

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

На правах рукописи

УДК 618.19-006-039.2-092-08-084:618.1/3-06

Ласачко Светлана Анатольевна

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Чайка Владимир Кириллович

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет.

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

Донецк – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЗАИМОСВЯЗИ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	19
1.1. Современные представления о дисгормональных заболеваниях молочных желез	19
1.2. Состояние молочных желез на фоне нарушений репродуктивного здоровья	43
1.3. Влияние нарушений функции щитовидной железы на репродуктивное здоровье и развитие ДЗМЖ.....	49
1.4. Обзор существующих методов профилактики дисгормональных заболеваний молочных желез на фоне нарушений репродуктивного здоровья	61
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	70
2.1. Методология исследования	70
2.2. Методы исследования	77
2.3. Методы профилактики и лечения дисгормональных заболеваний молочных желез у пациенток репродуктивного возраста.....	87
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОК С НЕОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ.....	93
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН, ВОШЕДШИХ В ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, И ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА.....	117
4.1. Клинико-анамнестические характеристики соматического и репродуктивного здоровья женщин изучаемых групп.....	117
4.2. Регрессионный анализ основных факторов риска развития неопухолевых заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста.....	156
ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА И ФАКТОРОВ РОСТА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ.....	177

5.1. Состояние и функция щитовидной железы у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез и нарушениями репродуктивного здоровья.....	177
5.2. Характеристика показателей гипофизарных, яичниковых и некоторых надпочечниковых пациенток с различными нозологическими вариантами дисгормональных заболеваний молочных желез в сравнении со здоровыми женщинами.....	182
5.3. Показатели факторов роста у пациенток исследуемых групп.....	190
ГЛАВА 6. РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС И ПОКАЗАТЕЛИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ В ТКАНИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПАЦИЕНТОК С ДИСПЛАЗИЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ.....	194
6.1. Результаты определения уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам, прогестерону и пролактину в ткани молочной железы пациенток с дисплазией.....	194
6.2. Показатели маркеров апоптоза и пролиферации в ткани молочных желез пациенток с дисплазией.....	201
ГЛАВА 7. АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ.....	207
7.1. Корреляционные взаимосвязи клинических, гормональных, иммуногистохимических показателей и факторов роста.....	207
7.2. Концепция развития различных нозологических вариантов дисгормональных заболеваний молочных желез на фоне нарушений репродуктивного здоровья.....	229
ГЛАВА 8. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НЕОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ	237
8.1. Организационные мероприятия и диспансеризация пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез.....	237
8.2. Диагностика, лечение и профилактика дисгормональных нарушений репродуктивной системы после потери желанной беременности в первом триместре.....	249
ГЛАВА 9. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО КОМПЛЕКСА МЕРОПРИЯТИЙ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.....	254

9.1. Оценка эффективности алгоритма профилактики дисгормональных заболеваний после потери желанной беременности в первом триместре.....	255
9.2. Оценка эффективности комплексной системы диагностики, диспансеризации, лечения и профилактики дисгормональных заболеваний у пациенток репродуктивного возраста с дисгормональными заболеваниями молочных желез на фоне нарушений репродуктивного здоровья.....	265
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	277
Список сокращений и условных обозначений	298
Список литературы	301

ВВЕДЕНИЕ

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 аборт), тенденция к ухудшению состояния репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста сохраняется, до 50 % женщин не удовлетворены качеством оказания акушерско-гинекологической помощи [1].

Количество зарегистрированных гинекологических заболеваний (ГЗ) не уменьшается, остаются актуальными проблемы невынашивания беременности и бесплодия [2; 3]. Эти факторы являются предпосылками развития дисгормональных процессов в женской репродуктивной системе, увеличения количества предопухолевой патологии [4; 5; 6].

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 % [7; 8; 9; 10]. 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 [4; 11; 12]. Большинство имеющихся публикаций посвящено вопросам скрининга и диагностики заболеваний молочных желез, что связано, в первую очередь, с необходимостью организации ранней диагностики рака молочной железы, который прочно занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин [13; 14]. Оперативные вмешательства на МЖ ухудшают качество жизни пациенток, страдают в первую очередь показатели психологического здоровья [15; 16].

Существование тесной патогенетической взаимосвязи между состоянием молочных желез и нарушениями репродуктивного здоровья признается

большинством исследователей, но механизмы такой взаимосвязи остаются неясными, 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 молочных желез 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 репродуктивного здоровья достаточно актуальной для современной медицины.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ 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 рака молочных желез, хоть и различаются в разных странах, но имеют

достаточно четкий алгоритм [17; 18]. 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 [19; 20; 21; 22].

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 организует 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 [23; 24; 25].

На существование взаимосвязи ДЗМЖ и нарушений репродуктивного здоровья указывают многие авторы [26; 27; 28]. В большинстве публикаций исследуется взаимосвязь дисгормональных заболеваний молочных желез и отдельных нарушений репродуктивного здоровья: миомы матки, эндометриоза, кист яичников, бесплодия [29; 30; 31; 32]. В единичных публикациях ДЗМЖ и нарушения репродуктивного здоровья рассматриваются как комплексная проблема [8; 33; 34].

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 [35; 36; 37; 38; 39]. 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 [40; 41; 42; 43; 44]. 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 [5; 6; 12; 45; 46; 47]. Имеющиеся рекомендации по лечению относятся в основном к купированию болевого синдрома (масталгии) [48; 49; 50; 51].

Представления о патогенезе неопухолевых заболеваний МЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья 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 репродуктивного здоровья, 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 исследования 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 профилактики дисгормональных заболеваний молочных желез у пациенток с нарушениями 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 репродуктивного здоровья у пациенток репродуктивного возраста с неопухолевыми заболеваниями молочных желез, факторы риска развития неопухолевых заболеваний молочных желез; состояние гормонального гомеостаза, патогенез и диагностические маркеры неопухолевых заболеваний молочных желез на фоне нарушений репродуктивного здоровья; эффективность использования предложенной системы медицинской реабилитации и профилактики.

Методы исследования: клинические, инструментальные, ультразвуковые, рентгенологические, морфологические, радиологические и иммуноферментные, иммуноцитохимические, иммуногистохимические, статистические.

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 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 репродуктивного здоровья 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 (А), эстрогенам (Э) и прогестерону (Пг), 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 %, и гинекологических заболеваний у данной категории на 23,15 %.

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 репродуктивного здоровья.

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, частоту оперативных вмешательств на МЖ на 17,39 %, частоту гинекологических заболеваний у данной категории пациенток на 28,79 %, долю пациенток с гинекологическими заболеваниями на 23,19 % при диспансерном наблюдении в течение 24 месяцев.

Методология и методы исследования. Для решения поставленных задач определен дизайн исследования, который предполагал 4 этапа. На I этапе был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 4087 небеременных женщин репродуктивного возраста с целью изучения эпидемиологии (частоты, структуры) заболеваний МЖ и частоты сочетания ДЗМЖ с нарушениями РЗ.

