинемией / В. Н. Серов, О. Ю. Ермолаева, А. Т. Терешин // Маммология. – 1998. – № 1. – С. 3–6.
201. Серов В. Н. Факторы риска развития заболеваний молочных желез / В. Н. Серов, Т. Т. Тагиева, В. Н. Прилепская // Практическая гинекология. (Клинические лекции) / под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – С. 125–141.
202. Серов О. Ф. Факторы риска развития фиброзно-кистозной мастопатии в репродуктивном возрасте и современные подходы к её лечению / О. Ф. Серова, У. Г. Антонова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 4. – С. 75–79.
203. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности : рук. для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М. : Мед. информ. агентство, 2010. – 534 с.
204. Сидоренко Л. М. Мастопатия / Л. М. Сидоренко. – Изд. 3-е, перераб. и доп. – СПб. : Гиппократ, 2007. – 431 с.
205. Симрок В. В. Оценка эффективности негормонального растительного препарата Циклодинон у пациенток с нарушениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси / В. В. Симрок, Е. С. Рубан // Репродуктив. здоровье женщины. – 2007. – № 4. – С. 134–136.
206. Синицын В. А. Лечение больных с фиброзно-кистозной мастопатией, сопровождающейся болевым синдромом / В. А. Синицын, Т. В. Руднева // Здоровье женщины. – 2009. – № 1. – С. 73–74.
207. Синчихин С. П. Фиброзно-кистозная мастопатия в гинекологической практике / С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев // Гинекология. – 2008. – № 2. – С. 59–62.
208. Сметник В. П. Неоперативная гинекология : рук. для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Мед. информ. агентство, 2006. – 629 с.
209. Сметник В. П. Половые гормоны и молочная железа / В. П. Сметник // Гинекология. – 2000. – № 2. – С. 133–136.

210. Сметник В. П. Рентгенологическая плотность молочных желез на фоне длительного использования различных режимов заместительной гормонотерапии в постменопаузе / В. П. Сметник, О. В. Новикова, Н. Ю. Леонова // Рос. онкол. журнал. – 2003. – № 2. – С. 26–32.
211. Смоланка И. И. Дигормональные гиперплазии молочных желез: этиология, клинические формы, принципы терапии / И. И. Смоланка, И. В. Досенко // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 3. – С. 42–47.
212. Смоланка И.И. Лечение фиброзно-кистозной болезни- путь профилактики рака молочной железы / И.И. Смоланка // Репродуктивная эндокринология. –2015, №2 (22). – С.65-69.
213. Сокур Т. В. К вопросам о составе, лекарственной форме и дозировке препарата “Маммолептин” [Электронный ресурс] / Т. В. Сокур // Гинекология. – 2007. – Экстравып. – Режим доступа : URL : <http://www.mammoleptin.ru/ExDaoFarm.html/> . – Название с экрана.
214. Состояние молочных желез при заместительной гормональной терапии / М. С. Габуния, Т. А. Лобова, Л. Г. Егорова, Э. Н. Чепелевская // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 2. – С. 50–53.
215. Состояние молочных желез у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия в постменопаузе / И. С. Сидорова, А. Н. Саранцев, М. И. Пиддубный [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 1. – С. 53–56.
216. Сочетанная дигормональная и опухолевая патология молочной и щитовидной желез в условиях зубной эндемии / И. С. Агеев, А. Н. Великолуг, Т. Р. Жданова, В. М. Жукова // Рос. онкол. журнал. – 1997. – № 3. – С. 41–42.
217. Сравнительная оценка состояния молочных желез при эндокринном бесплодии / Я. Б. Асриян, Т. В. Овсянникова, О. И. Гурина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 53–55.
218. Стариков В. И. Особенности патогенеза и лечения дигормональной гиперплазии и рака молочных желез / В. И. Стариков // Междунар. мед. журнал. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 60–66.

219. Стариков В. И. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения дисгормональной гиперплазии молочных желез / В. И. Стариков // Врачеб. практика. – 2006. – № 6. – С. 53–59.
220. Стрижаков А. Н. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки / А. Н. Стрижаков. – М. : Медицина, 1996. – 255 с.
221. Стрижаков А. Н. Оперативная лапароскопия в гинекологии / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. – М. : Медицина, 1995. – 176 с.
222. Судомо І. О. Експресія рецепторів естрадіолу та прогестерону в ендометрії у хворих на аденоміоз із безуспішними циклами екстракорпорального запліднення / І. О. Судомо, Т. Д. Задорожна // Вісн. морфології. – 2004. – № 2. – С. 338–342.
223. Тагиева Т. Т. Опыт применения препарата “Маммолептин” у больных с фиброзно-кистозной мастопатией [Электронный ресурс] / Т. Т. Тагиева, Е. В. Гогаева // Гинекология. – 2007. – Экстравып. – Режим доступа : URL : <http://www.mammoleptin.ru/ExDaoFarm.html/> . – Название с экрана.
224. Тагиева Т. Т. Опыт применения препарата депо-провера у женщин позднего репродуктивного возраста с фиброзно-кистозной мастопатией / Т. Т. Тагиева // Гинекология. – 2000. – № 4. – С. 113–115.
225. Тактика ведения больных с сочетанными доброкачественными гиперплазиями молочных желез и женских половых органов / В. И. Кулаков, А. И. Волобуев, В. А. Сеницын [и др.] // Гинекология. – 2003. – № 3. – С. 113–115.
226. Татарчук Т. Ф. Гормональные и негормональные аспекты дисгормональных заболеваний молочных желез / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко // Здоровье женщины. – 2012. – № 7. – С. 34–36.
227. Татарчук Т. Ф. Лечение циклической мастодинии у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко // Здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 87–90.
228. Татарчук Т. Ф. Мастодиния на фоне хронического стресса у женщин активного репродуктивного возраста / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко, Т. Н. Тутченко // Здоровье женщины. – 2009. – № 10. – С. 50–54.

