

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Ласачко Светлана Анатольевна

**НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ЖЕНЩИН
С НЕОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ
(ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА)**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Донецк – 2021

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк

- Научный консультант: **Чайка Владимир Кириллович**
член-корреспондент НАМНУ
доктор медицинских наук, профессор
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО
- Официальные оппоненты: **Ткаченко Людмила Владимировна**
доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИНМФО
- Лапочкина Нина Павловна**
доктор медицинских наук, доцент
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
заведующая кафедрой онкологии, акушерства и гинекологии
- Седаков Игорь Евгеньевич**
доктор медицинских наук, профессор
Республиканский онкологический центр
имени профессора Г. В. Бондаря
Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
главный врач
- Ведущая организация: **Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации**
Медицинская академия имени С. И. Георгиевского

Защита состоится «22» сентября 2021 года в 11 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283114, г. Донецк, проспект Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА.

Тел.: (062) 344-41-51; факс: (062) 344-40-01; e-mail: sovetsd01.009.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16); <https://dnmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.009.01, к. м. н.

В. В. Вустенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Состояние репродуктивного здоровья (РЗ) – неотъемлемая составляющая здоровья нации в целом и имеет стратегическое значение для развития общества. Несмотря на определенные позитивные изменения в охране РЗ (создание службы планирования семьи, уменьшение количества абортов), тенденция к ухудшению состояния репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста сохраняется, до 50 % женщин не удовлетворены качеством оказания акушерско-гинекологической помощи (Андреева М. В., Ткаченко Л. В. с соавт., 2015). Количество зарегистрированных гинекологических заболеваний (ГЗ) не уменьшается, остаются актуальными проблемы невынашивания беременности и бесплодия (Джамалудинова А. Ф., Гонян М. М., 2017; Ордянц И. М., Коган Е. А., 2019). Эти факторы являются предпосылками развития дисгормональных процессов в женской репродуктивной системе, увеличения количества предопухолевой патологии (Рожкова Н. И., 2016; Dyrstad S.W. et al., 2015; Cuzick J. et al., 2015).

Неопухолевые заболевания молочных желез (МЖ) диагностируются в репродуктивном возрасте от 30 % до 70 %; на фоне гинекологических заболеваний частота патологических процессов в МЖ возрастает до 98 % (Чайка В.К. с соавт., 2013; Аминодова И. П., Лапочкина Н. П., 2014; Радзинский В. Е., 2017; Алексеева Т. А., 2019). Отдельные формы доброкачественных процессов несут в себе повышенный риск злокачественной трансформации и требуют оперативного лечения; при кистозной мастопатии с эпителиальной пролиферацией риск развития рака молочной железы (РМЖ) удваивается (Рожкова В. И., 2016; Беспалов В. Г., 2015, Castells X., 2015). Большинство имеющихся публикаций посвящено вопросам скрининга и диагностики заболеваний МЖ, что связано, в первую очередь, с необходимостью организации ранней диагностики РМЖ, который прочно занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин (Каприн А. Д., 2019; Седаков И. Е. с соавт., 2018). Оперативные вмешательства на МЖ ухудшают качество жизни пациенток, страдают в первую очередь показатели психологического здоровья (Шабаетв Р. М., 2018; Сперанский Д. Л., Ткаченко Л. В. с соавт., 2015).

Существование тесной патогенетической взаимосвязи между состоянием МЖ и нарушениями РЗ признается большинством исследователей, но механизмы такой взаимосвязи остаются не ясными, результаты исследований и отношение разных авторов к интерпретации состояния МЖ при выборе метода

лечения гинекологических заболеваний противоречивы. Отсутствует единая концепция дифференцированного подхода к оказанию помощи в зависимости от нозологической формы заболевания МЖ, организационные подходы спорны. Таким образом, на основании широкой распространенности неопухолевых заболеваний МЖ у женщин с нарушениями репродуктивного возраста и ряда нерешенных вопросов, можно обоснованно считать проблему диагностики и комплексной профилактики неопухолевых заболеваний МЖ у пациенток с нарушениями РЗ достаточно актуальной для современной медицины.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ (НИР) Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи и является фрагментами НИР: «Разработать, научно обосновать и внедрить алгоритмы диагностики, прогнозирования и комплексной профилактики нарушений репродуктивного здоровья у женщин с неопухолевыми поражениями молочных желез» (№ госрегистрации 0109U008724, шифр МК 10.06.03, сроки исполнения 2010–2012 гг.), «Профилактика нарушений репродуктивного здоровья у женщин» (шифр НИИ МПС 067, сроки исполнения 2012–2014 гг.), «Разработать современные диагностические, профилактические и лечебные технологии при патологии репродуктивных органов и нарушениях репродуктивного здоровья» (№ госрегистрации 0113U002206, шифр МК 13.06.03, сроки исполнения 2014–2016 гг.), «Разработать и внедрить дифференцированный подход к диагностике, лечению и профилактике нарушений репродуктивного здоровья различного генеза» (шифр УН 16.09.14, сроки исполнения 2016–2018 гг.).

Степень разработанности темы исследования. Программы скрининга РМЖ, хоть и различаются в разных странах, но имеют достаточно четкий алгоритм (Овсянникова Т. В., 2017; Седаков И. Е. с соавт., 2019). В то же время, организационные подходы к оказанию помощи пациенткам с дисгормональными заболеваниями молочных желез (ДЗМЖ) до сегодняшнего дня являются спорными. В ряде публикаций обосновывается необходимость организации диагностики и лечения заболеваний МЖ на первичном уровне акушерско-гинекологической помощи (Радзинский В. Е., 2010; Лапочкина Н. П., 2006; Константинова А. И., 2018; Родионов В. В., Сметник А. А., 2018). В Российской Федерации с 2012 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения № 572н от 12.11.2012, а затем № 1130н от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка...» скрининг заболеваний МЖ организывает акушер-гинеколог;

диспансерное наблюдение и лечение пациенток с доброкачественными диффузными заболеваниями осуществляет акушер-гинеколог с учетом сопутствующей гинекологической патологии. В Украине по-прежнему отсутствует система скрининга, маршрут пациенток с заболеваниями МЖ четко не определен (Татарчук Т. Ф. с соавт., 2013; Головки Т. С., 2014; Потапов В. А., 2016).

На существование взаимосвязи ДЗМЖ и нарушений репродуктивного здоровья указывают многие авторы (Кравченко И. В., Ожерельева М. А., 2014; Мусина Е. В., Коган И. Ю., 2016; Мирзоева А. Б., 2019). В большинстве публикаций исследуется взаимосвязь ДЗМЖ и отдельных нарушений РЗ: миомы матки, эндометриоза, кист яичников, бесплодия (Доцанова А. М., 2015; Холова С. Х., 2019; Дубенко О. Д., 2015; Иваненкова А. М., Добрынина Л. М., 2019). В единичных публикациях ДЗМЖ и нарушения РЗ рассматриваются как комплексная проблема (Радзинский В. Е., Ордянец И. М., 2016; Аминодова И. П., Лапочкина Н. П., 2014; Овсянникова Т. В., 2017).

Патогенез развития ДЗМЖ на фоне нарушений РЗ не уточнен, механизмы как негативного, так и защитного влияния факторов, связанных с репродуктивным здоровьем и поведением женщины, на процессы клеточной пролиферации и развитие изменений в МЖ, не раскрыты. Ведущая роль большинством исследователей отдается доминированию эстрогенов, недостаточности прогестерона, повышению уровня пролактина и нарушению функции щитовидной железы (Прилепская В. Н., Бебенева Т. Н., 2014; Каприн А. Д., Рожкова Н. И., 2019; Абрамова С. В. с соавт., 2015; Мустафин Ч. К., 2018; Гаджиева К. Е., Котов В. С., 2019). Однако исследование уровня гормонов в сыворотке крови далеко не всегда дает полное представление об имеющихся нарушениях. В ряде публикаций продемонстрировано повышение экспрессии рецепторов к половым гормонам в ткани МЖ при ДЗМЖ, а также активация процессов пролиферации и апоптоза (Коган И. Ю., 2008; Идрисова Э. А. с соавт., 2011; Шайкина А. С. с соавт., 2011; Крылова Ю. С. с соавт., 2017; Жирнова А. С. с соавт., 2018). Выполнение подобных исследований требует применения инвазивных методик, рутинное применение их в клинической практике затруднено. Поиск информативных и одновременно доступных маркеров, отражающих степень пролиферативных изменений в эпителии МЖ, остается актуальной задачей. Остаются малоизученными уровни факторов роста, а также их взаимосвязь с клиническими и гормональными показателями.

Единые взгляды на тактику ведения таких больных, протоколы диспансеризации и алгоритмы лечебно-профилактических мероприятий с учетом

клинико-морфологической формы ДЗМЖ отсутствуют, организационные механизмы четко не определены.

В зарубежных публикациях внимание уделяется, прежде всего, вопросам скрининга и онкологическим рискам на фоне доброкачественных процессов в МЖ (Dyrstad S. W. et al., 2015; Cuzick J. et al., 2015; Coutant C. et al., 2015; Castells X. et al., 2015; Collins L. C. et al., 2016; Tice J. A. et al., 2015). Имеющиеся рекомендации по лечению относятся в основном к купированию болевого синдрома (масталгии) (Brown N. et al., 2016; Ngô C. et al., 2015; Kataria K. et al., 2015; Scurr J. et al., 2014).

Представления о патогенезе неопухолевых заболеваний МЖ на фоне нарушений РЗ нуждаются в расширении и дополнении. Необходима разработка комплексных рекомендаций относительно формирования групп риска, единых алгоритмов диагностики, лечения и профилактики.

Таким образом, рост числа женщин с нарушениями РЗ, которые одновременно страдают различными неопухолевыми заболеваниями МЖ, многогранность и неоднозначность решения основных вопросов данной проблемы, отсутствие протоколов диспансеризации и алгоритмов реабилитации пациенток диктуют необходимость продолжения исследований в данном направлении и, в дальнейшем, распространения соответствующей информации и специальных знаний среди врачей акушеров-гинекологов.

Цель исследования: создание комплексной системы оказания медицинской помощи, включающей организационные мероприятия, дифференцированные диагностические и лечебно-профилактические алгоритмы, женщинам с неопухолевыми заболеваниями молочных желез и нарушениями репродуктивного здоровья на основании выявленных патогенетических механизмов для снижения частоты данных нарушений и риска их развития.

Задачи исследования:

1. Выполнить комплексное ретро- и проспективное исследование с целью установления распространенности неопухолевых (дисгормональных) заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста, а также исследование состояния соматического и репродуктивного здоровья у пациенток с неопухолевыми заболеваниями молочных желез и определения наиболее значимых факторов риска развития ДЗМЖ.

2. Изучить клинико-anamnestические, эхоструктурные и морфологические характеристики молочных желез в исследуемых группах, а также их возрастные и хронологические особенности.

3. Исследовать характер менструальной функции, состояние гормонального гомеостаза (в том числе тиреоидного статуса) пациенток репродуктивного возраста с ДЗМЖ и нарушениями репродуктивного здоровья в сравнении с контрольной группой.

4. Исследовать содержание факторов роста в сыворотке крови женщин с ДЗМЖ и нарушениями репродуктивного здоровья в сравнении с контрольной группой.

5. Определить количественные показатели экспрессии рецепторов к стероидным гормонам и пролактину, клеточных маркеров апоптоза и пролиферации в ткани молочной железы пациенток с дисплазией МЖ в сравнении с контролем, и их взаимосвязь с показателями гормонального гомеостаза.

6. На основании анализа взаимосвязи клинических, анамнестических, гормональных, морфологических, иммуногистохимических показателей расширить и дополнить представления об основных звеньях патогенеза неопухолевых заболеваний МЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья.

7. Выделить информативные и доступные маркеры гормональных нарушений при ДЗМЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья.

8. Разработать и внедрить в практику систему организационных, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий диспансеризации, медицинской реабилитации и комплексной профилактики ДЗМЖ и нарушений репродуктивного здоровья, и оценить ее эффективность.