Целью II этапа было изучить и проанализировать особенности анамнеза, частоту и структуру нарушений репродуктивного здоровья у пациенток репродуктивного возраста с различными нозологическими вариантами ДЗМЖ, и выделить наиболее значимые факторы риска развития мастодинии, галактореи, диффузной дисплазии МЖ и кистозной мастопатии с эпителиальной пролиферацией, а также путем углубленного обследования пациенток и анализа клинико-лабораторных показателей расширить и уточнить представления о патогенезе ДЗМЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья, и научно обосновать принципы диспансеризации, лечения и профилактики ДЗМЖ.

На III этапе разработана и внедрена патогенетически обоснованная система диспансеризации и медицинской реабилитации пациенток репродуктивного возраста с ДЗМЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья.

На IV этапе проведена математическая обработка результатов внедрения разработанной системы диспансеризации и медицинской реабилитации пациенток с ДЗМЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья, и оценена ее эффективность.

Основные положения диссертации, 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 клинико-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 ЩЖ 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, недостаточности лютеиновой фазы, 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 (нарушения менструального цикла, эндометриоз, дисменорея, гиперплазия, полипы эндометрия) также статистически значимо снижается.

Личный вклад соискателя. Диссертант самостоятельно провел информационно-патентный поиск существующих методов профилактики и лечения ДЗМЖ, в том числе у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья, по данным как отечественной, так и зарубежной литературы. Определил научную концепцию, цель и задачи исследования. Провел сбор первичной документации, отбор пациенток и формирование их в группы. Разработал схему диспансеризации, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для пациенток с ДЗМЖ и нарушениями репродуктивного здоровья и произвел оценку ее эффективности. Самостоятельно систематизировал, описал результаты исследования, сформулировал выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены

материалы для публикаций и выступлений на конференциях. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. 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 г.). Апробация работы проведена на заседании Ученого Совета НИИ Репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (05.11.2020, протокол № 3).

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 ДНР, 2 патента на полезную модель: «Спосіб вибору профілактики дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок після самовільного аборта в першому триместрі вагітності» (Пат. 29887 Украина, Заявка № у 200712186 от 05.11.2007. Опубл.: бюл. Промислова власність. – 25.01.2007. – № 2); «Спосіб лікування поєднаних дисгормональних порушень у жінок репродуктивного віку» (Пат. 51785 Украина, Заявка № у 2010 03162 от 19.03.2010. Опубл.: бюл. Промислова власність. – 26.07.2010.– № 14).

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику ДРЦОМД, НИИ Репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, Республиканского онкологического центра имени профессора Бондаря Г. В., женских консультаций, акушерских и гинекологических отделений и городских больниц Донецкой Народной Республики (городской больницы № 9 г. Донецка, центральной городской больницы г. Докучаевска, центральной городской больницы г. Харцызска), в Перинатальном центре г. Макеевки.

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.

Объем и структура 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 – кириллицей, 142 – латиницей. Работа иллюстрирована 69 рисунками и 87 таблицами, 20 из которых занимают полных 20 страниц.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЗАИМОСВЯЗИ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления о дисгормональных заболеваниях молочных желез

Дисгормональные заболевания молочных желез являются чрезвычайно распространенными и включают различные по клиническим и морфологическим признакам процессы [5; 9; 10; 51–54]. Согласно результатам многочисленных исследований, от 30 до 70 % женщин страдают доброкачественными заболеваниями МЖ, которые объединяют под общим названием «мастопатия», используются также термины-синонимы фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ), дисгормональная гиперплазия, диффузный фиброаденоматоз, доброкачественная дисплазия. Разнообразие терминов, используемых для обозначения неопухолевых дисгормональных изменений в МЖ, вносит вклад в неоднозначность трактовок клинических и научных данных. В клинической практике чаще используется термин «мастопатия», термин «дисплазия» широкого распространения не получил в связи с «наложением» более узкого понятия «дисплазия эпителия» на обозначение процессов, в которых заинтересованы как эпителиальный, так и соединительнотканый компоненты МЖ, и процесс кистообразования. Встречается ДМЖ чаще всего в возрасте от 25 до 50 лет. С наступлением менопаузы частота мастопатии снижается [13; 17; 25; 26].

Определение мастопатии Всемирной организацией здравоохранения датируется 1984 г. (ВОЗ, Женева), но более позднего не существует. В нем отображается неоднозначность и широкая вариабельность изменений в МЖ при этой болезни. Согласно этому определению, мастопатия – фиброзно-кистозное заболевание, которое характеризуется широким спектром пролиферативных и

регрессивных изменений в тканях МЖ с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов. Сложность четкого дифференцирования различных изменений в МЖ обусловлена большой вариабельностью строения органа в норме не только у разных женщин, но даже у одной и той же женщины. МЖ являются органами репродуктивной системы женщины и находятся в тесной связи с ее функционированием, как во время беременности, так и в соответствии с циклическими процессами овариально-менструального цикла. Следует учитывать возраст, фазу менструального цикла, особенности телосложения, репродуктивный анамнез [25–28].

В последние годы специалистами широко используется термин «Дисгормональные заболевания молочной железы», однако четких критериев, какие именно нозологические единицы относятся к данному понятию, не существует. Некоторые авторы включают в понятие «дисгормональные заболевания молочной железы» только мастопатию, другие – также и фиброаденому (шифр по МКБ 10 Д24), а в некоторых публикациях рак молочной железы также предлагается рассматривать как дисгормональную патологию [12; 31–34; 38–40; 55–58].

Согласно классификации МКБ 10 различают следующие доброкачественные неопухолевые изменения молочных желез, а также те, которые не связаны с родами [59].

N60 – Доброкачественная дисплазия молочной железы (включая фибрознокистозную мастопатию):

N60.0 – Солитарная киста молочной железы.

N60.1 – Диффузная кистозная мастопатия (исключая «с эпителиальной пролиферацией» – N60.3).

N60.2 – Фиброаденоз молочной железы (исключая фиброаденому – Д24).

N60.3 – Фибросклероз молочной железы. Кистозная мастопатия с эпителиальной пролиферацией.

N60.4 – Эктазия протоков.

N60.8 – Другие доброкачественные дисплазии молочной железы.

N60.9 – Доброкачественная дисплазия неуточненная.

N61 – Воспалительные заболевания МЖ (исключая «инфекционный мастит новорожденного» – R39.0).

N62 – Гипертрофия МЖ.

N63 – Неуточненное образование в МЖ.

N64 – Другие доброкачественные заболевания МЖ.

N64.0 – Трещина и свищ соска.

N64.1 – Жировой некроз МЖ.

N64.2 – Атрофия МЖ.

N64.3 – Галакторея, не связанная с родами.

N64.4 – Мастодиния.

N64.5 – Другие признаки и симптомы: индурация МЖ, выделение из соска, втянутый сосок.

N64.8 – Другие уточненные заболевания молочной железы: галактоцеле; субинволюция МЖ постлактационная.

N64.9 – Заболевание молочной железы неуточненное.

Следует заметить, что в Международной классификации болезней 10 пересмотра неопухолевые заболевания относят к разделу XIV «Заболевания мочеполовых органов» под единым с гинекологическими заболеваниями шифром N.