229. Татарчук Т. Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины / Т. Ф. Татарчук // Міжнар. ендокринолог. журнал. – 2006. – № 3. – С. 66–74.
230. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – Киев : Заповіт, 2003. – Ч. 1. – 303 с.
231. Телунц А. В. Рост и развитие молочных желез в пубертатном периоде у девушек с гиперандрогенией / А. В. Телунц, Н. В. Сперанская, Л. М. Бурдина // Маммология. – 1996. – № 6. – С. 7–11.
232. Тен С. Б. Изменения секреции прогестерона и пролактина при мастопатиях / С. Б. Тен // Здоровоохранение (Минск). – 1996. – № 1. – С. 48–49.
233. Теория и практика гинекологической эндокринологии : учеб.-метод. пособие / под ред. З. М. Дубоссарской. – Днепропетровск : Лира ЛТД, 2005. – 409 с.
234. Теорія статистики : навч. посіб. для студентів екон. спец. вищ. навч. закладів / П. Г. Вашків, П. І. Пастер, В. П. Сторожук, Є. І. Ткач. – Київ : Либідь, 2001. – 320 с.
235. Тихомиров А. Л. Безопасное лечение и профилактика прогрессирования сочетанных доброкачественных гиперплазий основных гормонально зависимых тканей женщин (обзор литературы) / А. Л. Тихомиров, А. Е. Батаева // Гинекология. – 2013. – № 1. – С. 52–55.
236. Тихомиров А. Л. Местные гормональные препараты в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы, сопровождающихся масталгией / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубин // Рус. мед. журнал. – 2000. – № 18. – С. 768–771.
237. Точиловская Л. В. Диагностика трубного бесплодия и реабилитация репродуктивной функции женщин после микрохирургической коррекции маточных труб : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Точиловская Лариса Владимировна ; Минск. гос. мед. институт. – Минск, 1992. – 18 с.
238. Трапезников Н. Н. Лечение опухолей молочной железы / Н. Н. Трапезников, В. П. Летягин, Д. А. Алиев. – М. : Медицина, 1989. – 175 с.

239. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин / А. С. Гаспаров, Н. И. Волков, Р. Г. Гатаулина, А. Г. Меликян // Проблемы репродукции. – 1999. – № 2. – С. 43–44.
240. Уварова Е. В. Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин / Е. В. Уварова, Н. В. Болдырева // Рус. мед. журнал. – 2007. – № 3. – С. 191–196.
241. Ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний придатков матки / В. Н. Демидов, А. Й. Гус, Н. И. Волков, Р. Г. Гатаулина // Ультразвук. диагностика. – 1997. – № 2. – С. 45–52.
242. Факторы риска рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В. М. Моисеенко, Р. С. Харикова [и др.] // Вопр. онкологии. – 1992. – № 1. – С. 34–42.
243. Фивков В. О. Медико-социальные и клинико-диагностические аспекты фиброзно-кистозной мастопатии у женщин с заболеваниями щитовидной железы : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.33, 14.00.19 / Фивков Вадим Олегович ; [Кемеров. гос. мед. акад. Федер. агентства по здравоохранению и соц. развитию]. – Кемерово, 2006. – 23 с.
244. Фитотерапия при заболеваниях молочных желез и клинико-рентгенологическая оценка результатов лечения / Е. Г. Пинхосевич, Л. М. Бурдина, Л. А. Горячева [и др.] // Маммология. – 1996. – № 4. – С. 15–19.
245. Фишер Л. Н. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни молочной железы : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.27 / Фишер Леонид Наумович ; [Ин-т повышения квалификации Федер. упр. “Медбиоэкстрем”]. – М., 2005. – 21 с.
246. Хамитова Г. В. Комплексное обследование и патогенетическая терапия больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Хамитова Гульшат Валиевна ; Казан. гос. мед. акад., Клин. онкол. центр МЗ Респ. Татарстан. – Казань, 1997. – 19 с.

247. Харченко В. Питание больных с хроническими заболеваниями печени / В. Харченко // DOCTOR. Новый журн. для практ. врачей. – 2001. – № 3. – С. 68–70.
248. Хасанов Р. Ш. Мастопатия : рук. для врачей / Р. Ш. Хасанов, И. А. Гилязутдинов. – Казань : Новое изд., 2006. – 234 с.
249. Хачкурузов С. Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки : [рук. для врачей] / С. Г. Хачкурузов. – 10-е изд. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2008. – 660 с.
250. Хирургическое лечение трубного бесплодия (обзор лит.) / К. В. Краснопольская, С. В. Штыров, А. Е. Бугеренко, Ф. К. Чеченова // Проблемы репродукции. – 2000. – № 4. – С. 31–35.
251. Хомасуридзе А. Г. Применение пролонгированных контрацептивов / А. Г. Хомасуридзе, Р. А. Манушарова // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 2. – С. 45–46.
252. Цыбиков Н. Н. Роль гомоцистеина в патологии человека / Н. Н. Цыбиков, Н. М. Цыбикова // Успехи соврем. биологии. – 2007. – № 5. – С. 471–481.
253. Черкасов Е. Ю. Оптимизация диагностики дисгормональных дисплазий молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Черкасов Евгений Юрьевич ; [Каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Рос. ун-та дружбы народов, Консультатив.-диагност. поликлиника № 121 ЮЗАО г. Москвы]. – М., 2006. – 22 с.
254. Чехун В. Ф. Современные взгляды на формирование лекарственной устойчивости опухолей / В. Ф. Чекун, Ю. В. Шишова // Онкология. – 2000. – № 1. – С. 11–15.
255. Чечуга С. Б. Гормональная контрацепция и дисгормональные болезни молочной железы / С. Б. Чечуга // Жіночий лікар. – 2013. – № 4. – С. 18–26.
256. Чистяков С. С. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни [Электронный ресурс] / С. С. Чистяков, О. П. Гребенникова, В. Е. Шикина. – Режим доступа : URL : <http://www.mastopatia.ru/pronk.html>. – Название с экрана.