Объект исследования: неопухолевые заболевания МЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья у пациенток репродуктивного возраста.

Предмет исследования: частота и структура нарушений РЗ у пациенток репродуктивного возраста с неопухолевыми (дисгормональными) заболеваниями МЖ, факторы риска развития неопухолевых заболеваний МЖ; состояние гормонального гомеостаза, патогенез и диагностические маркеры неопухолевых заболеваний МЖ на фоне нарушений РЗ; эффективность использования предложенной системы медицинской реабилитации и профилактики.

Научная новизна. В диссертации приведено новое решение актуальной проблемы современного акушерства и гинекологии – снижение частоты неопухолевых (дисгормональных) заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста с нарушениями репродуктивного здоровья.

Уточнена распространенность ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста в целом и отдельных нозологических единиц данной патологии в частности при проведении комплексного широкомасштабного ретро- и проспективного

исследования, а также детально изучено состояние репродуктивного здоровья у пациенток с ДЗМЖ этой возрастной категории.

Подтверждено наличие взаимосвязи между нарушениями РЗ и развитием ДЗМЖ, что стало основанием для организации специализированной маммологической службы в ДОНЕЦКОМ РЕСПУБЛИКАНСКОМ ЦЕНТРЕ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД) как учреждении III уровня оказания акушерско-гинекологической помощи.

Впервые продемонстрировано ухудшение клинического состояния МЖ без лечения в динамике и переход одной нозологической формы ДЗМЖ в другую, более выраженную, что дало основания для предположения об общности патогенеза различных нозологических вариантов ДЗМЖ.

Выявлена с помощью различных математических методик взаимосвязь различных нарушений РЗ и ДЗМЖ, выделены наиболее значимые факторы риска развития различных нозологических единиц неопухолевых заболеваний МЖ, в том числе пролиферативной формы заболевания, что легло в основу рекомендаций по формированию групп диспансерного наблюдения.

Впервые доказана роль потери желанной беременности в первом триместре как ведущего анамнестического фактора риска развития ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста, и разработана схема профилактики ДЗМЖ у данной категории пациенток.

Впервые на основании данных, полученных при изучении состояния и функции щитовидной железы (ЩЖ) у пациенток репродуктивного возраста с ДЗМЖ и нарушениями РЗ, доказана необходимость и целесообразность проведения целенаправленного скринингового обследования ЩЖ у данной категории пациенток.

Уточнены и дополнены представления о патогенетических механизмах развития ДЗМЖ на фоне нарушений РЗ на основании комплексного изучения ряда характеристик, включая анамнестические, клинические, эхоструктурные, гормональные (тиреоидного статуса, гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы), показатели факторов роста, морфологические и иммуногистохимические (уровень экспрессии рецепторов к пролактину (ПРЛ), андрогенам, эстрогенам и прогестерону, маркеров апоптоза и пролиферации в ткани МЖ), корреляционные взаимосвязи данных показателей и их возрастные особенности у женщин с различными нозологическими единицами ДЗМЖ на фоне нарушений РЗ.

Выделены доступные и информативные диагностические маркеры, которые были включены в алгоритмы и рекомендации по ведению пациенток репродуктивного возраста с ДЗМЖ и нарушениями репродуктивного здоровья, на основании изучения вышеперечисленных показателей и их корреляционных взаимосвязей.

Впервые показана роль повышения факторов роста (трансформирующего $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) и инсулиноподобного 1 типа (ИПФР-1)) и уровня ПРЛ, близкого к верхнему значению границ нормы (а именно, его интерферентного значения 16–30 нг/мл), в развитии максимальной пролиферативной активности в эпителии МЖ (определяемой по уровню экспрессии маркера пролиферации Ki-67) на основании корреляционного анализа между данными показателями.

На основании полученных данных разработана и внедрена в практику научно обоснованная система диспансеризации, обследования, лечения, медицинской реабилитации и комплексной профилактики дисгормональных заболеваний молочных желез у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья, практическое применение которой позволило снизить заболеваемость ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста на 38,03 %, гинекологических заболеваний у данной категории на 28,79 %, долю пациенток с ГЗ на 23,19 %.

Теоретическая и практическая значимость работы. Для практического акушерства и гинекологии выделены наиболее значимые факторы риска развития неопухолевых заболеваний МЖ, обозначены алгоритмы и маркеры оценки состояния МЖ и гормонального гомеостаза у пациенток репродуктивного возраста с нарушениями РЗ.

Разработана система диагностики, диспансеризации, лечения, медицинской реабилитации и комплексной профилактики ДЗМЖ у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья.

Применение данной системы организационных, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет снизить заболеваемость ДЗМЖ на 38,03 %, в 12,5 раз уменьшить частоту случаев ухудшения состояния МЖ, в том числе переход в узловую и пролиферативную формы и частоту оперативных вмешательств на МЖ на 17,39 %, частоту ГЗ у данной категории пациенток на 28,79 %, долю пациенток с ГЗ на 23,19 % при диспансерном наблюдении в течение 24 месяцев.

Методология и методы исследования. Исследование проведено в течение 2009–2019 гг. на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

на базе ДРЦОМД. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации обследованных в ДРЦОМД 4087 небеременных женщин репродуктивного возраста. В проспективном исследовании участвовали 1057 женщин репродуктивного возраста с ДЗМЖ и 147 условно здоровых женщин (без ДЗМЖ). Исследование было проведено поэтапно, что обеспечило преемственность и логическую последовательность в решении задач. Наряду с общеклиническими, клиничко-анамнестическими и статистическими, использованы современные высокоинформативные инструментальные и лабораторные методы (в том числе гормональные, цитологический, гистологический, иммуногистохимический, иммуноцитохимический анализ).

Положения, выносимые на защиту:

1. Неопухолевые (дисгормональные) заболевания МЖ в репродуктивном возрасте выявляются у 72,3 % женщин с гинекологическими заболеваниями, что в 3,5 раза выше, чем при проведении профилактического обследования – 20,8 %. Это дает основания для реорганизации акушерско-гинекологической службы, позволяющей создать условия для проведения углубленного скринингового обследования МЖ всем гинекологическим пациенткам.

2. На основании комплексного ретро- и проспективного исследования анамнестических, клинических, инструментальных, лабораторных показателей доказано, что мастодиния, галакторея, диффузная и кистозно-пролиферативная формы дисплазии МЖ являются разными клиничко-морфологическими формами одного процесса, и имеют общую этиологию и патогенез. Без лечения в ряде случаев ДЗМЖ прогрессируют и переходят из более легких, функциональных форм (мастодиния и галакторея), в более выраженные (дисплазия), в наиболее неблагоприятном варианте – кистозно-пролиферативную или узловую форму дисплазии.

3. В основе патогенеза развития неопухолевых заболеваний МЖ и нарушений РЗ существует тесная связь. Практически все гинекологические заболевания, а также ряд неблагоприятных факторов репродуктивного анамнеза, таких как наличие репродуктивных потерь (РП), бесплодие, нарушения лактации, являются факторами риска развития ДЗМЖ. Потеря желанной беременности в первом триместре беременности в репродуктивном анамнезе пациенток является наиболее значимым анамнестическим фактором риска всех нозологических форм ДЗМЖ.

4. В развитии гормональных нарушений у женщин репродуктивного возраста существенное значение имеет нарушение функции щитовидной железы,

в связи с чем скрининговое обследование ШЖ для пациенток с ДЗМЖ и нарушениями репродуктивного здоровья является целесообразным, так как в алгоритмы их лечения должна быть включена коррекция выявленных нарушений.

5. Наличие симптомов ДЗМЖ может являться ранним маркером определенных нарушений репродуктивного здоровья (нарушений менструального цикла (НМЦ), недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), гиперплазии и полипов эндометрия и др.). Без лечения в дальнейшем эти нарушения прогрессируют, но вместе с тем прогрессируют и углубляются патологические изменения МЖ, формируется «замкнутый круг». Это дает основания проводить углубленное гинекологическое обследование пациенток с ДЗМЖ.

6. Применение разработанной системы диспансеризации, медицинской реабилитации и комплексной профилактики пациенток с ДЗМЖ и нарушениями репродуктивного здоровья позволяет существенно (на 38,03 %) уменьшить заболеваемость ДЗМЖ, а также препятствовать переходу в узловую и пролиферативную формы, снизить тем самым на 17,39 % частоту оперативных вмешательств. При этом частота гинекологических заболеваний у данной категории пациенток (НМЦ, эндометриоз, дисменорея, гиперплазия, полипы эндометрия) также статистически значимо снижается.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается большим объемом проведенных исследований. Методы математического анализа полученных результатов с применением параметрической, непараметрической, многомерной статистики адекватны поставленным задачам. Сформулированные в диссертационной работе и выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из цели и задач работы, а также результатов выполненных исследований.

Основные положения диссертации и результаты научных исследований изложены и обсуждены на научно-практической-конференции и Пленуме акушеров-гинекологов Украины с международным участием «Екстрагенітальна патологія в акушерстві. Інноваційні технології в акушерстві та гінекології» (г. Ялта, Крым, 2010 г.); XIII съезде акушеров-гинекологов Украины «Охорона репродуктивного здоров'я. Профілактика материнської та перинатальної захворюваності та смертності» (г. Одесса, 2011 г.); научно-практической конференции с международным участием «Безпечне материнство: на шляху реформ та інновацій» (г. Киев, 2012 г.); научно-практической конференции с международным участием «Репродуктивне здоров'я молоді» (г. Черновцы, 2013 г.);

международном медицинском форуме «Репродуктивное здоровье: проблемы, пути решения и достижения» (г. Судак, Крым, 2014 г.); научно-практической конференции с международным участием «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (г. Киев, 2014 г.); научно-практической конференции с международным участием и Пленуме акушеров-гинекологов Украины «Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології» (г. Киев, 2014 г.); научно-практической конференции «Репродуктивні аспекти в медицині молочної залози» (г. Киев, 2015 г.); I-м республиканском съезде медработников Донбасса (г. Донецк, 2016 г.); Международном медицинском форуме «Наука побеждать... болезней» (г. Донецк, 2017, 2018, 2019 гг.); областных и республиканских научно-практических конференциях (г. Донецк, 2010–2017 гг.), XIII региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (г. Казань, 2020).

Апробация работы проведена на заседании Ученого совета Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи (НИИ РЗДПМ) ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (05.11.2020, протокол № 3), на заседании Апробационного семинара по специальности «14.01.01 – Акушерство и гинекология» (31.03.2021, протокол № 3).

Личный вклад соискателя. Диссертант самостоятельно провела информационно-патентный поиск существующих методов профилактики и лечения ДЗМЖ, в том числе у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья, по данным отечественной и зарубежной литературы. Определила научную концепцию, цель и задачи исследования. Провела сбор первичной документации, отбор пациенток и формирование их в группы. Разработала схему диспансеризации, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для пациенток с ДЗМЖ и нарушениями репродуктивного здоровья и оценила ее эффективность. Самостоятельно систематизировала, описала результаты исследования, сформулировала выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены материалы для публикаций и выступлений на конференциях. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 49 работ, в том числе 19 статей в журналах и сборниках, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказами Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики, получено 2 патента на полезную модель.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику ДРЦОМД, НИИ РЗДПМ ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, Республиканского онкологического центра имени профессора Г. В. Бондаря, женских консультаций, акушерских и гинекологических отделений городских больниц (КУ «ЦГКБ № 9 г. Донецка», ГБУ «ЦГБ г. Докучаевска», ГБУ «ЦГБ г. Харцызска), в Перинатальном центре г. Макеевки Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Теоретические положения и практические рекомендации диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО при подготовке врачей-интернов, ординаторов и слушателей циклов профессиональной переподготовки, повышения квалификации, стажировки и тематического усовершенствования.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 347 страницах печатного текста (основной объем – 277 страниц). Состоит из введения, обзора литературы, главы описания методологии, материалов и методов исследования, семи глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями. Список использованной литературы включает 429 источников, в том числе 287 – на кириллице, 142 – на латинице. Работа иллюстрирована 69 рисунками и 87 таблицами, 20 из которых занимают полных 20 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Программа исследования включала 4 этапа. На I этапе с целью изучения состояния МЖ среди обратившихся в ДРЦОМД женщин и частоты сочетания ДЗМЖ с различными нарушениями репродуктивного здоровья выполнен ретроспективный анализ медицинской документации обследованных в маммологическом отделении ДРЦОМД за три года 4087 небеременных женщин репродуктивного возраста.