Галакторея и циклическая мастодиния могут быть симптомами при дисплазии МЖ (мастопатии), циклическая мастодиния может быть также одним из симптомов предменструального синдрома (ПМС). В то же время, согласно МКБ 10, существуют отдельные нозологические единицы при изолированном проявлении галактореи и мастодинии [38; 54–60].

В клинической практике также широко используется классификация мастопатий, разработанная Холдиным С. А. в 1962 г. и модифицированная в дальнейшем Головиным (1969) и Рожковой Н. И. (1992), в соответствии с которой

мастопатия подразделяется на диффузную и узловую формы, которые определяются пальпаторно, на рентгенограммах, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и морфологически:

I. Диффузная мастопатия:

- с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- с преобладанием фиброзного компонента (фибросклероз);
- кистозная;
- смешанная форма.

II. Узловая форма.

Кроме того, гистологически выделяют пролиферативную и непролиферативную форму мастопатии. В ряде публикаций приводятся еще несколько классификаций, которые используются реже. В целом, следует отметить, что единого мнения в отношении терминологии обозначения дисгормональных заболеваний молочных желез и их классификации, на сегодняшний момент не существует [13; 22; 36].

Диагностика проводится с помощью опроса, клинического обследования МЖ (осмотр и пальпация), цитологического исследования выделений из сосков, рентгенмаммографии, УЗИ, термографии как вспомогательного (дополнительного) метода, пункционной биопсии с цитологическим исследованием пунктата, трепан-биопсии с гистологическим исследованием биоптатов, эксцизионной интраоперационной биопсии с гистологическим исследованием материала, полученного во время оперативных вмешательств разного объема [4; 7; 9; 13; 17; 18; 22].

Обследование МЖ при подозрении на наличие дисгормонального заболевания проводится в первую фазу МЦ, после менструации, потому что для предменструального периода является характерным отек МЖ, что снижает информативность обследования и возможности интерпретации данных [25; 28; 33].

Наиболее частая жалоба пациенток с ДЗМЖ – циклическая боль в МЖ (мастодиния, или масталгия), хотя в некоторых случаях развитие мастопатии не сопровождается этим симптомом. Так, Родионов В. В., Сметник А. А. (2018)

отмечают, что основным клиническим проявлением фиброзно-кистозной болезни МЖ в репродуктивном возрасте является циклическая масталгия, которая проявляется нагрубанием и болезненностью МЖ в предменструальный период (по мнению авторов, от 1 до 4 дней) [22]. Боль целесообразно оценивать по общепринятой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов с целью объективизации данных и динамического наблюдения. По данным исследователей, степень тяжести масталгии имеет обратную корреляцию с возрастом больных и не зависит от показателей гормональной функции яичников. Непосредственно механизм появления циклической боли объясняют локальным нарушением синтеза простагландинов, под воздействием которых возникает локальная дилатация сосудов, отек, экссудация, сенсibilизация рецепторов к медиаторам боли (гистамину, брадикинину), снижение уровня восприимчивости боли [24; 49–51].

Также, по разным данным, до 30–50 % пациенток могут жаловаться не только на боль и «ощущение дискомфорта» в МЖ, но и на наличие выделений из сосков и уплотнения в МЖ [38; 49; 50].

С целью объективизации таких достаточно субъективных данных, как пальпаторные признаки, целесообразно использовать модифицированную шкалу Сидоренко Л. Н. (2007) (Таблица 1.1). Балльная градация позволяет более точно оценить не только степень выраженности изменений, особенно диффузных, но и динамические изменения, как при наблюдении, так и с целью оценки эффективности лечебных мероприятий [61].

Данные относительно риска рака молочной железы (РМЖ) противоречивы. Считается, что при диффузных формах без эпителиальной пролиферации риск не отличается от популяционного. При таких формах мастопатии, как пролиферативная, кистозная, узловая и склерозирующий аденоз, риск развития РМЖ удваивается, при наличии атипических изменений эпителия риск возрастает в 8 и более раз. Поэтому такие случаи подлежат обязательной морфологической верификации и диспансеризации больных, многие авторы считают оперативное лечение при этих формах обязательным [6; 7; 12–14; 18; 46]. Как в случае

оперативного лечения, так и в других случаях, мастопатия, хотя и не представляет непосредственной угрозы жизни, может существенно влиять на качество жизни пациентки из-за наличия боли, нагрубания и отека МЖ, создавать ситуацию хронического стресса, приводить к канцерофобии [11; 20; 29; 30; 34; 56].

Таблица 1.1 – Шкала клинической оценки степени выраженности мастопатии
(Сидоренко, 1991)

Оценка, баллы	Пальпаторная характеристика	Боль, нагрубание	Выделения из сосков	Клиническое заключение
0	Уплотнения не определяются	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствие патологического процесса
1	Незначительно выраженные участки эластичных уплотнений диффузного характера	Отсутствуют или слабо выражены	Отсутствуют	Слабо выраженная диффузная мастопатия
2	Умеренно выраженные участки эластичных уплотнений диффузного характера, тяжи	Слабо выражены	Возможны	Умеренно выраженная диффузная мастопатия
3	Достаточно выраженные участки эластичных уплотнений диффузного характера, тяжи	Умеренно выражены	Возможны	Выраженная диффузная мастопатия
4	Неравномерные, выраженные участки эластичных уплотнений диффузного характера, тяжи	Значительные	Возможны	Резко выраженная диффузная мастопатия
5	Неравномерные, выраженные участки эластичных уплотнений, которые имеют тенденцию к узловым, на фоне выраженных диффузных изменений	Значительные	Возможны	Мастопатия, которая имеет тенденцию к узловой
6	Локализованные участки эластичных уплотнений на фоне выраженных диффузных изменений	Значительные, умеренные или отсутствуют	Возможны	Узловая мастопатия

Некоторые авторы обращают внимание на то, что при дисплазии повышается маммографическая плотность, а повышение маммографической плотности, в свою очередь, является доказанным фактором риска РМЖ [12; 18; 47; 62].

Мастодиния (масталгия) как самостоятельный диагноз характеризуется наличием болевого компонента в МЖ без объективных патологических изменений. Обычно термин «масталгия» используется при нециклическом характере боли, такие пациентки нуждаются в тщательном дополнительном обследовании и консультации смежных специалистов для поиска причин масталгии. Чаще всего эти причины носят внешний (соматический) характер и не связаны с состоянием РЗ. В случае, когда боль носит циклический характер, появляется или усиливается в предменструальный период, обычно используют термин «мастодиния». Циклическость является признаком наличия дисгормональных нарушений у пациенток репродуктивного возраста. Циклическая мастодиния является самой распространенной жалобой в структуре предменструальных симптомов у женщин позднего репродуктивного возраста. Без лечения в дальнейшем часто развивается дисплазия. Авторы считают, что мастодиния является отражением функциональных изменений и реакции тканей МЖ на гормональный дисбаланс, а затем развиваются и морфологические изменения (фиброзная реакция соединительной ткани, формирование кист, пролиферация эпителия и относительная регрессия альвеолярно-лобулярной ткани) [63–70].