257. Чистяков С. С. Онкологические аспекты заболеваний молочной железы / С. С. Чистяков, З. Р. Габуня, О. П. Гребенникова // Гинекология. – 2001. – № 5. – С. 184–187.
258. Чумаченко П. А. Молочная железа: морфометрический анализ / П. А. Чумаченко, И. П. Шлыков. – Воронеж : Изд-во Воронеж. ун-та, 2004. – 160 с.
259. Швецова О. Б. Возможности применения препарата прожестожель у больных с масталгией [Электронный ресурс] / О. Б. Швецова – Режим доступа : URL : <http://www.nedug.ru/lib/lit/giniec/01oct/giniec20/giniec.htm>. – Название с экрана.
260. Шевель Т. Г. Рівень гомоцистеїну та фолатів у вагітних з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз / Т. Г. Шевель // Журн. Нац. акад. мед. наук України. – 2013. – Т. 19, дод. – С. 148–149.
261. Шевченко О. П. Гомоцистеин – новый фактор риска атеросклероза и тромбоза: Лекция / О. П. Шевченко // Клин. лаборатор. диагностика. – 2004. – № 10. – С. 25–31.
262. Шекера І. О. Особливості лікувально-профілактичних заходів порушень лактації у жінок із доброякісними дисплазіями молочних залоз / І. О. Шекера // Журн. Нац. акад. мед. наук України. – 2013. – Т. 19, дод. – С. 149–150.
263. Шенкер Дж. Лечение бесплодия и рак молочной железы / Дж. Шенкер, Л. Бжезинский // Проблемы репродукции. – 1998. – № 1. – С. 59–60.
264. Шитова Г. В. Комплексне лікування хворих з трубно-перитонеальними формами неплідності із застосуванням лапароскопічної хірургії : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.01 / Шитова Ганна Валентинівна; Одес. держ. мед. університет. – Одеса, 2001. – 19 с.
265. Ших Е. В. Клинико-фармакологическое обоснование применения витаминов-антиоксидантов в комплексной терапии заболеваний молочной железы / Е. В. Ших // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – № 2. – С. 99–104.
266. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия : теоретические и прак-

- тические подходы : [рук. для врачей] / под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова. – 2-е изд., доп. – М. : Мед. информ. агентство, 2004. – 781 с.
267. Эффективность современной комплексной терапии у молодых женщин с хроническим эндометритом и фиброзно-кистозной мастопатией / П. Н. Веропотвелян, Н. П. Веропотвелян, В. И. Богомазова [и др.] // Репродуктив. здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 117–121.
268. Юзько А. М. Способ пролонгированного циклического приема комбинированных оральных контрацептивов / А. М. Юзько, Г. Ф. Рощина // Репродуктив. здоровье женщины. – 2008. – № 4. – С. 233–236.
269. A comparative study of four serological tumor markers for the detection of breast cancer / S. R Clinton, K. L. Beason, S. Bryant [et al.] // Biomed. Sci Instrum. – 2003. – Vol. 39. – P. 408–414.
270. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer / G. C. Kabat, J. G. Jones, N. Olson [et al.] // Cancer Causes Control. – 2010. – Vol. 21, N 6. – P. 821–828.
271. A profile of serum CA 15-3, carcinoembryonic antigen, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyl transferase levels in patients with breast cancer / P. K. Buamah, D. J. Bent, W. A. Bodger, A. W. Skillen // J. Surg. Oncol. – 1993. – Vol. 53, N 2. – P. 84–87.
272. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer / S. J. London, J. L. Connolly, S. J. Schnitt, G. A. Colditz // JAMA. – 1992. – Vol. 267, N 7. – P. 941–944.
273. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study / F. Guadagni, P. Ferroni, S. Carlini [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2001. – Vol. 7, N 8. – P. 2357–2362.
274. Addressing health disparities in Hispanic breast cancer: accurate and inexpensive sequencing of BRCA1 and BRCA2 / M. Dean, J. Boland, M. Yeager [et al.] // Gigascience. – 2015. – Vol. 4. – Art. No 50.
275. Allen V. M. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology / V. M. Allen, R. D. Wilson, A. Cheung // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2006. – Vol. 28, N 3. – P. 220–250.