Для дальнейшего проспективного обследования (II–IV этапы) были отобраны 1057 женщин репродуктивного возраста с ДЗМЖ, контрольную группу составили 147 условно здоровых женщин (без ДЗМЖ).

Критерии включения в исследование:

1. Возраст 18–45 лет.
2. Наличие ДЗМЖ.

3. Информированное согласие женщины.

Критерии исключения:

1. Злокачественные новообразования любой локализации в настоящее время или в анамнезе.
2. Наличие атипии в морфологических препаратах.
3. Хирургическая, ранняя и преждевременная менопауза.
4. Патологические изменения гипофиза по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).
5. Ятрогенная (медикаментозная) гиперпролактинемия.
6. Беременность, лактация.
7. Использование гормональной или внутриматочной контрацепции в настоящее время (минимальный интервал после отмены для включения в исследование – 3 месяца).
8. Наличие тяжелой (инвалидизирующей) соматической патологии.

На II этапе были изучены и проанализированы особенности анамнеза, частота и структура нарушений РЗ у 1057 пациенток репродуктивного возраста с различными нозологическими вариантами ДЗМЖ в сравнении с 147 условно здоровыми (без ДЗМЖ) женщинами контрольной группы, выделены наиболее значимые факторы риска развития мастодинии, галактореи, диффузной дисплазии МЖ и кистозной мастопатии с эпителиальной пролиферацией. Пациентки с ДЗМЖ были разделены на группы по нозологическому признаку (Рисунок 1).

Группа I – 126 пациенток с мастодинией (шифр по Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ 10): N 64.4);

Группа II – 92 пациентки с галактореей (шифр по МКБ 10: N 64.3);

Группа III – 750 пациенток с диффузной дисплазией (шифр по МКБ 10: N 60);

Группа IV – 89 пациенток с диагнозом кистозная мастопатия с эпителиальной пролиферацией (шифр по МКБ 10 N60.3).

На этом же этапе было проведено углубленное обследование пациенток данных групп и анализ клинико-лабораторных показателей состояния органов репродуктивной системы, в том числе МЖ, а также состояния и функции ЩЖ, гормонального гомеостаза, рецепторного статуса, иммуногистохимических (ИГХ) маркеров апоптоза и пролиферации, показателей факторов роста с целью расширения и уточнения представлений о патогенезе ДЗМЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья, а также поиска доступных информативных маркеров таких нарушений и научного обоснования принципов диспансеризации, лечения и профилактики ДЗМЖ на фоне нарушений РЗ.

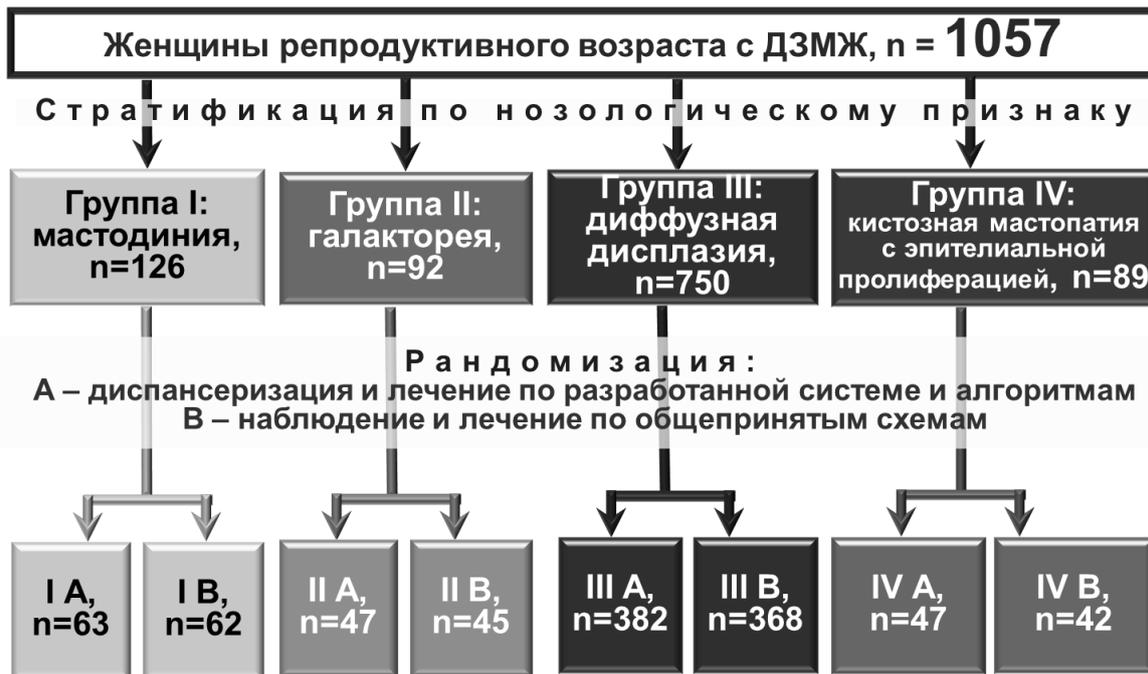


Рисунок 1 – Организация потока участников проспективного исследования

На основании полученных данных на III этапе была разработана и внедрена патогенетически обоснованная система организационных, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий диспансеризации и медицинской реабилитации пациенток репродуктивного возраста с ДЗМЖ на фоне нарушений РЗ.

На IV этапе проведена математическая обработка результатов внедрения разработанной системы диспансеризации и медицинской реабилитации пациенток с ДЗМЖ на фоне нарушений РЗ. Каждая группа путем случайного распределения была рандомизирована на подгруппы. В подгруппах А проводили наблюдение, обследование и лечение в соответствии с разработанными алгоритмами, в подгруппах В – в соответствии с существующими протоколами. Проанализирована и определена эффективность данной системы и целесообразность широкого внедрения в учреждениях здравоохранения.

Всем пациенткам проводились детальный сбор анамнеза, клиническое обследование, комплексная оценка состояния РЗ, обследование МЖ (с использованием клинического, ультразвукового, рентгенологического, цитологического, гистологического, иммуноцитохимического (ИЦХ), иммуногистохимического методов), ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, гормональное исследование, МРТ головы по показаниям, определение факторов

роста (ФР): инсулиноподобных (ИПФР-1, ИПФР-2), трансформирующих (ТФР- β 1, ТФР- β 2).

Статистическая обработка выполнена методами вариационной статистики, ранговой корреляции с использованием стандартного пакета прикладных программ JMP, табличного редактора Excel. Результаты заносили в разработанную индивидуальную карту и базу данных Access. Группы репрезентативны. Для количественных вариантов рассчитывали минимальное и максимальное значение, среднее квадратическое отклонение, среднее значение, стандартную ошибку и коэффициент вариации. Для качественных вариантов рассчитывали абсолютную и относительную частоту признака. Для оценки достоверности полученных результатов и разницы при сравнении средних и относительных величин использовали t-коэффициент Стьюдента–Фишера. Взаимосвязь между показателями определяли методом корреляционного анализа. Методом наименьших квадратов проводили парный линейный логистический регрессионный анализ. Уравнение регрессии дополняли показателем силы связи – линейным коэффициентом корреляции.

Результаты исследований. При ретроспективном анализе ДЗМЖ были выявлены у 62,00 % женщин, среди гинекологических пациенток – в 72,30 %, среди обратившихся с целью профилактического осмотра – в 20,80 %. Структура нозологических форм ДЗМЖ: диффузная дисплазия МЖ (74,39 %), мастодиния (10,10 %), галакторея (8,52 %), кистозная мастопатия с эпителиальной пролиферацией (6,99 %).

Значительная доля пациенток с ДЗМЖ (от 35 до 42 % при различных нозологических формах) не имели каких-либо жалоб. В развитии ДЗМЖ имеют значение эндокринные заболевания, выявленные у 21,47 % пациенток с кистозной дисплазией с эпителиальной пролиферацией. Причем, 9/10 от всех эндокринных заболеваний составляет патология ЩЖ. На втором месте – заболевания ЖКТ – 15,27 %. 74,17 % пациенток с ДЗМЖ имеют те или иные ГЗ. Для 80 % пациенток с ДЗМЖ характерны такие особенности репродуктивного анамнеза, как отсутствие родов или только одни роды в анамнезе, нарушения лактации, репродуктивные потери.

Детальный анализ жалоб выявил следующие особенности. По мере нарастания степени тяжести ДЗМЖ и с увеличением возраста пациенток уменьшается болевой компонент и его цикличности соответственно МЦ. В группах III и IV цикличность боли отсутствовала у 25,84 % и 9,07 % соответственно ($p < 0,05$). В подгруппах позднего репродуктивного возраста

достоверно меньше доля женщин с жалобами на циклическую боль в сравнении с более молодыми пациентками ($p < 0,05$) и отмечено прогрессирование степени выраженности ДМЖ (достоверно больше доля пациенток с оценкой 5–6 баллов по шкале Сидоренко, $p < 0,05$). Наибольшую длительность заболевания имели пациентки с кистозно-пролиферативной формой дисплазии молочных желез (ДМЖ) – $3,98 \pm 0,15$ лет, и в этой же группе наибольшая доля пациенток с длительностью заболевания более 5-и лет – 19,21 %. У пациенток с диффузной ДМЖ средняя длительность заболевания составила $3,23 \pm 0,04$ года, и в 9,12 % случаев длительность заболевания превышала 5 лет. У каждой второй пациентки с первоначальным диагнозом «мастодиния» и «галакторея» (соответственно 40,6 и 50,0 %) через 3 года без лечения развивались объективные изменения структуры МЖ, определяемые при УЗИ и маммографии, характеризующие дисплазию МЖ. Доля пациенток, нуждающихся в оперативном лечении по поводу узловых форм дисплазии, увеличилась в 1,5 раза за тот же трехлетний период и достигла 29,97 %. Повторное оперативное вмешательство имело место в 9,04 % случаев.

Проспективный анализ доказал, что нарушения РЗ являются факторами, приводящими к развитию ДЗМЖ (мастодинии, галактореи, дисплазии МЖ и кистозной формы дисплазии с пролиферацией эпителия). Исследование уровня значимости факторов риска методом логистического регрессионного анализа продемонстрировало достоверное влияние для 42 факторов ($p < 0,05$), из них отрицательное – для 37, защитное – для 5. Наиболее значимыми анамнестическими факторами риска для всех нозологических форм ДЗМЖ оказались нарушения лактации (коэффициент регрессии $k = 0,305$, $p = 0,025$), краткосрочная лактация ($k = 0,196$, $p < 0,001$) и наличие репродуктивных потерь в анамнезе ($k = 0,110$, $p < 0,001$). При всех нозологических вариантах ДЗМЖ доказано негативное влияние практически всех ГЗ (для полипов эндометрия: $k = 0,092$, $p = 0,033$; для миомы матки: $k = 0,074$, $p = 0,038$; для бесплодия: $k = 0,097$, $p = 0,005$), заболеваний ЩЖ (к = 0,071, p = 0,010), гиперпролактинемии (ГПРЛ) ($k = 0,097$, $p = 0,037$), курения ($k = 0,120$, $p = 0,006$). Защитное влияние имели более поздний возраст менархе (для показателя «возраст менархе»: $k = -0,014$, $p = 0,022$), долговременная (более 12 месяцев) лактация ($k = -0,013$, $p < 0,001$).

После проведения целенаправленного скрининга состояния и функции ЩЖ доля пациенток с патологией ЩЖ увеличилась в 3,8 раза по сравнению с данными, полученными только при сборе анамнеза ($p < 0,05$), и составила

72,0 %, что в 5 раз выше показателя контрольной группы (14,29 %, $p < 0,001$). На этом основании мы считаем целесообразным проведение обследования состояния и функции ЩЖ в качестве скрининга у данной категории пациенток.