Галакторея как отдельный диагноз характеризуется наличием выделений из МЖ молозивного или молочного характера в различном объеме без объективных патологических изменений паренхимы, или может встречаться одновременно с дисплазией. Для предотвращения гипердиагностики следует учитывать, что в норме небольшое количество молозива может выделяться накануне менструации, у рожавших, а также во время беременности [71–77].

Патогенез доброкачественной дисплазии, мастодинии и галактореи окончательно не выяснен, но большинство исследователей указывают на связь с гормональными нарушениями. Доказано, что железистая и соединительная ткани

являются мишенью для многих гормонов, и процессы развития и функционирования МЖ гормонально зависимы. Окончательное формирование МЖ происходит под влиянием, в первую очередь, пролактина (ПРЛ), гормона роста, инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИПФР), кортизола, гормонов яичников [32; 34; 41; 67; 70; 72; 74]. После полного полового созревания дифференцировка долек МЖ не является полной и окончательной до 32–34 недель первой беременности. Именно в эти сроки за счет процессов дифференцировки формируются, согласно гистологической классификации Russo J., Russo I. H. (1996), дольки III типа. Наиболее высокий уровень дифференцировки достигается только во время лактации, такие дольки относятся к IV типу [78–80]. Таким образом, от периода полового созревания до конца первой беременности эпителий МЖ является окончательно не дифференцированным, «незрелым», и может неадекватно реагировать на гормональные сигналы. Это создает условия для увеличения риска как доброкачественных, так и злокачественных трансформаций. Так, Colditz G. A. та Frazier A. L. в 1995 г. модифицировали классическую математическую модель Pike (1981) для расчета риска РМЖ, согласно которой риск повышается параллельно с количеством овуляций, тогда как новая модель в формировании риска демонстрирует приоритет лет, предшествующих рождению первого ребенка [81–83].

Целый ряд исследователей сходятся во мнении, что, хотя этиология и патогенез ДЗМЖ окончательно не ясны, по современным представлениям эта патология считается гормонально обусловленной [81–84]. Развитие и функционирование МЖ контролируются эндокринной системой. Согласно современным воззрениям, МЖ находятся под влиянием целого комплекса гормонов: релизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза, хорионического гонадотропина, пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов, кортикостероидов, инсулина и яичниковых гормонов. Вследствие эндокринного дисбаланса нарушается цикличность чередования физиологических процессов в тканях МЖ, что создает условия для развития ее доброкачественных дисплазий. Дисплазия – пролиферация элементов выстилки

долек и протоков без явных признаков анаплазии, но с признаками нарушения созревания клеток. В зависимости от типа клеток, находящихся в состоянии пролиферации, выделяют эпителиальную, дольчатую, протоковую и миоэпителиальную дисплазию. Различают три степени дисплазии: легкую (I), среднюю (II) и тяжелую (III степень). Тяжелая дисплазия относится к предраковым изменениям, при которых риск развития рака возрастает в 2–3 раза [85–90]. Большинство исследователей наиболее частой причиной развития пролиферативных процессов в эпителии МЖ считают дефицит прогестерона (Пг), нарушения функции яичников, при которых возникает абсолютная или относительная гиперэстрогения [91–93]. Чрезмерная эстрогенная стимуляция тканей МЖ при одновременном недостатке защитного эффекта Пг имеет основное значение в генезе доброкачественных неопухолевых поражений. Эстрадиол (Э) стимулирует пролиферацию эпителия протоков и стромы.

В настоящее время описано три равноценных и, возможно, одновременных, механизма пролиферативного воздействия эстрогенов на МЖ:

- прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет прямого взаимодействия эстрадиола с эстрогеновыми рецепторами клеток и затем с ядерной ДНК;
- косвенный механизм за счет индукции факторов роста (ФР), которые влияют на эпителий МЖ ауто- или паракринно;
- нивелирование эффектов ингибиторов ФР.

Кроме того, Э стимулирует васкуляризацию и способствует гидратации стромы железы. Интрадуктальная и интраглобулярная ткани содержат рецепторы к Э и с гистологической точки зрения являются зоной для дополнительной эстрогенной стимуляции. Отек и гипертрофия соединительной ткани, избыточная пролиферация эпителия ведут к обструкции протоков. При условии активной секреции в альвеолах это приводит к их увеличению и формированию кистозных образований. Циклическую мастодинию также объясняют недостаточностью Пг, задержкой жидкости (отек), сдавлением нервных окончаний, усиленной клеточной пролиферацией, повышенной продукцией биологически активных веществ, в

частности гистамина, серотонина, простагландинов и болевых аминов под избыточным влиянием эстрогенов [26; 29; 36; 91–97].

Безусловно, МЖ является важным органом-мишенью Пг, но механизмы воздействия последнего неоднозначны и изучены недостаточно. Доказано, что Пг как маммогенный гормон стимулирует рост эпителиальных клеток МЖ, и количество рецепторов к прогестерону (PR) растет под комбинированным воздействием Э и ПРЛ. При одновременном действии ПРЛ и Пг темп роста клеток МЖ увеличивается от 3 до 17 раз. Пг поддерживает циклическую пролиферацию МЖ в нормальном МЦ, а также во время беременности. Основная его роль заключается в стимуляции развития альвеол. В фундаментальных исследованиях *in vitro* пик секреции жидкости, митотической активности и продукции ДНК стромальной тканью и клетками эпителия зарегистрирован именно в лютеиновую фазу (ЛФ). Максимум пролиферации эпителиальных клеток МЖ у женщин с регулярным циклом установлен также в ЛФ на фоне высокого уровня Пг. Именно поэтому максимальный размер МЖ наблюдается в позднюю ЛФ. Однако следует отметить, что в норме пик митозов в ЛФ сменяется апоптозом [95–105].

Известно, что Пг обеспечивает дифференцировку эпителия и уменьшает локальный уровень активных эстрогенов на ферментативном уровне за счет стимуляции продукции 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы и эстрон-сульфотрансферазы, осуществляющих конверсию эстрадиола в эстрон и в дальнейшем в неактивный эстрон-сульфат. Также Пг осуществляет down-регуляцию эстрогенных рецепторов, снижая таким образом эстроген-стимулированную пролиферацию эпителия. Кроме того, Пг модулирует активность апоптоза путем воздействия на протеин p53 (супрессор опухолей) и митогенные протоонкогены C-myc и C-fos [91; 103–109]. Дефицит Пг приводит к относительному увеличению влияния эстрогенов и ПРЛ на МЖ. Эффективность лечения прогестероном неопухолевых заболеваний МЖ большинство авторов связывают с активацией апоптоза, снижением васкуляризации МЖ и возможным снижением уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1). Клинически это отражается в уменьшении отека, масталгии, нормализации структуры

паренхимы и снижении плотности железы. Пг противодействует повышению проницаемости капилляров, уменьшает циклический отек, пролиферацию эпителия. У женщин с нарушениями, которые связаны с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), риск развития ДЗМЖ доказан для каждой второй женщины [110–112].