276. Alvarado M. V. Immunolocalization of inhibin in the mammary gland of rats treated with hCG / M. V. Alvarado, J. Russo, I. H. Russo // *J. Histochem. Cytochem.* – 1993. – Vol. 41, N 1. – P. 29–34.
277. Anderson E. Estrogen responsiveness and control of normal human breast proliferation / E. Anderson, R. B. Clarke, A. Howell // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* – 1998. – Vol. 3, N 1. – P. 23–35.
278. Assessment of the proliferative, apoptotic and cellular renovation indices of the human mammary epithelium during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle / M. A. Navarrete, C. M. Maier, R. Falzoni [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2005. – Vol. 7, N 3. – P. R306–R313.
279. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer / M. D. Holmes, D. J. Hunter, G. A. Colditz [et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281, N 10. – P. 914–920.
280. Association of polymorphisms in the estrogen receptor β (ESR2) with unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) in Chinese population / J. Hu, J. Wang, H. Xiang [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, N 9. – P. 1727–1729.
281. Automated breast ultrasound system (ABUS): reproducibility of mass localization, size measurement, and characterization on serial examinations / J. M. Chang, J. H. Cha, J. S. Park [et al.] // *Acta Radiol.* – 2015. – Vol. 56, N 10. – P. 1163–1170.
282. Automated ultrasound of the breast for diagnosis: interobserver agreement on lesion detection and characterization / H. J. Shin, H. H. Kim, J. H. Cha [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 197, N 3. – P. 747–754.
283. Aziz N. Laparoscopic evaluation of female factors in infertility / N. Aziz // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2010. – Vol. 20, N 10. – P. 649–652.
284. Benign breast disease and the risk of breast cancer / L. C. Hartmann, T. A. Sellers, M. H. Frost [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, N 3. – P. 229–237.
285. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women / M. L. Cote, J. J. Ruterbusch, B. Alosch [et al.] // *Cancer*

- Prev. Res. (Phila). – 2012. – Vol. 5, N 12. – P. 1375–1380.
286. Benign breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer / J. A. Tice, E. S. O'Meara, D. L. Weaver [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2013. – Vol. 105, N 14. – P. 1043–1049.
287. Benign breast lesions at risk of developing cancer—a challenging problem in breast cancer screening programs: five years' experience of the Breast Cancer Screening Program in Verona (1999–2004) / E. Manfrin, R. Mariotto, A. Remo [et al.] // Cancer. – 2009. – Vol. 115, N 3. – P. 499–507.
288. Benign breast lesions that simulate malignancy: magnetic resonance imaging with radiologic-pathologic correlation / A. Iglesias, M. Arias, P. Santiago [et al.] // Curr. Probl. Diagn. Radiol. – 2007. – Vol. 36, N 2. – P. 66–82.
289. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value / E. Lazarus, M. B. Mainiero, B. Schepps [et al.] // Radiology. – 2006. – Vol. 239, N 2. – P. 385–391.
290. Bocker W. [New aspects in the pathology of the mammary gland] : [article in German] / W. Bocker, T. Decker // Pathologe. – 2009. – Vol. 30, N 1. – P. 4–5.
291. BRCA1 and BRCA2 as molecular targets for phytochemicals indole-3-carbinol and genistein in breast and prostate cancer cells / S. Fan, Q. Meng, K. Auborn [et al.] // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 94, N 3. – P. 407–426.
292. Breast cancer incidence in a cohort of women with benign breast disease from a multiethnic, primary health care population / M. J. Worsham, J. Abrams, U. Raju [et al.] // Breast J. – 2007. – Vol. 13, N 2. – P. 115–121.
293. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program / X. Castells, L. Domingo, J. M. Corominas [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2015. – Vol. 149, N 1. – P. 237–244.
294. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis / S. W. Dyrstad, Y. Yan, A. M. Fowler, G. A. Colditz // Breast Cancer Res. Treat. – 2015. – Vol. 149, N 3. – P. 569–575.

295. Breast imaging reporting and data system lexicon for US: interobserver agreement for assessment of breast masses / N. Abdullah, B. Mesurole, M. El-Khoury, E. Kao // *Radiology*. – 2009. – Vol. 252, N 3. – P. 665–672.
296. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients / T. Maltaris, M. Weigel, A. Mueller [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2008. – Vol. 10, N 2. – Art. No 206.
297. Clarke R. B. Ovarian steroids and the human breast: regulation of stem cells and cell proliferation / R. B. Clarke // *Maturitas*. – 2006. – Vol. 54, N 4. – P. 327–334.
298. Clemons M. Estrogen and the risk of breast cancer / M. Clemons, P. Goss // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344, N 4. – P. 276–285.
299. Clinical application of qualitative assessment for breast masses in shear-wave elastography / H. M. Gweon, J. H. Youk, E. J. Son, J. A. Kim // *Eur. J. Radiol.* – 2013. – Vol. 82, N 11. – P. e680–e685.
300. [Clinical efficacy of tamoxifen in the treatment of premenstrual mastodynia] : [article in Italian] / R. Grieco, A. Cellura, R. Geranio [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 1998. – Vol. 50, N 3. – P. 101–103.
301. Comparison of FSH receptor polymorphisms between infertile and fertile women / B. Sever, M. Simsek, M. E. Akar [et al.] // *Biomed. Res.* – 2014. – Vol. 25, N 1. – P. 121–126.
302. Comparison of lesion detection in the transverse and coronal views on automated breast sonography / E. Y. Chae, J. H. Cha, H. H. Kim, H. J. Shin // *J. Ultrasound Med.* – 2015. – Vol. 34, N 1. – P. 125–135.
303. Davis J. R. Prolactin and reproductive medicine / J. R. Davis // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 16, N 4. – P. 331–337.
304. De la Haba-Rodriguez J. Impact of breast cancer treatment on fertility / J. de la Haba-Rodriguez, M. Calderay // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 123, Suppl. 1. – P. 59–63.
305. De Souza A. P. Tumor immunosuppressive environment: effects on tumor-specific and nontumor antigen immune responses / A. P. de Souza, C. Bonorino // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2009. – Vol. 9, N 9. – P. 1317–1332.