При изучении показателей гормонального гомеостаза для пациенток с ДЗМЖ установлен более высокий уровень эстрадиола (Э) и более низкий уровень прогестерона (Пг) как в первую, так и во вторую фазы цикла. Коэффициент соотношения Э и Пг (ЭПК) был достоверно выше, чем в контрольной группе, как в первую, так и (в большей степени) во вторую фазу цикла (Рисунок 2, для удобства графического изображения показатель ЭПК в ЛФ представлен в степени М-1).

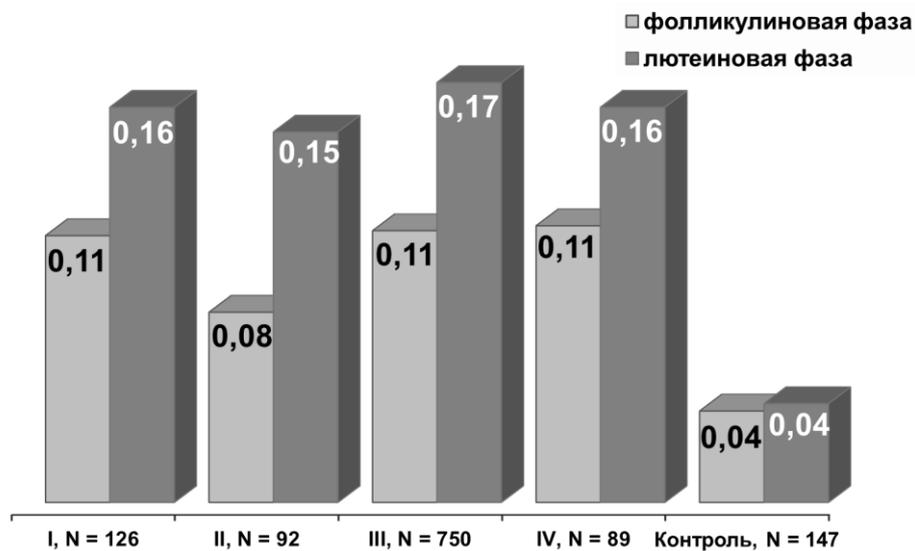


Рисунок 2 – Показатель ЭПК в фолликулиновую и лютеиновую фазы цикла в изучаемых группах

Как абсолютная (АГЭ), так и относительная гиперэстрогения (ОГЭ), в том числе недостаточность лютеиновой фазы, были в различной степени характерны для всех клинко-морфологических форм ДЗМЖ. Значимость тех или иных гормональных нарушений в группах различна. Для пациенток с мастодинией (группа I) наибольшую значимость имела ОГЭ (32,5 %), на втором месте – АГЭ (23,7 % пациенток) и только на третьем месте – ГРПЛ (21,0 %). В группе II (галакторея) ОГЭ также имела первостепенное значение (39,1 %), ГРПЛ – на втором месте (35,0 %), АГЭ – на третьем месте (19,2 %). В группе III (диффузная дисплазия) ОГЭ также – на первом месте (40,0 %), ГРПЛ – на втором месте (30,4 %) и АГЭ – на третьем (25,6 %). В IV группе (кистозная

мастопатия) на первом месте ОГЭ (40,0 %), АГЭ по значимости – на втором месте (35,3 %), на третьем месте – ГПРЛ (29,6 %).

При определении некоторых факторов роста наиболее информативным у пациенток III и IV групп было повышение показателя ТФР-β1 (в 2,1 и 2,6 раза в сравнении с контролем соответственно, $p < 0,05$), а также ИПФР-1 (в 2,1 и 2,8 раза соответственно, $p < 0,05$), тогда как у пациенток I и II групп достоверного повышения ФР не выявлено (Рисунок 3).

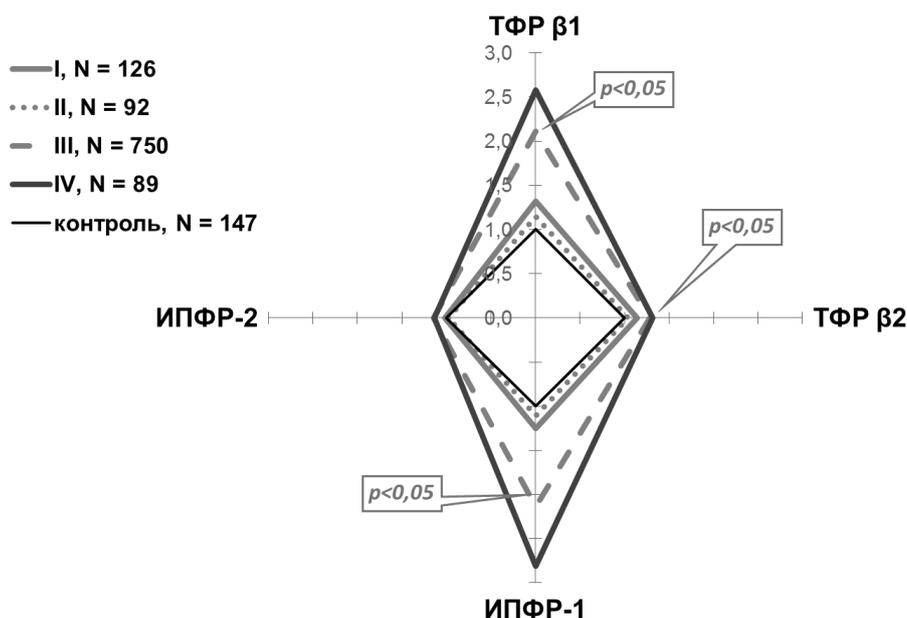


Рисунок 3 – Показатели некоторых факторов роста в сыворотке крови женщин с ДЗМЖ, нормированные по показателям контрольной группы

При ИГХ исследовании выявлена повышенная экспрессия рецепторов к пролактину (PRL-R), эстрогенам (ER-α) и прогестерону (PR) в ткани МЖ женщин III и IV групп: так, LI PRL-R в $36,2 \pm 2,0$ % и в $39,8 \pm 2,3$ % клеток соответственно, различие с контролем ($20,6 \pm 3,2$ %) достоверно для обеих групп ($p < 0,05$); позитивная экспрессия ER-α и PR имела более чем в трети клеток в железах в группах III и IV, в контроле – достоверно меньше ($23,5 \pm 1,8$ % и $24,3 \pm 3,1$ %, $p < 0,05$). Показатели экспрессии ER-α и PR в строме в несколько раз ниже, достоверных отличий с контролем нет.

Установлено достоверное повышение экспрессии маркеров апоптоза в эпителиальных клетках МЖ женщин III и IV групп: соответственно $39,2 \pm 3,0$ % и $42,4 \pm 3,4$ % для bcl-2 (в контроле – $20,1 \pm 3,0$, $p < 0,05$); $22,2 \pm 2,2$ % и $33,1 \pm 3,4$ % для p53 (в контроле – $1,9 \pm 0,8$ %, $p < 0,05$). Для маркера

пролиферации Ki-67 достоверное повышение доказано в IV группе: $14,9 \pm 1,5$ % против $8,2 \pm 1,5$ % ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ изучаемых клинических и лабораторных показателей показал, что с возрастом уменьшается чувствительность клеток МЖ к Пг, но увеличивается чувствительность к воздействию ПРЛ на фоне уменьшения влияния соматотропного гормона (СТГ) и андрогенов: свободного (Тсв) и общего тестостерона (Т) (Таблица 1).

Выявлен ряд корреляционных взаимосвязей между наличием гормональных нарушений и клинико-морфологическими проявлениями ДЗМЖ. Установлена прямая зависимость наличия выделений из сосков с индексом экспрессии (индексом окрашивания, LI) ER- α -позитивных клеток в железах ($R = 0,32$, $p < 0,05$). Показатель «наличие пролиферации в морфологических препаратах» продемонстрировал достоверную прямую корреляцию с показателем «ИПФР-1 больше нормы» ($R = 0,34$) и с уровнем Пг как в фолликулиновую фазу (ФФ) ($R = 0,39$, $p < 0,01$), так и в лютеиновую фазы (ЛФ) цикла ($R = 0,39$, $p < 0,01$).

Таблица 1 – Наличие корреляционных взаимосвязей между некоторыми клиническими и лабораторными показателями (R)

Показатель	Шкала Сидоренко, баллы	Наличие выделений из сосков	Возраст
СТГ	–	–	–0,32
Т	–	–	–0,37
Тсв	–	–	–0,35
PRL-R (LI)	–0,13	–	0,31
PRL-R (SI)	–0,33	–	–
ER- α в железах (LI)	–0,26	0,32	–
ER- α в железах (SI)	–0,38	–	–
PR в железах (LI)	–0,02	–	–0,31

Установлено снижение экспрессии маркера апоптоза bcl-2 при гиперпролактинемии ($R = -0,38$, $p < 0,05$). С повышением уровня ПРЛ возрастает чувствительность клеток к воздействию Э, и наоборот: установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ПРЛ и показателями

экспрессии рецепторов к Э ($R = 0,37$, $p < 0,05$), уровнем Э в ФФ и LI PRL-R-позитивных клеток в МЖ ($R = 0,75$, $p < 0,05$).

По мере нарастания степени выраженности клиничко-морфологических изменений в МЖ (баллы по шкале Сидоренко) при дисплазии уменьшается чувствительность ткани МЖ к гормональным воздействиям (в частности, уменьшается интенсивность ИГХ окрашивания экспрессирующих PRL-R клеток ($R = -0,33$, $p < 0,05$) и LI ER- α позитивных клеток в железах ($R = -0,38$, $p < 0,05$)).

Нами выявлено максимальное повышение уровня экспрессии маркера пролиферации клеток Ki-67 в диапазоне уровня ПРЛ 16–30 нг/мл и, затем, снижение его при дальнейшем повышении уровня ПРЛ (Рисунок 4). Такие данные получены впервые и, по нашему мнению, имеют принципиальное значение в определении тактики ведения пациенток с уровнем ПРЛ в данном диапазоне при наличии симптоматики со стороны МЖ.

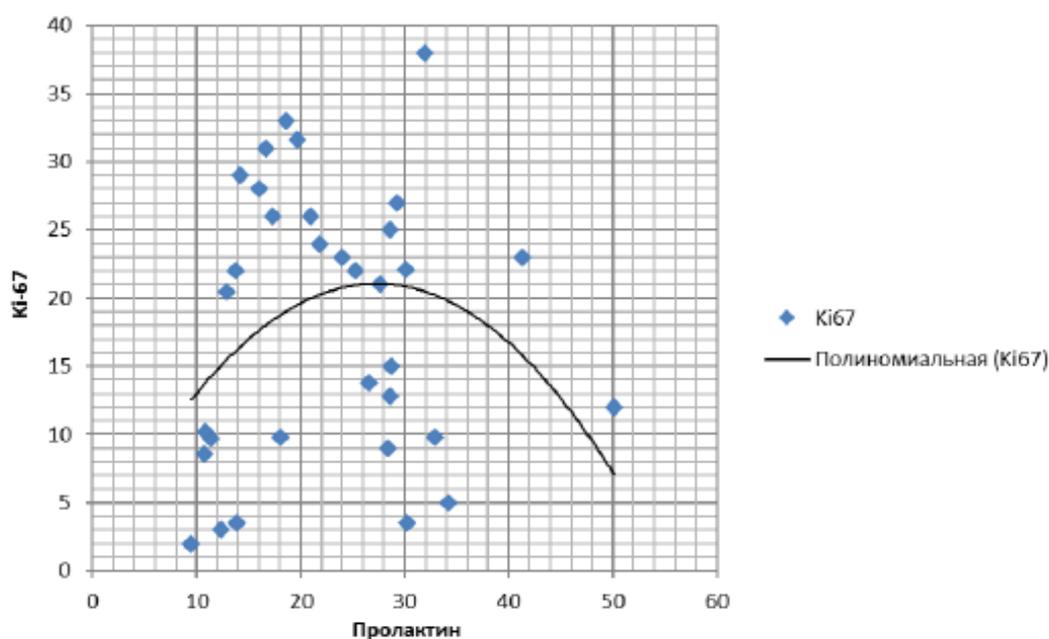


Рисунок 4 – Кривая распределения зависимости между показателями уровня ПРЛ в сыворотке крови и ИГХ показателем LI Ki-67-позитивных клеток

При повышении тиреотропного гормона (ТТГ) возрастала чувствительность ткани МЖ к ПРЛ ($R = 0,37$, $p < 0,05$), мы обнаружили прямую корреляционную зависимость между уровнем ТТГ и показателем апоптоза bcl-2 (LI bcl-2-позитивных клеток, $R = 0,39$, $p < 0,05$). При повышении уровня Э в ФФ возрастали показатели апоптоза (LI bcl-2-позитивных клеток – $R = 0,31$ ($p < 0,05$), LI p53-позитивных клеток – $R = 0,32$ ($p < 0,05$)).