С точки зрения морфологических изменений в тканях МЖ под влиянием половых гормонов в течение менструального цикла выделяют 4 фазы: ранняя фолликулиновая (0–5 дни цикла), поздняя фолликулиновая (6–15 дни), ранняя лютеиновая (16–24 дни), поздняя лютеиновая (25–28 дни цикла). Оптимальным временем для клинического обследования МЖ и морфологического исследования биопсийного материала МЖ является поздняя фолликулиновая фаза (ФФ) цикла, в которой отсутствуют апоптоз и митоз, и минимальны отек и инфильтрация междольковой стромы [70; 102; 108; 113].

Дисгормональный генез заболеваний МЖ подтверждается как экспериментальными, так и клиническими исследованиями, вместе с тем, случаи мастопатии, хоть и нечасто, но имеют место также у женщин с ненарушенной репродуктивной функцией (РФ), без ГЗ, с регулярным овуляторным циклом [114–116]. Большинство исследователей считают, что относительное доминирование эстрогенов является более частой причиной ДЗМЖ, чем абсолютная гиперэстрогения (АГЭ) [29; 96; 117–122]. Имеет значение также «чувствительность» тканей к гормональным воздействиям, о которой можно косвенно судить по уровню экспрессии рецепторов [46; 47; 95; 100; 123; 124].

Относительно непосредственного влияния гипофизарных гормонов фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) данные исследований противоречивы. Большинство авторов считает, что реализация действия этих гормонов на эпителий и строму МЖ происходит опосредованно через регуляцию функции яичников [125–129].

Некоторые исследования указывают на отсутствие прямой корреляционной связи между содержанием половых гормонов в сыворотке крови и состоянием МЖ у женщин репродуктивного возраста. Возможно, очень широкие рамки

колебания половых гормонов в норме делают невозможным лабораторное подтверждение доминирования эстрогенов в клинической практике.

С другой стороны, считается также, что значение имеет не только и не столько содержание гормонов в сыворотке крови, но и активность рецепторного аппарата паренхимы железы. Биологическое действие Э и Пг реализуется через высокоаффинные ядерные рецепторы в клетках-мишенях. Рецепторы стероидных гормонов – протеины, которые специфически и избирательно связывают соответствующие стероиды после их проникновения в клетку и таким образом является посредником их биологических эффектов. Связывание рецепторов приводит к реструктуризации этого белка, проникновению его в ядро клетки, транскрипции, образованию РНК, специфических белков, и ответу тканей на гормон. При отсутствии гормональной активации транскрипции рецепторов не происходит [130–133].

Первый подтип эстрогеновых рецепторов (ER- α) в клетках опухолей МЖ подробно описан еще в 1986 г. [132]. Через 10 лет был обнаружен второй подтип (ER- β) в тимусе, селезенке, яичниках и яичках человека [133]. Доказано, что эти подтипы выполняют разную трансдукцию гормональных сигналов: после стимуляции 17-бета-эстрадиола ER- α активируют транскрипцию генов, стимуляция же ER- β , наоборот, приводит к подавлению транскрипции [134; 135].

Рецепторы к Пг (PR) у человека встречаются также в двух основных формах – А и В, которые отличаются молекулярной массой, активностью и локализацией. В частности, PR-А контролируют индуцированную эстрогенами пролиферацию эндометрия, в то время как PR-В, существенно более сильные активаторы транскрипции, участвуют в регулировании роста и дифференциации эпителия МЖ и одновременно являются главными ингибиторами PR-А [136–138].

Большое количество исследований посвящены изучению состояния рецепторного аппарата в злокачественных опухолях МЖ, эндометрии и (в последнее время) миоме матки [139–145]. Однако существуют лишь отдельные исследования, в которых изучалось состояние рецепторного аппарата тканей МЖ при неопухолевых доброкачественных заболеваниях, и результаты этих

исследований чрезвычайно противоречивы. В редких работах показано, что интенсивность PR в норме и в интактных участках у женщин с опухолями МЖ не отличается и очень вариабельна. Интенсивность ER и PR при мастопатии была выше, чем в норме [146–149]. Мусина Е. В. продемонстрировала наличие PR в МЖ в 57,9 % клеток у женщин с ДЗМЖ и в 76,7 % при пролиферативных формах заболевания. Кроме того, установлена прямая корреляционная связь показателей экспрессии PR с наличием лактации, и обратная – с возрастом менархе [149]. В то же время, в другом исследовании ER и PR были идентифицированы только при пролиферативных формах ДМЖ и уровень их находился в пределах 0–3,5 % для ER и 1,2–9,5 % для PR [44]. Причем, противоречивость этих исследований проявляется также и в следующем: если для РМЖ экспрессия рецепторов стероидных гормонов считается благоприятным признаком, то при исследовании пролиферативных доброкачественных изменений ткани МЖ исследователи отмечают увеличение экспрессии рецепторов по сравнению со здоровой МЖ как маркер повышения пролиферативной активности [44–47; 121; 139; 142–149].

Углубленные исследования реакции клеток на гормональное воздействие позволили выявить сложную систему местных специфических факторов, которые осуществляют контроль роста и дифференциации различных видов клеток путем изменения их протеолитической активности. Как Э, так и Пг также влияют на клеточную пролиферацию опосредованно – через ФР [150].

Факторы роста – биологически активные соединения, которые стимулируют или подавляют деление и дифференцировку различных клеток и являются основными «переносителями» митогенного сигнала клетки. В отличие от гормонов, ФР, как правило, продуцируются неспецифическими клетками, находящимися во многих тканях.

Система ФР включает: 1) полипептидные ростовые факторы; 2) специфические клеточные рецепторы; 3) связывающие белки, регулирующие количество ФР, которые действуют на клетки-мишени.

Факторы роста могут оказывать действие различными способами: 1) аутокринно – путем воздействия на клетки, являющиеся непосредственным

источником ФР; 2) паракринно – путем воздействия на клетки, расположенные вблизи клеток-продуцентов; 3) интракринно – ФР остаются внутри клетки и действуют непосредственно как внутриклеточные мессенджеры; 4) эндокринно – воздействие на отдаленные клетки-мишени.

Наиболее изучены следующие ФР: инсулиноподобный фактор роста (ИПФР), эпидермальный фактор роста (ЭФР), сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор роста тромбоцитов (ФРТ), трансформирующие факторы роста (ТФР- α , ТФР- β), фактор роста фибробластов (ФРФ), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), а также интерферон-2, интерлейкин-1, эндотелин-1. Все они относятся к факторам, которые стимулируют рост клеток, за исключением интерферона-2, который является ингибитором роста, а ТФР- β , ФНО- α выступают и как стимуляторы, и как ингибиторы роста. Факторы роста оказывают свое действие на различные фазы клеточного цикла [110; 150–152].

Известно, что цикл клеток, которые активно делятся, состоит из четырех фаз. Синтез ДНК происходит во время ограниченного периода интерфазы (S-фазы). G1 – интервал между окончанием митоза и началом S-фазы. G2 – интервал между окончанием S-фазы и началом деления клетки, а M-фаза – период митоза и цитокинеза. Клетки, которые не делятся, находятся в состоянии покоя (G0-фазе).