306. Diagnostic performance of automated breast ultrasound as a replacement for a hand-held second-look ultrasound for breast lesions detected initially on magnetic resonance imaging / E. Y. Chae, H. J. Shin, H. J. Kim [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2013. – Vol. 39, N 12. – P. 2246–2254.
307. Diagnostic value of the tumor markers in breast cancer / V. Yasasever, D. Karaloglu, N. Erturk, N. Dalay // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 1994. – Vol. 15, N 1. – P. 33–36.
308. Differentiation of benign and malignant breast lesions: a comparison between automatically generated breast volume scans and handheld ultrasound examinations / H. Y. Wang, Y. X. Jiang, Q. L. Zhu [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81, N 11. – P. 3190–3200.
309. Dunn L. Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer / L. Dunn, K. R. Fox // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 21, N 1. – P. 68–73.
310. Effect of combined oral contraceptives on breast epithelial proliferation in young women / D. Garcia y Narvaiza, M. A. Navarrete, R. Falzoni [et al.] // *Breast J.* – 2008. – Vol. 14, N 5. – P. 450–455.
311. Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically postmenopausal cynomolgus macaques / J. M. Cline, G. Soderqvist, E. von Schoultz [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 174, N 1, pt. 1. – P. 93–100.
312. Effects of oral contraceptives containing ethinylestradiol with either drospirenone or levonorgestrel on various parameters associated with well-being in healthy women: a randomized, single-blind, parallel-group, multicentre study / S. Kelly, E. Davies, S. Fearn [et al.] // *Clin. Drug Investig.* – 2010. – Vol. 30, N 5. – P. 325–336.
313. Enhanced prediction of breast cancer prognosis by evaluating expression of p53 and prostate-specific antigen in combination / H. Yu, M. A. Levesque, G. M. Clark, E. P. Diamandis // *Br. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 81, N 3. – P. 490–495.
314. Essential role of the cancer stem/progenitor cell marker nucleostemin for indole-3-carbinol anti-proliferative responsiveness in human breast

- cancer cells / A. S. Tin, A. H. Park, S. N. Sundar, G. L. Firestone // *BMC Biol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 72.
315. Estrogen receptor 2 and progesterone receptor gene polymorphisms and lipid levels in women with different hormonal status / S. Almeida, N. Franken, M. R. Zandona [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2005. – Vol. 5, N 1. – P. 30–34.
 316. Estrogen receptors ER alpha and ER beta in proliferation in the rodent mammary gland / G. Cheng, Z. Weihua, M. Warner, J. A. Gustafsson // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101, N 11. – P. 3739–3746.
 317. Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models / K. P. Bhat, D. Lantvit, K. Christov [et al.] // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61, N 20. – P. 7456–7463.
 318. Ferguson D. J. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the “resting” human breast / D. J. Ferguson, T. J. Anderson // *Br. J. Cancer.* – 1981. – Vol. 44, N 2. – P. 177–181.
 319. Ferrara A. Benign breast disease / A. Ferrara // *Radiol. Technol.* – 2011. – Vol. 82, N 5. – P. 447M–462M.
 320. Fertility after breast cancer treatment / M. Kasum, L. Beketic-Oreskovic, P. F. Peddi [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 173. – P. 13–18.
 321. Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin’s lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT / M. von Wolff, M. Montag, R. Dittrich [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 284, N 2. – P. 427–435.
 322. Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review / M. R. Cruz, J. C. Prestes, D. L. Gimenes, M. F. Fanelli // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, N 1. – P. 138–143.
 323. First evaluation of the diagnostic accuracy of an automated 3D ultrasound system in a breast screening setting / F. Stoblen, S. Landt, R. Stelkens-Gebhardt [et al.] // *Anticancer Res.* – 2011. – Vol. 31, N 8. – P. 2569–2574.

324. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia / E. B. Kilicdag, E. Tarim, T. Bagis [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2004. – Vol. 85, N 3. – P. 292–293.
325. Fujii S. Exploiting dendritic cells and natural killer T cells in immunotherapy against malignancies / S. Fujii // *Trends. Immunol.* – 2008. – Vol. 29, N 5. – P. 242–249.
326. Furr P. M. Long-term viability of stored mycoplasmas and ureaplasmas / P. M. Furr, D. Taylor-Robinson // *J. Med. Microbiol.* – 1990. – Vol. 31, N 3. – P. 203–206.
327. Gail M. H. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer / M. H. Gail, J. P. Costantino // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2001. – Vol. 93, N 5. – P. 334–335.
328. Gomel V. From microsurgery to laparoscopic surgery: a progress / V. Gomel // *Fertil. Steril.* – 1995. – Vol. 63, N 3. – P. 464–468.
329. Gonzalez-Angulo A. M. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer / A. M. Gonzalez-Angulo, F. Morales-Vasquez, G. N. Hortobagyi // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – Vol. 608. – P. 1–22.
330. [Granulomatous lesions of the breast. Their role in inflammatory breast pathology and their relations to lobular granulomatous mastitis] : [article in French] / N. Tournemaine, F. Nombalais, J. Weber [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 1987. – Vol. 16, N 1. – P. 75–83.
331. Gross S. Immunosuppressive mechanisms in human tumors: why we still cannot cure cancer / S. Gross, P. Walden // *Immunol. Lett.* – 2008. – Vol. 116, N 1. – P. 7–14.
332. Gurgan T. Pregnancy and assisted reproduction techniques in men and women after cancer treatment / T. Gurgan, C. Salman, A. Demirel // *Placenta.* – 2008. – Vol. 29, Suppl. B. – P. 152–159.
333. Healy D. L. Female infertility: causes and treatment / D. L. Healy, A. O. Trounson, A. N. Andersen // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343, N 8912. – P. 1539–1544.
334. Herynk M. H. Estrogen receptor mutations in human disease / M. H. Herynk, S. A. Fuqua // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25, N 6. – P. 869–898.