Для маркера пролиферации Ki-67 наиболее убедительная положительная корреляция получена с показателем ТФР- β 1 ($R = 0,54$, $p < 0,05$) и с показателем «ИПФР-1 больше нормы» ($R = 0,36$, $p < 0,05$). В то же время, LI PR в ткани МЖ (в железах) продемонстрировал обратную корреляцию средней силы как с уровнем ИПФР-1 ($R = -0,60$, $p < 0,05$), так и с уровнем ТФР- β 1 в сыворотке крови ($R = -0,47$, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о повышении пролиферативной активности клеток и снижении их чувствительности к Пг при повышении ФР.

Таким образом, более доступные, определяемые в сыворотке крови показатели уровней ПРЛ, Э и Пг в ЛФ, ИПФР-1 и ТФР- β 1 информативно отражают происходящие в ткани МЖ процессы апоптоза и пролиферации, определяемые при помощи ИГХ маркеров.

Итоги статистической обработки клинических и лабораторных данных, полученных в ходе исследования, а также результаты углубленного анализа взаимосвязей этих показателей позволили дополнить как общую концепцию патогенеза развития ДЗМЖ, так и различных нозологических вариантов на фоне нарушений РЗ. В патогенезе всех клинико-морфологических форм ДЗМЖ, хоть и в разной степени, ведущими факторами являются такие нарушения РЗ, как ГЗ и РП в анамнезе, а также патологические изменения ЩЖ, следствием чего являются такие гормональные нарушения, как относительная и абсолютная гиперэстрогемия, гиперпролактинемия. Следующими звеньями патогенеза являются изменения экспрессии рецепторов к стероидным гормонам и ПРЛ, повышение ФР, нарушение процессов апоптоза, повышение пролиферативной и секреторной активности эпителиальных клеток МЖ (Рисунок 5).

В то же время, в развитии различных нозологических вариантов ДЗМЖ имеются определенные патогенетические различия, выявленные как на уровне факторов риска, так и на уровне лабораторных показателей. Мы считаем, что одновременно существует два патогенетических варианта развития ДЗМЖ. Гормональный дисбаланс, проявляющийся в виде функциональных нарушений, приводит к задержке жидкости, отеку (клинические проявления – мастодиния), а также дилатации протоков и повышению секреторной активности (галакторея). Более глубокое и продолжительное воздействие гинекологических заболеваний, повышение экспрессии рецепторов к стероидным гормонам и ПРЛ, повышение ФР, нарушение процессов апоптоза, повышение пролиферативной активности эпителиальных клеток МЖ и образование кист проявляется развернутой клинической картиной ДМЖ.

С возрастом и по мере нарастания степени клинико-морфологических изменений в МЖ чувствительность ткани к гормональным воздействиям снижается, и развитие патологического процесса в МЖ приобретает автономность. Такая концепция патогенеза ДЗМЖ диктует необходимость ранней диагностики гормональных нарушений, так как своевременная коррекция предотвращает переход к более глубоким патологическим изменениям.

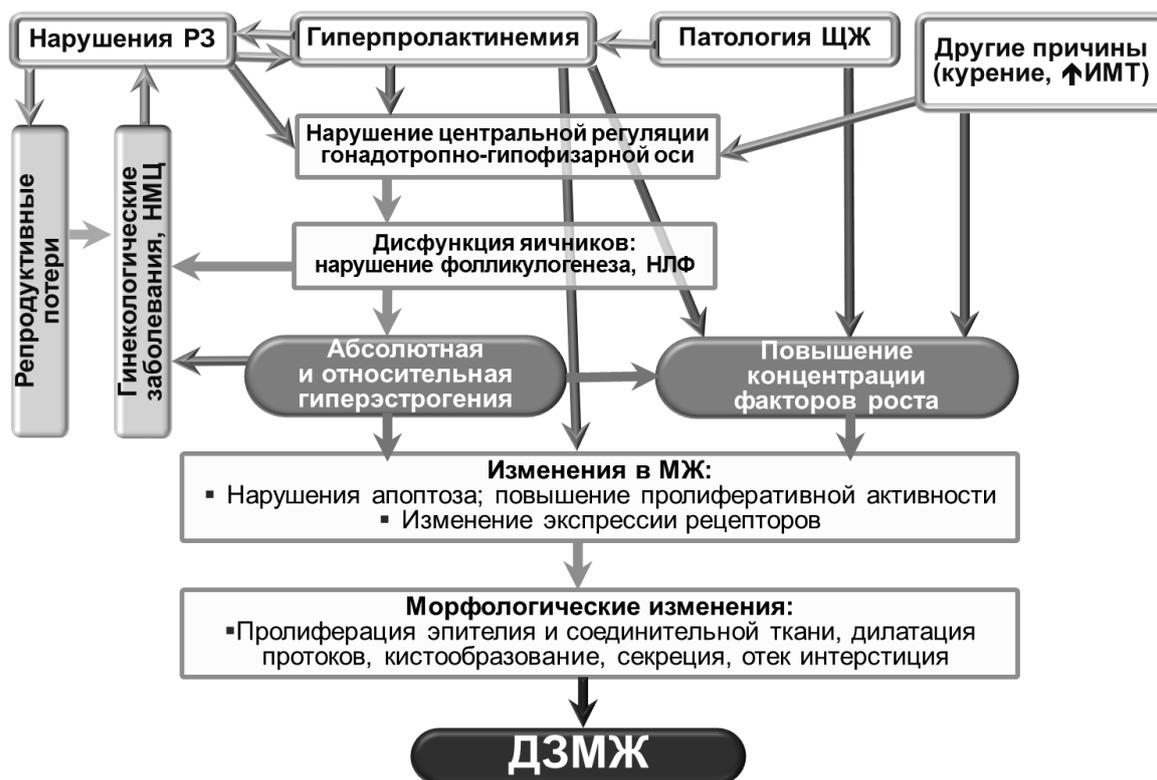


Рисунок 5 – Общая концепция патогенеза ДЗМЖ у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья

На основании полученных данных разработана и внедрена в практику научно-обоснованная система организационных, диагностических, лечебно-профилактических мероприятий диспансеризации, медицинской реабилитации и комплексной профилактики ДЗМЖ у пациенток с нарушениями РЗ, и оценена ее эффективность. Основу данной системы составляют конкретные алгоритмы дифференцированной тактики не только в зависимости от нозологической формы ДЗМЖ, но и индивидуальный подход с учетом патогенетического варианта, ряда клинических и лабораторных показателей. Предусмотрен также четкий алгоритм взаимодействия с онкологической службой с целью своевременной диагностики и лечения при подозрении на опухоль.

Основные принципы разработанного комплексного подхода заключаются в следующем.

Организационные мероприятия

1. В учреждениях III уровня оказания акушерско-гинекологической помощи целесообразно создание маммологической службы с целью организации качественного обследования пациенток с ДЗМЖ и групп риска. Обследование пациенток проводится врачом-акушером-гинекологом, прошедшим дополнительное обучение (профессиональная переподготовка или тематическое усовершенствование) по маммологии (онкологии), гинекологической эндокринологии, ультразвуковой диагностике. В таких учреждениях необходимо обеспечить возможность выполнения ультразвукового исследования молочных желез и щитовидной железы, а также рентгенмаммографии.

2. На кафедрах последипломного обучения врачей-акушеров-гинекологов необходимо введение циклов тематического усовершенствования на тему «Заболевания молочных желез в практике акушера-гинеколога», а также лекций на тему «Рак и дисгормональные заболевания молочных желез» для врачей-интернов, ординаторов, для слушателей врачей-акушеров-гинекологов в рамках циклов повышения квалификации, профессиональной переподготовки и стажировки.

3. В учреждениях II уровня необходима организация приема акушера-гинеколога-маммолога после прохождения таковым необходимой профессиональной переподготовки (тематического усовершенствования) с целью обеспечения активного скрининга и диспансерного наблюдения пациенток с ДЗМЖ.

Выявление ДЗМЖ должно проводиться активно, необходимо проведение скрининга заболеваний МЖ всем гинекологическим пациенткам, а также женщинам групп риска. Всем пациенткам с ДЗМЖ необходимо выполнять углубленное гинекологическое обследование, включая детальную оценку менструальной функции (МФ) и УЗИ органов малого таза.

Диспансерное наблюдение (ДН) пациенток с ДЗМЖ осуществляется в несколько этапов врачом-акушером-гинекологом, прошедшим дополнительное обучение (профессиональная переподготовка или тематическое усовершенствование) по маммологии (онкологии), гинекологической эндокринологии и ультразвуковой диагностике, при тесном взаимодействии с онкологической службой.

I этап. После обследования МЖ и установления окончательного диагноза проводится дополнительное обследование в зависимости от нозологической формы ДЗМЖ в соответствии с разработанными алгоритмами. На основании данных обследования определяется индивидуальный патогенетический вариант ДЗМЖ и составляется план лечения. Медикаментозная терапия назначается в зависимости от выявленных гормональных нарушений и нозологического варианта.

II этап. Оценка эффективности выбранной тактики лечения по разработанным критериям путем контрольных динамических обследований. Сроки дальнейшего наблюдения и кратность посещений определяются также в зависимости от нозологической формы ДЗМЖ.

Критерии эффективности лечения: отсутствие или уменьшение жалоб; отсутствие или уменьшение клинических проявлений заболевания, ультразвуковых признаков; отсутствие пролиферативных изменений в цитологических препаратах; нормализация менструального цикла; нормализация лабораторных показателей.

При неэффективности или недостаточной эффективности лечения осуществляется переход на вторую линию терапии, или дополнительно к препаратам первой линии назначаются препараты второй линии с дальнейшим динамическим наблюдением с соответствующей кратностью и периодичностью.

Профилактика ДЗМЖ заключается в формировании групп риска, углубленном гинекологическом обследовании этих пациенток, в том числе – детальная оценка менструальной функции, что обеспечивает раннюю диагностику гормональных нарушений и, таким образом, предотвращает развитие ДЗМЖ.

К основным факторам риска развития ДЗМЖ, согласно полученным в нашем исследовании данным, относятся: раннее (до 12 лет) менархе; становление менструального цикла (МЦ) более чем в течение года; РП в анамнезе; нарушения лактации в анамнезе; НМЦ, дисменорея и другие ГЗ; заболевания ЩЖ; курение, повышенный индекс массы тела (ИМТ).

Для пациенток после потери желанной беременности в I триместре нами разработан алгоритм мероприятий профилактики ДЗМЖ, особенностями которого является начало мероприятий непосредственно после самопроизвольного аборта (СА) и эктопической беременности (ЭБ), а также то, что мероприятия предлагаются независимо от дальнейших репродуктивных планов пациентки. Кроме того, в разработанном нами алгоритме учитывается состояние МЖ как

один из диагностических критериев гормональных нарушений. Такая тактика является патогенетически обоснованной, обеспечивает комплексный подход с учетом состояния РЗ, МЖ и ЩЖ, и позволяет начать проведение профилактических мероприятий как можно раньше, в тех условиях, когда это доступно, и не требует от пациентки дополнительных усилий и посещений врача. Кроме того, такой подход обеспечивает комплексную реабилитацию после РП и пациенткам, временно не имеющим дальнейших репродуктивных планов.