Клеточный цикл имеет две важнейшие точки регуляции, на которые оказывают воздействие ФР, которые различаются во времени и реагируют на различные митогены. Этими точками являются: 1) ограничительная точка, в которой клетка нацеливается (становится обязанной) вступить в S-фазу; эта точка примерно на 2 часа предшествует началу синтеза ДНК; 2) точка, расположенная в начале перехода от G0-фазы в G1-фазу – присутствует у клеток, которые не делятся (рост остановился) [91; 150].

Фактор роста тромбоцитов – фактор «дееспособности», который стимулирует переход клеток, которые не делятся, из фазы G0 в фазу G1 и их преобразованию, таким образом, в способные к делению. ИПФР-1 – фактор «прогрессии», присутствие которого необходимо в G1-фазе, а также для

вступления в S-фазу. Промежуточное положение занимает ЭФР: он необходим в интервале между 2 и 6 ч. после стимуляции ФРТ выхода клетки из фазы G₀. В отличие от этого, ингибитор роста ТФР-β блокирует переход из фазы G₀ в фазу G₁ [107; 149–153].

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является членом семейства HER тирозин-киназных рецепторов факторов роста (к нему относятся также HER2, HER3 и HER4), играющих важную роль в росте клеток, их дифференцировке и жизнеспособности. Специфические лиганды, такие как ЭФР и ТФР-α, прикрепляются к EGFR, вызывая димеризацию рецептора и активацию тирозин-киназного домена рецептора. В свою очередь, это запускает каскад внутриклеточных сигналов и, следовательно, различных эффектов, связанных с ростом и жизнеспособностью клетки, повреждением и восстановлением ДНК, ангиогенезом, а также метастазированием. Таким образом, сигнальный путь EGFR играет ключевую роль в регуляции роста опухоли. В настоящее время сформировано понятие о сигнальном пути, в который входят ИПФР: ИПФР-1, ИПФР-2 и рецептор ИПФР 1 типа. Печень является главным источником циркулирующих ИПФР. У женщин с нормальным МЦ уровень циркулирующих ИПФР-1 и ИПФР-2 не имеет различий в ФФ и ЛФ цикла. Инсулиноподобные факторы роста являются группой ФР, которые структурно похожи на инсулин. Интересно отметить, что в гормонозависимых тканях существует определенное пересечение эстрогензависимого и ИПФР-опосредованного сигнальных путей. В периферических тканях именно ИПФР-1 (соматомедин С) обеспечивает практически все физиологические эффекты соматотропного гормона (СТГ). ИПФР осуществляют эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Так же как и СТГ, оба ИПФР действуют на гипоталамус и аденогипофиз по принципу обратной связи, контролируя синтез соматолиберина и соматостатина, и секрецию СТГ. Уровень ИПФР-1 в крови зависит от действия на печень не только СТГ, но и половых стероидов и тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, инсулина. При этом инсулин, андрогены, Э повышают секрецию ИПФР-1 печенью, а

глюкокортикоиды ее снижают. Это является одной из причин синергизма инсулина, СТГ, половых и тиреоидных гормонов относительно процессов роста и развития организма, роста и дифференцировки тканей. Исследования показали, что ИПФР блокирует развитие апоптоза в двух гемопоэтических линиях мышей Baf-3 и FDCPMIX и в культуре интерлейкин-3-зависимых цитокинопродуцирующих производных костного мозга – жировых клетках. Хотя ИПФР близки к инсулину по структуре и функции, они не относятся к панкреатическим гормонам. Инсулин оказывает более сильное влияние на метаболизм, чем ИПФР, однако последние сильнее стимулируют рост клеток. Инсулин и ИПФР могут взаимодействовать в этом процессе. Каждый из этих гормонов имеет свой специфический рецептор. Эти гормоны способны в какой-то степени перекрестно связываться с рецепторами, чем, возможно, и объясняется присущая им смешанная биологическая активность [154–162].

Несмотря на доказанную значительную роль ФР в процессах пролиферации тканей МЖ, большинство публикаций посвящено их онкогенному потенциалу, практически лишь в единичных публикациях исследовалась роль ФР в генезе дисгормональных неопухолевых заболеваний МЖ [150–152; 159; 160].

Стимулятором апоптоза и ингибитором роста эпителиальных клеток МЖ является ТФР-β. Так, Пг, повышая экспрессию ТФР-α и ЭФР, снижает экспрессию ТФР-β и ИПФР-1. Установлено, что ТФР-α, ЭФР и ИПФР-1 способствуют пролиферации эпителия, тогда как ТФР-β ингибирует ее. Указанные факторы производятся преимущественно стромой МЖ под влиянием Пг. Осуществляя разнонаправленное действие на пролиферацию, индуцированные Пг факторы роста оказывают на ткани противоположное Пг влияние. Отмечено, что избыточная экспрессия ФР может проявиться транзиторным ростом пролиферации с последующим ее ингибированием [153; 160].

При изучении морфологических особенностей тканей МЖ при мастопатии Жирнова А. С. и соавт. описывают высокую степень развития фиброзного и железистого компонентов во все возрастные периоды. Относительное увеличение площади одиночных и групповых протоков

характеризует протоковую гиперплазию, а рост процентного содержания долек – дольковую гиперплазию [163].

Ряд исследователей указывают на значительную роль беременности и лактации в трансформации эпителия МЖ, связывая это не только с классической моделью Russo дифференцировки долек, но и с мощными апоптотическими процессами, происходящими в эпителии МЖ в эти периоды [164; 165]. В отдельных исследованиях определенная роль отводится метаболическим нарушениям [166; 167].

На этапе пролиферации эпителия возможно относительное преобладание митотической активности над процессом апоптоза в ткани. Доказано наличие реципрокности в показателях содержания ER и факторов пролиферации в тканях МЖ при ее фиброзно-кистозных изменениях [40; 43; 168; 169].

Балансом процессов пролиферации и апоптоза обеспечивается постоянство клеточного состава, в том числе МЖ. Апоптоз – запрограммированная асинхронная гибель клеток, обеспечивает их физиологическое равновесие и стабильность тканей за счет самоуничтожения генетически чужеродных и дефектных клеток. Реализуется апоптоз активированными эндогенными нуклеазами путем расщепления ДНК на фрагменты, при этом сохраняется целостность клеточных мембран и внутриклеточного содержимого, отсутствуют повреждения тканей и лейкоцитарная инфильтрация. Результатом апоптоза является постепенное и медленное избавление от «ненужных» в функциональном отношении на данный момент клеток. При этом не нарушается нормальное функционирование соседних клеток, что позволяет сохранить структуру органа. Апоптоз играет важную роль в обеспечении гомеостаза тканей, осуществляет защитную функцию. Большое количество исследований посвящены изучению процессов апоптоза в злокачественных опухолях МЖ и миоме матки. Эти исследования показывают, что уровень апоптоза, который определяли с помощью световой микроскопии как апоптотический индекс (АИ), выше при инвазивных опухолях МЖ, повышается с увеличением уровня злокачественности опухоли (grade). Опухоли с отрицательным статусом

рецепторов к стероидным гормонам имеют более высокий АИ. Однако отдельные исследования, в которых изучались процессы апоптоза в тканях МЖ при неопухолевых дисгормональных заболеваниях, носят весьма разрозненный и противоречивый характер [40; 117; 168].