335. Hoffman A. R. Patient guide to hyperprolactinemia diagnosis and treatment / A. R. Hoffman, S. Melmed, J. Schlechte // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 35A–36A.
336. Honda K. Type I interferon [corrected] gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors / K. Honda, A. Takaoka, T. Taniguchi // *Immunity.* – 2006. – Vol. 25, N 3. – P. 349–360.
337. Hovey R. C. Regulation of mammary gland growth and morphogenesis by the mammary fat pad: a species comparison / R. C. Hovey, T. B. McFadden, R. M. Akers // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* – 1999. – Vol. 4, N 1. – P. 53–68.
338. Hulka J. F. Textbook of laparoscopy / J. F. Hulka, H. Reich. – 3rd ed. – Philadelphia : W.B. Saunders, 1998. – xxxii, 548 p.
339. Human prolactin (hPRL) antagonists inhibit hPRL-activated signaling pathways involved in breast cancer cell proliferation / M. Llovera, C. Pichard, S. Bernichtein [et al.] // *Oncogene.* – 2000. – Vol. 19, N 41. – P. 4695–4705.
340. IFN- γ +874 A/T polymorphism and cancer risk: an updated analysis based on 32 case-control studies / F. Liu, B. Li, Y. G. Wei [et al.] // *Cytokine.* – 2011. – Vol. 56, N 2. – P. 200–207.
341. [Immune response and cancer] : [article in French] / F. El Hage, S. Abouzahr-Rifai, F. Meslin [et al.] // *Bull. Cancer.* – 2008. – Vol. 95, N 1. – P. 57–67.
342. Immunosuppressive mechanisms in cancer: consequences for the development of therapeutic vaccines / S. Gross, A. Geldmacher, T. Sharav [et al.] // *Vaccine.* – 2009. – Vol. 27, N 25/26. – P. 3398–3400.
343. Improving antitumor immune responses by circumventing immunoregulatory cells and mechanisms / G. Lizée, L. G. Radványi, W. W. Overwijk, P. Hwu // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12, N 16. – P. 4794–4803.
344. Individual reference ranges of CA 15-3, MCA and CEA in recurrence of breast cancer / W. G. Holzels, R. Beer, W. Deschner [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* – 1995. – Vol. 221. – P. 93–101.

345. Interdependence of radial scar and proliferative disease with respect to invasive breast carcinoma risk in patients with benign breast biopsies / M. E. Sanders, D. L. Page, J. F. Simpson [et al.] // *Cancer*. – 2006. – Vol. 106, N 7. – P. 1453–1461.
346. Interobserver agreement on the interpretation of automated whole breast ultrasonography / E. J. Kim, S. H. Kim, B. J. Kang, Y. J. Kim // *Ultrasonography*. – 2014. – Vol. 33, N 4. – P. 252–258.
347. [It is possible to prescribe a hormonal replacement therapy for a woman with proliferative mastopathy with atypia] : [article in French] / M. Espie, C. Cuvier, F. Perret, P. H. Cottu // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2002. – Vol. 30, N 4. – P. 331–335.
348. Jatoi I. The natural history of breast cancer / I. Jatoi // *Surg. Clin. North Am.* – 1999. – Vol. 79, N 5. – P. 949–960.
349. Johnson N. P. Cochrane review: post-operative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery / N. P. Johnson, A. Watson // *Hum. Reprod. Update*. – 2000. – Vol. 6, N 3. – P. 259–267.
350. Kottmann L. M. Pelvic inflammatory disease: clinical overview / L. M. Kottmann // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* – 1995. – Vol. 24, N 8. – P. 759–767.
351. Kutteh W. H. Recurrent pregnancy loss: an update / W. H. Kutteh // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 11, N 5. – P. 435–439.
352. Lack of association between Hashimoto thyroiditis and breast cancer: a quantitative research synthesis / N. J. Sarlis, L. Gourgiotis, F. Pucino, G. J. Tolis // *Hormones (Athens)*. – 2002. – Vol. 1, N 1. – P. 35–41.
353. Lark S. Integrative medicine: fibrocystic breast disease [Electronic resource] / S. Lark. – Way of access : URL : <http://www.healthy.net/scr/article.aspx?Id=1379> . – Title from the screen.
354. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study / L. C. Collins, H. J. Baer, R. M. Tamimi [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109, N 2. – P. 180–187.