Комплексная оценка эффективности разработанной системы организационных, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий продемонстрировала достоверные результаты по уменьшению частоты ДЗМЖ и ГЗ: ДЗМЖ – на 38,03 %, в том числе переход в узловую форму, и частоту оперативных вмешательств – на 17,39 %; ГЗ – на 28,79 %, долю пациенток с ГЗ – на 23,19 % при наблюдении в течение 24 месяцев.

По отдельным нозологическим единицам позитивное влияние профилактических мероприятий имело следующие показатели: частота НМЦ уменьшилась в 2,2 раза, дисменореи – в 1,6 раза, гиперплазии и полипов эндометрия – в 2,8 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения репродуктивного здоровья – важнейшая медико-социальная проблема, тесно связанная с демографическими показателями и оказывающая влияние на состояние здоровья в целом. Такие нарушения РЗ как бесплодие, репродуктивные потери, большинство гинекологических заболеваний неблагоприятно сказываются на состоянии МЖ, которые являются органом-мишенью для половых гормонов и находятся под непосредственным влиянием процессов, происходящих в женском организме. Приоритетом в решении данной проблемы является профилактическая направленность. Среди гинекологических пациенток частота заболеваний МЖ выше в несколько раз и достигает в определенных группах 98 %. На фоне отдельных форм доброкачественных дисгормональных заболеваний МЖ в несколько раз повышается риск злокачественной трансформации.

Разработка концепции патогенетической взаимосвязи нарушений РЗ и ДЗМЖ на основании результатов углубленного обследования, выделение информативных и доступных маркеров позволило разработать систему организационных и лечебно-профилактических мероприятий для пациенток с

ДЗМЖ и нарушениями РЗ, обеспечивающую своевременную диагностику, первичную и вторичную профилактику гормональных нарушений, ГЗ и ДЗМЖ.

Внедрение в практическое здравоохранение данной системы дифференцированной тактики обследования, диспансеризации, лечения и профилактики заболеваний МЖ у пациенток репродуктивного возраста на фоне нарушений РЗ, предусматривающей ряд организационных мероприятий, формирование групп риска, конкретные алгоритмы обследования, диспансеризации и лечения с учетом нозологической формы ДЗМЖ, индивидуального патогенетического варианта, выделенных лабораторных маркеров и критериев эффективности лечения позволило добиться снижения частоты неопухолевых заболеваний МЖ и частоты нарушений РЗ у данной категории.

ВЫВОДЫ

В диссертации приведено новое решение актуальной проблемы современного акушерства и гинекологии – снижение частоты неопухолевых заболеваний молочных желез у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья и нарушений репродуктивного здоровья у данной категории. На основании изучения основных аспектов патогенеза, дифференцированных подходов к диагностике, лечению и профилактике неопухолевых заболеваний молочных желез на фоне нарушений репродуктивного здоровья у женщин репродуктивного возраста разработана и внедрена научно обоснованная система организационных и лечебно-профилактических мероприятий обследования, диспансеризации, лечения и профилактики заболеваний молочных желез и нарушений репродуктивного здоровья.

1. Установлена высокая распространенность дисгормональных заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста с гинекологическими заболеваниями, высокая частота нарушений соматического и репродуктивного здоровья у пациенток с ДЗМЖ, выявлены факторы риска развития ДЗМЖ:

1.1. ДЗМЖ диагностируются у 72,3 % гинекологических пациенток репродуктивного возраста, что в 3,5 раза выше, чем при проведении профилактических осмотров – 20,8 % ($p < 0,05$). Наибольшую долю занимает диффузная дисплазия – 74,39 %; доля кистозной формы

дисплазии с пролиферацией эпителия составляет 6,99 %, мастодинии – 10,10 %, галактореи – 8,52 %.

1.2. У пациенток с ДЗМЖ достоверно чаще выявляются нарушения соматического и репродуктивного здоровья в сравнении с контрольной группой: гинекологические заболевания – у 74,17 %, патологические изменения структуры и/или функции ЩЖ – у 72,0%, повышение индекса массы тела – у 31,98 %, злоупотребление курением – у 19,55 %, бесплодие – у 11,45 %, репродуктивные потери в анамнезе имеют место у 31,88 %, ранее менархе (до 12 лет) – у 17,88 %, нарушения лактации и краткосрочная лактация в анамнезе – у 49,81 % ($p < 0,05$).

1.3. Наиболее статистически значимыми факторами риска развития всех нозологических вариантов ДЗМЖ являются: гинекологические заболевания (для полипов эндометрия коэффициент регрессии $k = 0,092$, $p = 0,033$, для миомы матки $k = 0,074$, $p = 0,038$), ряд неблагоприятных факторов репродуктивного анамнеза (искусственный и спонтанный аборт ($k = 0,110$, $p < 0,001$), бесплодие ($k = 0,097$, $p = 0,005$) нарушения лактации ($k = 0,305$, $p = 0,025$) и кратковременная лактация ($k = 0,196$, $p < 0,001$), гиперпролактинемия ($k = 0,097$, $p = 0,037$)).

2. Выявлен и описан ряд клинико-анамнестических, эхоструктурных и морфологических особенностей молочных желез у женщин с ДЗМЖ и нарушениями репродуктивного здоровья:

2.1. Необходим активный скрининг заболеваний МЖ, так как до 35 % – 42 % (при различных нозологических формах ДЗМЖ) пациенток не имеют жалоб.

2.2. По мере нарастания степени тяжести ДЗМЖ и с увеличением возраста пациенток зарегистрировано уменьшение показателей болевого компонента и его цикличности соответственно МЦ. В группах III и IV цикличность боли отсутствовала у 25,84 % и 9,07 % соответственно ($p < 0,05$). В подгруппах позднего репродуктивного возраста достоверно меньше доля женщин с жалобами на циклическую боль ($p < 0,05$), отмечено прогрессирование степени выраженности ДМЖ (достоверно больше доля пациенток с оценкой 5–6 баллов по шкале Сидоренко, $p < 0,05$).

2.3. Установлено, что мастодиния, галакторея являются ранними и/или легкими, функциональными, проявлениями гормональных нарушений, без лечения происходит прогрессирование патологического процесса до

дисплазии МЖ (за трехлетний период наблюдения в 50,0 % случаев), в наиболее неблагоприятном варианте – кистозно-пролиферативная форма. Доля пациенток с длительностью заболевания более трех лет при диффузной и кистозно-пролиферативной дисплазии МЖ достоверно больше в сравнении с мастодинией и галактореей (63,73 %, 64,05 %, 38,89 % и 53,27 %, соответственно) ($p < 0,05$).

3. Выявлены нарушения менструальной функции и гормонального гомеостаза у пациенток с ДЗМЖ и нарушениями репродуктивного здоровья:

3.1. Установлена высокая частота нарушений менструальной функции в исследуемых группах: НМЦ регистрируются чаще, чем в контроле, в 3,9 раза, НЛФ – в 6,4 раза, АМК – в 2,9 раза ($p < 0,05$). Менструальная функция является клиническим маркером гормонального статуса и требует тщательного и углубленного изучения при ДЗМЖ.

3.2. Установлено наличие гиперпролактинемии в 29,70 %, абсолютной гиперэстрогемии – в 25,71 %, относительной гиперэстрогемии – в 40,35 % в исследуемых группах (различие с контролем достоверно, $p < 0,05$).

3.3. Доказана существенная роль патологических изменений щитовидной железы или ее функции в развитии дисгормональных нарушений у пациенток с ДЗМЖ (в 72,00 % случаев, в контроле – в 14,29 %, $p < 0,05$) и целесообразность проведения целенаправленного скрининга.

4. На основании иммуногистохимических исследований установлено достоверное повышение уровня экспрессии рецепторов к ПРЛ, Пг, ER- α , маркеров апоптоза p53 и bcl-2 и маркера пролиферации Ki-67 в эпителиальных клетках МЖ при дисплазии в сравнении с контрольной группой и их взаимосвязь с возрастом и показателями гормонального гомеостаза ($p < 0,05$).

4.1. Доказано уменьшение чувствительности клеток МЖ к Пг с возрастом (обратная корреляционная связь LI экспрессии PR и возраста – $R = -0,31$, $p < 0,05$).

4.2. С повышением уровня ПРЛ возрастает чувствительность клеток к воздействию Э, и наоборот: установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ПРЛ и показателями экспрессии рецепторов к Э ($R = 0,37$, $p < 0,05$), уровнем Э в ФФ и LI PRL-R-позитивных клеток в МЖ ($R = 0,75$, $p < 0,05$).

4.3. Установлена взаимосвязь уровня Э в ФФ и показателей апоптоза (для LI bcl-2-позитивных клеток – $R = 0,31$ ($p < 0,05$), для LI p53-позитивных

клеток – $R = 0,32$ ($p < 0,05$)); снижение экспрессии маркера апоптоза bcl-2 при гиперпролактинемии ($R = -0,38$, $p < 0,05$).

4.4. Иммуногистохимически определяемая чувствительность ткани МЖ к гормональным воздействиям повышается при наличии патологических изменений ЩЖ или нарушении ее функции, одновременно происходит усиление или снижение апоптоза (прямая корреляционная зависимость между ТТГ и LI PRL-R – $R = 0,37$; ТТГ и LI bcl-2 – $R = 0,39$, обратная – между наличием АТ к ТПО и LI bcl-2 – $R = -0,33$ ($p < 0,05$)).

5. Установлено повышение факторов роста в сыворотке крови пациенток III и IV групп (ТФР- β 1 (в 2,1 и 2,6 раза в сравнении с контролем соответственно, $p < 0,05$), а также ИПФР-1 (в 2,1 и 2,8 раза соответственно, $p < 0,05$)).

6. Расширены и дополнены представления о патогенезе ДЗМЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья. Вследствие гормональных нарушений повышается чувствительность эпителиальных клеток МЖ к воздействию ПРЛ и Э и их пролиферативная активность, что находит отражение в ряде клинико-морфологических показателей (наличие выделений из сосков, наличие пролиферации в морфологических препаратах). Установлено максимальное повышение пролиферативной активности (LI Ki-67) при уровне пролактина в диапазоне 16–30 нг/мл. Повышение уровня факторов роста при дисплазии МЖ сопровождается повышением пролиферации (прямая корреляция между LI Ki-67 и уровнем ТФР- β 1 в сыворотке крови – $R = 0,71$ ($p < 0,05$)) и нарушением процессов апоптоза (для LI p53 и уровня ИПФР-1 – $R = 0,47$ ($p < 0,05$)).

7. Выделены информативные и доступные маркеры гормональных нарушений при ДЗМЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья: клинические – состояние МЖ и менструальной функции; лабораторные – уровни ПРЛ, Э, Пг в сыворотке крови, коэффициент ЭПК в фолликулиновую и лютеиновую фазы цикла; уровни ТФР- β 1 и ИПФР-1 как маркеры пролиферативных изменений в молочных железах.

8. Применение разработанной научно обоснованной системы организационных, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у пациенток с ДЗМЖ и нарушениями репродуктивного здоровья позволяет добиться статистически значимого уменьшения частоты ДЗМЖ: на 38,03 % ($p < 0,05$), в том числе перехода в узловую форму и частоты оперативных вмешательств на 17,39 % ($p < 0,05$). Частота гинекологических заболеваний при этом также статистически значимо снижается на 28,79 % ($p < 0,05$), доля пациенток с гинекологическими заболеваниями уменьшается на 23,19 % ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам репродуктивного возраста с гинекологическими заболеваниями и/или с потерей желанной беременности в анамнезе необходимо выполнять обследование МЖ, включая клиническое, УЗИ, с 40 лет – маммографию. При подозрении на узловое образование пациенток необходимо направлять на консультацию к онкологу. Всем женщинам репродуктивного возраста, имеющим симптомы ДЗМЖ, необходимо проводить углубленное гинекологическое обследование, включая тщательный сбор репродуктивного анамнеза, независимо от дальнейших репродуктивных планов, и детальную оценку менструальной функции.