В настоящее время известно достаточно много так называемых «маркеров», исследование которых в тканях отображает уровень пролиферативной и апоптотической активности клеток.

Все факторы, регулирующие пролиферацию и апоптоз, в зависимости от их роли могут быть разделены на 4 группы:

1. Протоонкогены, стимулирующие пролиферацию. К ним относят стероидные гормоны и их рецепторы, факторы роста и их рецепторы, цитокины.
2. Супрессоры пролиферации (p53, мелатонин).
3. Факторы, стимулирующие апоптоз (например, Bax, Bim, bcl-Xs, Fas-рецепторы).
4. Факторы, угнетающие апоптоз (bcl-2, некоторые цитокины, экзогенные вирусные протеины (Е6)).

Среди генов, участвующих в регуляции пролиферации и жизнедеятельности клеток, особую роль играют протоонкогены и гены-супрессоры опухолевого роста. Наиболее известный ген – p53, расположенный на хромосоме 17p, а мутации и потери аллелей в нем – наиболее распространенные повреждения, которые идентифицируются в опухолевых клетках человека. При этом, p53 является зависимым от стресса белком: в ответ на повреждение ДНК он тормозит смену фаз клеточного цикла или индуцирует апоптоз. Сначала p53 был описан как ген, способный осуществлять супрессию пролиферации генетически дефектных клеток, однако в дальнейшем было установлено, что интактный p53 таким образом поддерживает нормальный фенотип клеток организма. Ген p53 осуществляет супрессию развития опухоли, стимулируя апоптоз. Механизм p53-индуцированного апоптоза в настоящее время еще не совсем понятен, но предполагается, что p53 вызывает программированную клеточную гибель путем активации и репрессии ряда генов-мишеней (например, активация гена Bax и

репрессия гена *bcl-2*, и др.), в результате клетка задерживается в определенных точках клеточного цикла для возможной репарации повреждения, в противном случае подвергаясь апоптозу. Повышение *p53* ассоциировано как с опухолевыми, так и с доброкачественными предопухолевыми поражениями. Большинство исследований, посвященных этому вопросу, относятся либо к РМЖ, либо к лейомиоме матки. При злокачественных процессах уровень экспрессии *p53* значительно выше. Однако исследования, описывающие эти маркеры при дисплазии МЖ, единичные, данные их противоречивы [40; 117; 169–172].

В настоящее время известно несколько ядерных и мембранных антигенов, изменение экспрессии которых связано с пролиферативной активностью клеток. Одним из наиболее изученных молекулярных биомаркеров является показатель пролиферативной активности Ki-67, антитела к антигену которого реагируют с клетками, находящимися в процессе пролиферации, в G1-, S-, M-, G2-стадиях клеточного цикла. Если клетка в покое, такого взаимодействия не происходит. Ki-67 определяется в клетках во всех фазах клеточного цикла, кроме G0, и является прекрасным маркером для определения увеличения доли данной клеточной популяции. Доля Ki-67-положительных клеток (индекс маркировки Ki-67) часто коррелирует с клиническим течением рака. Наиболее изученные примеры в этом контексте – рак простаты, мозга и МЖ, а также миома матки, при которых не раз в одно- и многофакторных анализах было доказано прогностическое значение Ki-67 для выживания и рецидивов опухоли. Интенсивность Ki-67 в норме и в непораженных участках при опухолях МЖ не имеет различий и равна 0–5 %, тогда как при мастопатии индекс маркировки Ki-67 достигает 30 % и более [173; 174].

Семейство клеточных белков *bcl-2*, которое насчитывает 17 членов, также относится к маркерам пролиферативной и апоптотической активности широкого спектра – от ингибирования апоптоза до его индукции. Семейство *bcl-2* включает различающиеся функционально и структурно субсемейство *bcl-2* (*bcl-2*, *bcl-XL*, *bcl-w* и др. – наиболее близкие гомологи-ингибиторы апоптоза) и белки субсемейств *Bax* и *BH3* – промоторы апоптоза. *bcl-2* кодируется протоонкогеном,

является внутриклеточным связанным с мембраной белком и блокирует апоптоз неповрежденных клеток. Экспрессия bcl-2 доказана на гемопоэтических клетках, на малигнизированном и нормальном эпителии. Ген bcl-2 выполняет уникальную среди онкогенов функцию негативного регулятора апоптоза, т.е. уменьшение концентрации bcl-2 приводит клетки к апоптозу. Впервые это было обнаружено при изучении типичных для лимфом хромосомных транслокаций. В дальнейшем было доказано его повышение при опухолевых, а также при доброкачественных предопухолевых поражениях, причем, при доброкачественной пролиферации уровень его экспрессии выше, чем при злокачественной. Высокий уровень p53 коррелирует с высоким АИ и низким уровнем bcl-2 в опухолях МЖ [175–177].

Белком p53 также регулируется гомологичный bcl-2 Вах, о котором известно, что он ускоряет апоптоз. При развитии гиперпластических и опухолевых процессов снижается активность апоптоза, которая связана с повышенной экспрессией белков семейства фактора некроза опухолей (Вах, bcl-2). Белку bcl-2 как ингибитору апоптоза отводится ключевая роль, а Вах регулирует скорость процесса апоптоза [175]. Определение этих маркеров апоптоза и пролиферации можно использовать с целью прогнозирования и выбора тактики лечения патологических состояний репродуктивной системы, а также для определения динамики в процессе наблюдения и лечения [178].

Следует подчеркнуть значительную роль гипофизарного гормона ПРЛ в процессах гормональной регуляции морфофункциональных изменений МЖ. Совместно с другими гормонами ПРЛ контролирует формирование и функциональную активность МЖ, является ведущим гормоном, который стимулирует лактацию и отвечает за синтез протеинов, липидов и углеводов молока. Пролактин принимает участие в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной оси: влияет на секрецию гонадотропных релизинг-гормонов и частоту импульсов ЛГ, созревание и рост фолликулов, овуляцию, функцию желтого тела. Кроме того, он играет роль в адаптации организма к экстремальным условиям, принимает участие в формировании полового, родительского поведения. Разнообразие его функций обуславливает значительную

вариабельность его концентраций в системном кровотоке и наличие рецепторов в большинстве органов и тканей. В физиологии ПРЛ контролирует весь процесс маммогенеза, активизирует процессы физиологической пролиферации клеток, способствует дифференциации эпителия МЖ во время беременности, способствует развитию эпителиальных клеток МЖ (лактоцитов), действует преимущественно в синергизме с Пг. Лактогенный эффект ПРЛ значительно усиливается после родов, то есть на фоне физиологического снижения как эстрогенов (Э), так и Пг. В то же время, поскольку ПРЛ усиливает клеточную пролиферацию и васкуляризацию тканей, увеличение его уровня связывают не только с риском ДЗМЖ, но и с повышением риска РМЖ. Даже так называемая «транзиторная» гиперпролактинемия может провоцировать НМЦ и ановуляцию. У пациенток с гиперпролактинемией нарушен выброс опухолевого супрессора киспептина в гипоталамусе и ЛГ в гипофизе, что приводит к НЛФ, НМЦ, повышенному риску невынашивания беременности [72; 74; 89; 177].