355. Malmberg K. J. Effective immunotherapy against cancer: a question of overcoming immune suppression and immune escape? / K. J. Malmberg // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2004. – Vol. 53, N 10. – P. 879–892.
356. *Manual of endocrinology and metabolism* / ed. by N. Lavin. – 4th ed. – Philadelphia : Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2009. – xxi, 837 p.
357. Mao C. P. Immunotherapeutic strategies employing RNA interference technology for the control of cancers / C. P. Mao, C. F. Hung, T. C. Wu // *J. Biomed. Sci.* – 2007. – Vol. 14, N 1. – P. 15–29.
358. Marchant D. J. Benign breast disease / D. J. Marchant // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2002. – Vol. 29, N 1. – P. 1–20.
359. Mastellos D. C. Targeting innate immune pathways in cancer immunotherapy: state of the art / D. C. Mastellos // *J. BUON.* – 2009. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. S123–S130.
360. Mechanisms of action of estrogen and progesterone / F. J. DeMayo, B. Zhao, N. Takamoto, S. Y. Tsai // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 955. – P. 48–59.
361. Meisner A. L. Breast disease: benign and malignant / A. L. Meisner, M. H. Fekrazad, M. E. Royce // *Med. Clin. North Am.* – 2008. – Vol. 92, N 5. – P. 1115–1141.
362. Menstrual and reproductive history, postmenopausal hormone use, and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast: a cohort study / Y. Cui, D. L. Page, D. S. Lane, T. E. Rohan // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – Vol. 114, N 1. – P. 113–120.
363. Methylation of estrogen receptor beta promoter correlates with loss of ER-beta expression in mammary carcinoma and is an early indication marker in premalignant lesions / A. Rody, U. Holtrich, C. Solbach [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2005. – Vol. 12, N 4. – P. 903–916.
364. Mgbonyebi O. P. Antiproliferative effect of synthetic resveratrol on human breast epithelial cells / O. P. Mgbonyebi, J. Russo, I. H. Russo // *Int. J. Oncol.* – 1998. – Vol. 12, N 4. – P. 865–869.

365. Miller A. M. Tumor escape mechanisms in prostate cancer / A. M. Miller, P. Pisa // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2007. – Vol. 56, N 1. – P. 81–87.
366. Multivariate analysis of DNA ploidy, p53, c-erbB-2 proteins, EGFR, and steroid hormone receptors for prediction of poor short term prognosis in breast cancer / S. Eissa, A. Khalifa, A. el-Gharib [et al.] // *Anticancer. Res.* – 1997. – Vol. 17, N 2B. – P. 1417–1423.
367. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls / C. Ankarberg-Lindgren, M. Elfving, K. A. Wikland, E. Norjavaara // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, N 7. – P. 3039–3044.
368. Nomura Y. Benign breast disease as a breast cancer risk in Japanese women / Y. Nomura, H. Tashiro, Y. Katsuda // *Jpn. J. Cancer Res.* – 1993. – Vol. 84, N 9. – P. 938–944.
369. Norris T. G. Benign breast disease / T. G. Norris // *Radiol. Technol.* – 2001. – Vol. 72, N 3. – P. 245–267.
370. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study / Z. Kozinszky, J. Zádori, H. Orvos [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2003. – Vol. 82, N 9. – P. 850–856.
371. Oktem O. Fertility preservation for breast cancer patients / O. Oktem, K. Oktay // *Semin. Reprod. Med.* – 2009. – Vol. 27, N 6. – P. 486–492.
372. Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization / W. A. Berg, J. D. Blume, J. B. Cormack, E. B. Mendelson // *Radiology.* – 2006. – Vol. 241, N 2. – P. 355–365.
373. Orentas R. J. Suppression of anti-cancer immunity by regulatory T cells: back to the future / R. J. Orentas, M. E. Kohler, B. D. Johnson // *Semin. Cancer Biol.* – 2006. – Vol. 16, N 2. – P. 137–149.
374. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival: a randomized clinical trial / M. Lambertini, L. Boni, A. Michelotti [et al.] // *JAMA.* – 2015. – Vol. 314, N 24. – P. 2632–2640.
375. Page D. L. The woman at high risk for breast cancer. Importance of hyperplasia / D. L. Page // *Surg. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 76, N 2. – P. 221–230.

376. Patel S. S. Hyperprolactinaemia / S. S. Patel, V. Bamigboye // J. Obstet. Gynaecol. – 2007. – Vol. 27, N 5. – P. 455–459.
377. Pearlman M. D. Benign breast disease / M. D. Pearlman, J. L. Griffin // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116, N 3. – P. 747–758.
378. [Perinatal outcome of twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques and those conceived spontaneously] : [article in Chinese] / R. Liang, Y. Luo, G. Li, W. Yu // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2002. – Vol. 37, N 6. – P. 327–330.
379. Preoperative values of CA 15-3 and CEA as prognostic factors in breast cancer: a multivariate analysis / F. Canizares, J. Sola, M. Perez [et al.] // Tumour Biol. – 2001. – Vol. 22, N 5. – P. 273–281.
380. Probably benign lesions at breast magnetic resonance imaging: preliminary experience in high-risk women / L. Liberman, E. A. Morris, C. L. Benton [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 98, N 2. – P. 377–388.
381. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually / M. H. Gail, L. A. Brinton, D. P. Byar [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1989. – Vol. 81, N 24. – P. 1879–1886.
382. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion / C. Marini, C. Iacconi, M. Giannelli [et al.] // Eur. Radiol. – 2007. – Vol. 17, N 10. – P. 2646–2655.
383. Rahman K. M. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells / K. M. Rahman, O. Aranha, F. H. Sarkar // Nutr. Cancer. – 2003. – Vol. 45, N 1. – P. 101–112.
384. Recall rate of screening ultrasound with automated breast volumetric scanning (ABVS) in women with dense breasts: a first quarter experience / E. K. Arleo, M. Saleh, D. Ionescu [et al.] // Clin. Imaging. – 2014. – Vol. 38, N 4. – P. 439–444.
385. Rekha P. L. A differential association of interferon-gamma high-producing allele T and low-producing allele A (+874 A/T) with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease / P. L. Rekha, M. Ishaq, V. Valluri // Scand. J. Immunol. – 2006. – Vol. 64, N 4. – P. 438–443.