2. Всем женщинам репродуктивного возраста с ДЗМЖ, нарушениями менструального цикла и/или потерей желанной беременности в анамнезе необходимо проводить скрининговое обследование щитовидной железы, включая УЗИ ЩЖ, анализ крови на ТТГ, определение показателя йодурии. При обнаружении патологических изменений показана консультация и диспансерное наблюдение у эндокринолога, при наличии йоддефицита – назначение препаратов калия йодида 100–150 мкг/сут., при наличии гипотиреоза – назначение препаратов левотироксина.

3. Пациенткам с мастодинией и галактореей после проведенного обследования рекомендуется назначать индивидуально-дифференцированное медикаментозное лечение в соответствии с выявленным спектром нарушений (гинекологические заболевания – лечение по соответствующим протоколам, гиперпролактинемия – дофаминергические препараты под контролем уровня ПРЛ длительно, при уровне ПРЛ 16–30 нг/мл – фитопрепараты с дофаминергическим действием 3 месяца, абсолютная или относительная гиперэстрогения – препараты прогестерона во вторую фазу 3-х менструальных циклов). При гиперпролактинемии диспансерное наблюдение осуществлять совместно с эндокринологом. Критерием эффективности является выздоровление.

4. Пациентки репродуктивного возраста с диффузной дисплазией МЖ должны находиться под диспансерным наблюдением гинеколога, при гиперпролактинемии одновременно и у эндокринолога, при высоком риске рака МЖ – также и у онколога. Помимо лечения выявленной патологии ЩЖ и гинекологических заболеваний, им необходимо проводить медикаментозную терапию в соответствии с выявленными нарушениями: при гиперпролактинемии – дофаминергические препараты под контролем уровня

ПРЛ длительно, при уровне ПРЛ 16–30 нг/мл и/или уровне ТФР-β1 выше 70000 нг/мл, и/или повышении ИПФР-1 – фитопрепараты с дофаминергическим действием 6 месяцев, трансдермальный гель с прогестероном (1 %) на МЖ в течение 6-и месяцев, при абсолютной или относительной гиперэстрогении – препараты прогестерона во вторую фазу в течение 6-и менструальных циклов). Критерием эффективности является выздоровление, улучшение или стабилизация состояния МЖ.

5. Пациентки репродуктивного возраста с кистозно-пролиферативной формой дисплазии МЖ должны находиться под диспансерным наблюдением гинеколога и онколога, при гиперпролактинемии также и у эндокринолога. Решение о необходимости диагностической биопсии принимается индивидуально. Помимо лечения выявленной патологии ЦЖ и гинекологических заболеваний, им проводится медикаментозная терапия в соответствии с выявленными нарушениями: при гиперпролактинемии – дофаминергические препараты под контролем уровня ПРЛ длительно, при уровне ПРЛ 16–30 нг/мл и/или уровне ТФР-β1 выше 70000 нг/мл, и/или повышении ИПФР-1 – дофаминергические препараты в дозировке 5 мг в неделю 6 месяцев, трансдермальный гель с прогестероном (1 %) на МЖ в течение 6-и месяцев, при абсолютной гиперэстрогении – тамоксифен 20 мг/сутки или торемифен 5 мг/сутки ежедневно, трансдермальный гель с прогестероном (1 %) на МЖ в течение 6-и месяцев плюс препараты прогестерона во вторую фазу 6-и менструальных циклов, при относительной гиперэстрогении – трансдермальный гель с прогестероном (1 %) на МЖ в течение 6-и месяцев, препараты прогестерона во вторую фазу 6-и менструальных циклов). Критерием эффективности является выздоровление, улучшение или стабилизация состояния МЖ. При необходимости проводятся повторные курсы лечения.

6. При сочетании диффузной и кистозно-пролиферативной форм ДМЖ с гиперпролиферативными процессами органов малого таза (миома матки, гиперплазия и полипы эндометрия, наружно-внутренний эндометриоз) и повышением факторов роста (ТФР-β1 и ИПФР-1) целесообразно рассмотреть в индивидуальном порядке применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов курсом 4–6 месяцев с последующим переходом на один из вариантов вышеописанной медикаментозной терапии в качестве поддерживающей.

7. После выздоровления пациентки с мастодинией и галактореей должны находиться под наблюдением 6 месяцев. Контрольный осмотр выполняется через 6 месяцев, при отсутствии жалоб и симптоматики дальнейшее

диспансерное наблюдение не показано. Пациентки с диффузной дисплазией после выздоровления / стабилизации должны находиться под наблюдением гинеколога в течение 1 года с повторными осмотрами через 6 и 12 месяцев. Пациентки с кистозно-пролиферативной формой дисплазии МЖ после выздоровления / стабилизации должны находиться под наблюдением онколога и гинеколога в течение 1 года с повторными осмотрами через 6 и 12 месяцев.

8. Непосредственно после потери желанной беременности в первом триместре независимо от дальнейших репродуктивных планов пациентки необходимо проведение ряда профилактических мероприятий. С целью дифференцированного подбора лечебно-профилактических мероприятий рекомендуется проводить дополнительный сбор анамнеза и осмотр МЖ. В случае наличия хотя бы одного из следующих факторов: гиперпролактинемия, ДЗМЖ в анамнезе, наличие признаков ДЗМЖ при клиническом обследовании МЖ (включая галакторею и мастодинию) рекомендуется назначение дофаминергических препаратов: каберголина 0,25 мг (0,5 табл.) 1 раз в день на протяжении 4 дней или бромкриптин 1,25 мг (0,5 табл.) 1 раз в день 4 недели. Остальным пациенткам с профилактической целью рекомендуется трансдермальный гель с прогестероном, фитопрепарат с дофаминергическим действием в течение 2-х месяцев. При наличии гиперпролактинемии в анамнезе показано продолжение лечения дофаминергическими препаратами, в соответствии с действующим протоколом по лечению ГПРЛ.

9. Через 2 месяца после потери желанной беременности в первом триместре необходимо повторно выполнить комплексное обследование, включая анализ крови на ПРЛ, клиническое обследование МЖ, УЗИ МЖ, маммографию после 35 лет, анализ крови на ТТГ, анализ мочи на содержание йода. При наличии признаков ДЗМЖ при клиническом обследовании МЖ и/или УЗИ МЖ и/или маммографии при обследовании через 2 месяца после СА/ЭБ применение трансдермального геля с прогестероном и фитопрепарата с дофаминергическим действием продолжать до 6-и месяцев. При уровне ПРЛ ≥ 16 нг/мл дополнительно показано применение дофаминергических препаратов: каберголина 0,25 мг (0,5 табл.) 2 раза в неделю или бромкриптин 1,25 мг (0,5 табл.) 1 раз в день.

10. Через 6 месяцев необходимо выполнить полное комплексное, включая гинекологическое, обследование, в том числе тщательную оценку менструальной функции и состояния МЖ, оценить эффективность лечебно-профилактических мероприятий и определить дальнейшую тактику в зависимости от диагноза и репродуктивных планов пациентки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Широкая распространенность ДЗМЖ, тесная связь с нарушениями репродуктивного здоровья делают изучаемую проблему актуальной и значимой. Перспективным является дальнейшее всестороннее изучение патогенетических взаимосвязей развития ДЗМЖ и нарушений РЗ, влияние аборта, стресса, лечения бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий, нарушений грудного вскармливания (ГВ) на состояние МЖ и РЗ, проведение более масштабных ИГХ и ИЦХ исследований рецепторного статуса, маркеров апоптоза и пролиферации при ДЗМЖ и нарушениях РЗ. Также перспективным представляется дальнейшее изучение содержания ТФР- β 1, в частности, уточнение норм для данного показателя, его исследование в динамике после окончания беременности разных сроков и в период грудного вскармливания. Дальнейшее изучение взаимосвязи нарушений ГВ и развития ДЗМЖ, влияния лактации на состояние МЖ при ДЗМЖ позволит разработать рекомендации по проведению организационных и лечебно-профилактических мероприятий с целью снижения частоты нарушений ГВ и связанного с ними последующего развития ДЗМЖ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР, в которых излагаются основные научные результаты диссертации (статьи)

1. Оптимизация подходов к диагностике и лечению мастодинии у женщин репродуктивного возраста с дисфункцией щитовидной железы / С. А. Ласачко [и др.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2008. – Т. 144, ч. III. – С. 168–171. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, обобщены результаты)*
2. Чайка, В. К. Профілактика дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок після спонтанного аборту в першому триместрі вагітності / В. К. Чайка, С. А. Ласачко, В. П. Квашенко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 3 (37). – 134–138. *(Диссертантом собран клинический материал, проведена статистическая обработка, выполнен анализ полученных данных)*

3. Ретроспективная оценка факторов риска возникновения заболеваний молочных желез / В. К. Чайка, А. А. Трегубенко, С. А. Ласачко, М. Г. Тарасова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 4–7. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, выполнено обобщение результатов)*

4. Уровень йодурии среди пациенток репродуктивного возраста с дисгормональными заболеваниями молочных желез / В. П. Квашенко, А. А. Трегубенко, Л. В. Натрус, С. А. Ласачко // Практична медицина. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 84–88. *(Диссертантом выполнен статистический анализ данных, обобщены результаты)*

5. 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 (56). – С. 139–142. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, проведена статистическая обработка, выполнен анализ полученных данных, сформулированы выводы)*

6. Ласачко, С. А. Фітотерапія в лікуванні та профілактиці дисгормональних захворювань молочних залоз (огляд літератури та власний досвід) / С. А. Ласачко // Здоровье женщины. – 2010. – № 1 (47). – С. 85–89.

7. 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 (73). – С. 144–146.

8. Ласачко, С. А. Особенности менструальной функции пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез и репродуктивными потерями в анамнезе / С. А. Ласачко // Университетская клиника. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 37–41.

9. Ласачко, С. А. Результати регресійного аналізу основних факторів ризику розвитку непухлинних уражень молочних залоз у жінок репродуктивного віку / С. А. Ласачко // Здоровье женщины. – 2014. – № 4 (90). – С. 132–136.

10. Ласачко, С. А. Вікові особливості факторів ризику розвитку непухлинних уражень молочних залоз (результати регресійного аналізу) / С. А. Ласачко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 123–131.

11. Клинико-лабораторные особенности пациенток репродуктивного возраста с дисплазией грудных желез (предварительные результаты) / С. А. Ласачко [и др.] // Здоровье женщины. – 2015. – № 2 (98). – С. 41–43. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, выполнены статистическая обработка и обобщение результатов)*

12. Ласачко, С. А. Некоторые особенности анамнеза и клинимо-морфологических показателей пациенток репродуктивного возраста с дисплазией молочных желез / С. А. Ласачко, И. Т. Говоруха, Е. С. Уманская // Медико-социальные проблемы семьи. – 2015. – Т. 20, № 1–2. – С. 47–49. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, проведена статистическая обработка, выполнен анализ и обобщены результаты)*

13. Ласачко, С. А. Дифференцированный подход к профилактике дисгормональных заболеваний молочных желез после самопроизвольного аборта в I триместре / С. А. Ласачко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (37). – С. 142–149.

14. Ласачко, С. А. Клинико-анамнестические особенности пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез и репродуктивными потерями в анамнезе / С. А. Ласачко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 57–61.

15. Чайка, В. К. Особенности гормонального фона пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез и репродуктивными потерями в анамнезе / В. К. Чайка, С. А. Ласачко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 32–38. *(Диссертантом собран клинический материал, проведена статистическая обработка, выполнен анализ данных и обобщение результатов)*

16. Ласачко, С. А. Состояние репродуктивного здоровья пациенток с неопухолевыми заболеваниями молочных желез (ретроспективный анализ) / С. А. Ласачко, Т. Н. Демина // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 25–34. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, проведена статистическая обработка, выполнен анализ полученных данных)*

17. Ласачко, С. А. Анализ клинических и анамнестических данных пациенток репродуктивного возраста с различными нозологическими вариантами неопухолевых заболеваний молочных желез / С. А. Ласачко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 37–43.