386. Report of Endometrial Cancer in Australian BRCA1 and BRCA2 mutation-positive Families / D. L. Duffy, Y. C. Antill, C. J. Stewart [et al.] // *Twin Res. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 14, N 2. – P. 111–118.
387. Risk factors for breast cancer in women biopsied for benign breast disease: a nested case-control study / G. C. Kabat, J. G. Jones, N. Olson [et al.] // *Cancer Epidemiol.* – 2010. – Vol. 34, N 1. – P. 34–39.
388. Risk factors for tubal infertility. Influence of history of prior pelvic inflammatory disease / B. A. Mueller, M. Luz-Jimenez, J. R. Daling [et al.] // *Sex. Transm. Dis.* – 1992. – Vol. 19, N 1. – P. 28–34.
389. Ross J. Pelvic inflammatory disease / J. Ross // *Clin. Evid.* – 2004. – N 11. – P. 2121–2127.
390. Russo I. H. Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies / I. H. Russo, J. Russo // *Environ. Health Perspect.* – 1996. – Vol. 104, N 9. – P. 938–967.
391. Russo I. H. Primary prevention of breast cancer by hormone-induced differentiation / I. H. Russo, J. Russo // *Recent Results Cancer Res.* – 2007. – Vol. 174. – P. 111–130.
392. Russo I. H. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression / I. H. Russo, J. Russo // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* – 1998. – Vol. 3, N 1. – P. 49–61.
393. Schnitt S. J. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond / S. J. Schnitt // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27, N 6. – P. 836–841.
394. [Scope and limitations of diagnostics in breast disease – focussing on large core biopsy] : [article in German] / J. C. de Waal, K. Prechtel, J. Weitz [et al.] // *Ultraschall Med.* – 2006. – Vol. 27, N 5. – P. 456–461.
395. Seli E. Fertility preservation options for female patients with Malignancies / E. Seli, J. Tangir // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 17, N 3. – P. 299–308.
396. Semm K. Pelviscopic surgery: a key for conserving fertility / K. Semm // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1991. – Vol. 626. – P. 372–398.

397. Shibli-Rahhal A. Hyperprolactinemia and infertility / A. Shibli-Rahhal, J. Schlechte // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 40, N 4. – P. 837–846.
398. Sirakov M. [Mastodynon – real alternative in the treatment of hormonal disorders] : [article in Bulgarian] / M. Sirakov, S. Ivanov // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. – 2004. – Vol. 43, Suppl. 3. – P. 39–41.
399. Sonmezer M. Assisted reproduction and breast cancer / M. Sonmezer, C. Atabekoglu // *Minerva Ginecol.* – 2007 – Vol. 59, N 4. – P. 403–414.
400. Sonmezer M. Assisted reproduction and fertility preservation techniques in cancer patients / M. Sonmezer, K. Oktay // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2008. – Vol. 15, N 6. – P. 514–522.
401. Sonmezer M. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy / M. Sonmezer, K. Oktay // *Oncologist.* – 2006. – Vol. 11, N 5. – P. 422–434.
402. Sonographic screening for thyroid cancer in females undergoing breast sonography / J. S. Park, K. K. Oh, E. K. Kim [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2006. – Vol. 186, N 4. – P. 1025–1028.
403. Spicer D. V. The endocrine prevention of breast cancer / D. V. Spicer, E. A. Krecker, M. C. Pike // *Cancer Invest.* – 1995. – Vol. 13, N 5. – P. 495–504.
404. Status of estrogen receptor 1 (ESR1) gene in mastopathy predicts subsequent development of breast cancer / S. D. Soysal, I. B. Kilic, C. R. Regenbrecht [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2015. – Vol. 151, N 3. – P. 709–715.
405. Targeted ultrasound of the breast in women with abnormal MRI findings for whom biopsy has been recommended / M. Meissnitzer, D. D. Dershaw, C. H. Lee, E.A. Morris // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2009. Vol. 193, N 4. – P. 1025–1029.
406. Targeting the immune system in cancer / D. Chaudhuri, R. Suriano, A. Mittelman, R. K Tiwari // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2009. – Vol. 10, N 2. – P. 166–184.

407. Thangapazham R. Д. Green tea polyphenol and epigallocatechin gallate induce apoptosis and inhibit invasion in human breast cancer cells / R. L. Thangapazham, N. Passi, R. K. Maheshwari. // *Cancer Biol. Ther.* – 2007. – Vol. 6, N 12. – P. 1938–1943.
408. The influence of family history and histological stratification on breast cancer risk in women with benign breast disease: a meta-analysis / W. B. Zhou, D. Q. Xue, X. A. Liu [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 137, N 7. – P. 1053–1060.
409. This P. [Breast cancer and fertility: critical review, considerations and perspectives] : [article in French] / P. This // *Bull. Cancer.* – 2008. – Vol. 95, N 1. – P. 17–25.
410. US-guided diffuse optical tomography for breast lesions: the reliability of clinical experience / M. J. Kim, J. Y. Kim, J. H. Youn [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2011. – Vol. 21, N 7. – P. 1353–1363.
411. 411. Whiteside T.L. Immune suppression in cancer: effects on immune cells, mechanisms and future therapeutic intervention / T.L. Whiteside // *Seminars in Cancer Biology.* – 2006. – Vol. 16, no. 1. – pp. 3-15.
412. 412.Zervoudis S. Reproduction after breast cancer / S. Zervoudis, G. Iatrakis, I. Navrozoglou // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2010. – Vol. 24, N 1. – P. 81–86.