18. Ласачко, С. А. Результаты исследования состояния и функции щитовидной железы у пациенток репродуктивного возраста с неопухолевыми

заболеваниями молочных желез / С. А. Ласачко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 15–19.

19. Ласачко, С. А. Патогенетические аспекты лечения и профилактики нарушений репродуктивного здоровья у женщин с неопухолевыми заболеваниями молочных желез / С. А. Ласачко, В. К. Чайка // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 33–44.

***Другие публикации по теме диссертации в рецензируемых изданиях
ВАК Минобрнауки ДНР (статьи, литературные обзоры)***

20. Джеломанова, О. А. Влияние продолжительности и особенностей лактации на здоровье молочных желез (обзор литературы) / О. А. Джеломанова, С. А. Ласачко, Т. Ю. Бабич // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 4. – С. 84–87. *(Диссертантом выполнен поиск и часть анализа литературных источников, обобщение материала, сформулированы выводы)*

21. Принципы обследования и лечения пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез с учетом состояния репродуктивного здоровья / С. А. Ласачко [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 38–41. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, выполнен анализ данных и сформулированы выводы)*

22. Ласачко, С. А. Репродуктивные потери (понятие, причины, патогенез, последующая реабилитация пациенток) / С. А. Ласачко, Н. В. Шудрикова // Университетская клиника. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 83–88.

23. Ласачко, С. А. Современные представления о дисгормональных заболеваниях молочных желез / С. А. Ласачко // Новообразование. – 2017. – № 1 (16). – С. 29–35.

24. Тацкий, В. Н. Психологическая помощь женщинам после потери желанной беременности в первом триместре как часть программы медицинской реабилитации / В. Н. Тацкий, С. А. Ласачко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 54–57. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, проанализированы результаты и сформулированы выводы).*

Публикации в нерецензируемых изданиях ДНР (статьи)

25. Ласачко, С. А. Диагностика и лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы в практике гинеколога / С. А. Ласачко // *Новости медицины и фармации.* – 2008. – № 253. – С. 111–113.

26. 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 // *Новости медицины и фармации.* – 2009. – № 298. – С. 49–50. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, проанализированы данные и сформулированы выводы)*

27. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний молочных желез в условиях реформирования системы здравоохранения в Украине / В. К. Чайка, С. А. Ласачко, Д. Ю. Гукова, Е. С. Уманская // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2013. – № 1 (64). – С. 5–9. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, выполнены анализ и статистическая обработка данных, сформулированы выводы)*

28. Значення лактації для здоров'я молочних залоз. Первинна профілактика та корекція порушень лактації / С. А. Ласачко [и др.] // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2014. – № 1 (75). – С. 5–11. *(Диссертантом собран клинический материал, проведена статистическая обработка, выполнен анализ полученных данных, сформулированы выводы)*

29. Ласачко, С. А. Доказательная фитотерапия дисгормональных заболеваний молочных желез / С. А. Ласачко // «Репродуктивное здоровье: проблемы, пути, решения и достижения». Сборник научных трудов и материалов международного медицинского форума, 6–8 мая 2014 г. – Судак, 2014. – С. 63–70.

30. Ласачко, С. А. Мастодиния: стоит ли обращать внимание? / С. А. Ласачко // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2014. – № 8 (84). – С. 56–59.

31. Ласачко, С. А. Нарушения репродуктивного здоровья как фактор риска развития дисгормональных заболеваний молочных желез / С. А. Ласачко // *Репродуктивная медицина.* – 2014. – № 1–2 (18–19). – С. 14–18.

32. Ласачко, С. А. Особенности состояния молочных желез и щитовидной железы у пациенток репродуктивного возраста с потерей желанной беременности в первом триместре в анамнезе / С. А. Ласачко, Т. И. Холодняк //

Восточноевропейский научный журнал. – 2016. – Т. 1, № 8 (12). – С. 69–75. *(Диссертантом собран и статистически обработан клинический материал, сформулированы выводы)*

33. Ласачко, С. А. Табакокурение и нарушения репродуктивного здоровья – основные факторы риска ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста / С. А. Ласачко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2016. – № 2 (98). – С. 48–55.

Тезисы

34. Проблемная лактация как фактор риска развития дисгормональных заболеваний молочных желез / С. А. Ласачко [и др.] // Материалы международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3, ч. 2. – С. 271.

35. Яшина, Е. Г. Особенности состояния репродуктивного здоровья пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез / Е. Г. Яшина, С. А. Ласачко // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – №2 (16). – Тезисы научно-практической конференции с международным участием «Гармония гормонов – основа здоровья женщины» (на укр. языке), 2014. – С. 118. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, проанализированы данные и сформулированы выводы)*

36. Ласачко, С. А. Современные возможности ранней диагностики заболеваний молочных желез в различные возрастные периоды / С. А. Ласачко, Т. Н. Демина, Д. Ю. Гукова // Материалы научно-практической конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках V Международного научного форума Донецкой Народной Республики «Инновационные перспективы Донбасса», Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28, № 3. – С. 286–287. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, выполнены статистическая обработка и анализ данных, сформулированы выводы)*

37. Ласачко, С. А. Особенности состояния молочных желез по данным ультразвуковой диагностики у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе / С. А. Ласачко, Н. А. Морозова // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики: Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика – 2016» и X Юбилейного всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов

«Радиология – 2016» Москва, 24–26 мая 2016 г. – 2016. – Т. 6, № 2 (Приложение). – С. 96. [Электронный ресурс – Режим доступа: http://www.rejr.ru/volume/thesis_med-2016-rad-fd.pdf?ml=5&mlt=beez&tmpl=component]. *(Диссертантом собран клинический материал, выполнены статистическая обработка и анализ данных, сформулированы выводы)*

38. Ласачко, С. А. Гормональные нарушения и их коррекция у пациенток раннего репродуктивного возраста с дисплазией молочных желез / С. А. Ласачко, И. В. Бабенко-Сорокопуд, Т. И. Холодняк // Репродуктивное здоровье детей и подростков. Тезисы III Научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи», 16–18 апреля 2019 г. – Москва, 2019. – Т. 15, № 2. – С. 64–65. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, проведена статистическая обработка и анализ данных, сформулированы выводы)*

39. Репродуктивный потенциал современной женщины / А. А. Железная [и др.] // Тезисы II Научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014–2019», 17–18 октября 2019 г. – Донецк, 2019. – С. 45. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, выполнена статистическая обработка)*

40. Ласачко, С. А. Опыт организации диагностики заболеваний молочных желез в перинатальном центре третьего уровня / С. А. Ласачко // XXXIII Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», 2–4 июня 2020 г. – Москва, 2020. – С. 5–6.

41. Эффективность внедрения скрининговой программы в ранней диагностике заболеваний молочных желез в акушерско-гинекологическом учреждении / С. А. Ласачко [и др.] // Материалы XIV Международного конгресса по репродуктивной медицине, 21–24 января 2020 г. – Москва, 2020. – С. 105–106.

Публикации в других изданиях

42. Пат. 29887 Украина, МПК А 61 В 14/42, А 61 К 35/00. Спосіб вибору профілактики дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок після самовільного аборту в першому триместрі вагітності / Чайка В. К., Ласачко С. А., Квашенко В. П.: заявитель и патентообладатель. Заявка № u 2007 12186 от 05.11.2007. Опубл.: бюл. Промислова власність. – 25.01.2007. – № 2. (ч. 1). – 1 с.

(Диссертантом предложена идея, собран клинический материал, выполнены статистическая обработка и анализ данных)

43. Пат. 51785 Украина, МПК А 61 Р 5/24, А 61 Р 15/00. Спосіб лікування поєднаних дисгормональних порушень у жінок репродуктивного віку/ Чайка А. В., Ганжий І. Ю., Яшина О. Г., Ласачко С. А.: заявитель и патентообладатель. Заявка № и 2010 03162 от 19.03.2010. Опубл.: бюл. Промислова власність. – 26.07.2010. – № 14. (1 ч.). – 1 с. *(Диссертантом разработан способ лечения, собрана часть клинического материала, выполнена статистическая обработка)*

44. Ласачко, С. А. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний молочных желез в практике акушера-гинеколога / С. А. Ласачко // Основы репродуктивной медицины: практическое руководство / под ред. В. К. Чайки. – Донецк : ЧП «Лавис», 2011. – Гл. 6. – С. 456–509.

45. Состояние молочных желез у пациенток с бесплодием / В. К. Чайка, С. А. Ласачко, И. Т. Говоруха, И. Д. Гюльмамедова // Бесплодный брак: Практическое руководство / под ред. В. К. Чайки. – Донецк: ЧП «Лавис», 2012. – Гл. 8. – С. 267–274. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, проведен анализ данных)*

46. Порушення лактації. Профілактика, діагностика, тактика ведення: Методичні рекомендації / В. К. Чайка, Т. Ю. Бабич, С. А. Ласачко [и др.]. – Киев, 2012. – 24 с. *(Диссертантом собрана и проанализирована часть клинического материала, выполнены статистическая обработка и анализ данных, сформулированы выводы)*

47. Практическая гинекология: [учебное пособие] / В. К. Чайка [и др.]; под ред. В. К. Чайки. – Харьков: Изд-во НТМТ, 2017. – 517 с. *(Диссертантом собрана часть клинического материала, выполнен анализ данных)*

48. Оперативная гинекология : [учебное пособие] / Э. Б. Яковлева, А. А. Железная, Т. Н. Демина, И. Т. Говоруха, С. В. Чермных, Н. И. Шпатусько, С. А. Ласачко. Т. И. Слюсарь, Т. И. Холодняк, В. В. Вустенко; под ред. В. К. Чайки. – Донецк: Изд-во ООО «НПП Фолиант», 2019. – 376 с. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал)*

49. Ласачко, С. А. Современные принципы поддержки грудного вскармливания / С. А. Ласачко // Руководство по перинатологии: в 2 томах/ под ред. Д. О. Иванова. – Т. 1. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – Гл. 22. – С. 431–436.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГЭ	– абсолютная гиперэстрогемия
ГВ	– грудное вскармливание
ГЗ	– гинекологические заболевания
ГПРЛ	– гиперпролактинемия
ГТ	– гипотиреоз
ДЗМЖ	– дисгормональные заболевания молочных желез
ДМЖ	– дисплазия молочных желез
ДН	– диспансерное наблюдение
ДРЦОМД	– ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА
ИГХ	– иммуногистохимический
ИМТ	– индекс массы тела
ИПФР	– инсулиноподобный фактор роста
ЛФ	– лютеиновая фаза
МКБ 10	– Международная классификация болезней 10 пересмотра
МЖ	– молочные железы
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МЦ	– менструальный цикл
МФ	– менструальная функция
НИИ РЗДПМ	– Научно-исследовательский институт репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи
НИР	– научно-исследовательская работа
НЛФ	– недостаточность лютеиновой фазы
НМЦ	– нарушения менструального цикла
ОГЭ	– относительная гиперэстрогемия
Пг	– прогестерон
ПРЛ	– пролактин
РЗ	– репродуктивное здоровье
РМЖ	– рак молочной железы
РП	– репродуктивные потери
СА	– спонтанный аборт
СТГ	– соматотропный гормон
Т	– общий тестостерон
Тсв	– свободный тестостерон

ТТГ	– тиреотропный гормон
ТФР	– трансформирующий фактор роста
ФИПО	– факультет интернатуры и последипломного образования
ФР	– факторы роста
ФФ	– фолликулиновая фаза
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЩЖ	– щитовидная железа
Э	– эстрадиол
ЭБ	– эктопическая беременность
ЭПК	– коэффициент эстрадиол/прогестерон
ER	– рецепторы к эстрогенам
LI	– индекс окрашиван
SI	– интенсивность окрашивания или оптическая плотность
PR	– рецепторы к прогестерону
PRL-R	– рецепторы к пролактину