Секреция ПРЛ регулируется целым рядом факторов, в числе которых значительную роль играют эстрогены, которые можно считать непосредственными стимуляторами ПРЛ. Эстрогены активизируют экспрессию гена, отвечающего за синтез ПРЛ, и повышают сенсibilизацию лактотрофов к стимулирующему воздействию других пролактин-рилизинг-факторов, например, к гонадотропин-рилизинг гормонам.

Патогенетическое значение ПРЛ в генезисе мастопатии до конца не выяснено. В последнее время изучается его роль как фактора туморогенеза [180–184]. Эффекты ПРЛ реализуются не только как гипофизарного гормона, но и как цитокина в тканях за счет пара- и аутокринных механизмов регуляции, которые еще недостаточно изучены. Установлено, что гиперпролактинемия (ГПРЛ) вызывает нарушение РФ, МЦ, метаболические изменения и влияет на развитие мастопатии [84; 185; 186]. Одними из наиболее частых признаков ГПРЛ бывают выделения из сосков (70 %); боль в МЖ (60 %); НМЦ и бесплодие – около 50 %. В то же время, по данным литературы, при ГПРЛ фиброзно-жировая инволюция МЖ развивается чаще, чем ДМЖ. Считается, что инволютивные

процессы одновременно с повышением секреторной активности эпителия МЖ (в 50–70 % сопровождаются галактореей), чаще встречаются в случае органического генеза ГПРЛ (аденома гипофиза). Во многих исследованиях продемонстрировано повышение уровня ПРЛ у больных ДЗМЖ. Под влиянием ПРЛ растет количество ER. С другой стороны, эстрогены способны вызывать гипертрофию и гиперплазию лактотрофов, а при высоких концентрациях стимулируют и секрецию ПРЛ. Противоположное действие на уровне гипофиза оказывает П. Доказано, что патологическое повышение уровня ПРЛ может быть причиной напряжения, болезненности, отека и увеличения объема МЖ [188–190].

Однако остается много нерешенных вопросов, и до настоящего времени ПРЛ – при активном его изучении – считается «загадочным» гормоном. Последние исследования указывают на роль количества и функциональной активности рецепторов к ПРЛ, существование которых в эндо- и миометрии, в лейомиоме матки доказано. ПРЛ стимулирует продукцию ФР, в частности, ИПФР-1, снижает синтез глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), таким образом способствует увеличению концентрации свободных стероидов, подавляет апоптоз. Многочисленные исследования доказали, что в патогенезе предменструальной мастодинии ПРЛ играет доминирующую роль. Некоторые исследования последних лет указывают на связь нарушений секреции ПРЛ с дефицитом витамина Д [190–193].

Влияние ПРЛ на МЖ зависит от уровня и генеза ГПРЛ. Описана внегипофизарная продукция этого гормона, к синтезу ПРЛ способны тимус, лимфоузлы, селезенка, МЖ, кожа, костный мозг, миометрий, плацента и т.д. Существует ряд публикаций о том, что при ДЗМЖ уровень ПРЛ находится или на верхней границе нормы, или незначительно превышает ее.

В целом ряде публикаций также указывается на значение так называемой «скрытой», или «латентной» ГПРЛ (ЛГПРЛ), возможными факторами которой считают:

- наличие биологически активных изоформ ПРЛ, которые не определяются обычными методиками;

- повышение чувствительности рецепторов тканей МЖ к ПРЛ, например, под влиянием стрессов или приема препаратов, содержащих эстрогены;
- периодические колебания секреции гормона, которые достаточно трудно обнаружить в обычной практике при рутинном одно- и даже многократном обследовании пациентки [194–196].

ПРЛ является стрессовым гормоном, причем у части женщин секреция ПРЛ в стрессовых ситуациях является чрезмерной. ЛГПРЛ является результатом слишком высоких пиков выделения ПРЛ, которые совпадают с таковыми в секреции ЛГ. В норме циклические выбросы ЛГ у женщин сопровождаются незначительной стрессогенной секрецией ПРЛ и стимулируют нормальную секрецию Пг желтым телом. У женщин с мастодинией такая секреция угнетается значительными скачками уровня ПРЛ. ЛГПРЛ также ассоциируется со значительным повышением секреции ПРЛ в фазе глубокого сна. Умеренная, но длительная ГПРЛ вызывает стимуляцию пролиферативной активности тканей МЖ. Одним из механизмов, объясняющих роль стрессов в развитии ДЗМЖ, является способность кортизола увеличивать экспрессию рецепторов к ПРЛ (Prl-R) в МЖ и стимулировать рост эпителиальных клеток в синергизме с ПРЛ. К тому же, причинами как функциональной, так и латентной ГПРЛ могут быть гипотиреоз, заболевания надпочечников, внутриматочные контрацептивы, раздражение сосков, травмы грудной клетки и МЖ, нарушение функции печени и почек, повышение внутреннего черепного давления, гиперэстрогения, хронические инфекции, прием некоторых медикаментов [196–208].

В исследовании Сметник В. П., Бутаревой Л. Б. у женщин с «относительной гиперпролактинемией» в 25 % отмечено бесплодие, а также достоверное удлинение МЦ до $39,5 \pm 7,3$ дней по сравнению с контрольной группой. Часть пациенток имели значительное повышение уровня ПРЛ на 20–21 день менструального цикла, которое ассоциировалось со снижением уровня Пг, недостаточностью желтого тела, наличием психоэмоциональных предменструальных нарушений и масталгии [210].

Рожкова Н. И., Подзолкова Н. М., Овсянникова Т. В. считают, что особенностью женщин с ДМЖ является широкий диапазон колебаний концентрации ПРЛ в крови. Нормализация менструальной функции, по мнению авторов, снижает риск появления *de novo* и прогрессирования уже имеющейся мастопатии. Кроме того, ПРЛ может влиять на состояние МЖ, действуя аутокринно, поскольку производится не только лактотрофами гипофиза, но и многими периферическими органами и тканями, в том числе МЖ [87].

Также окончательно не выяснены механизмы морфофункциональных нарушений в тканях МЖ под избыточным влиянием андрогенов [211; 212]. Исследования демонстрируют увеличение частоты ДЗМЖ у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и другими формами гиперандрогении. С одной стороны, андрогены являются прямыми антагонистами эстрогенов, с другой, процесс ароматизации, который происходит не только в яичниках, но и жировой ткани и в ткани МЖ, приводит к локальному повышению уровня Э. Этиологическими факторами диффузной фиброзно-кистозной мастопатии могут быть инсулинорезистентность и гиперинсулинемия в комплексе с последними проявлениями метаболического синдрома. Большинство авторов указывают на формирование мастопатии с преобладанием фиброзного компонента у таких пациенток [213; 214].

Ряд исследований показывают роль психоэмоционального фактора в развитии ДЗМЖ. Считается, что влияние эмоциональных факторов осуществляется путем вмешательства в гипоталамо-гипофизарно-яичниковые регуляторные процессы. Доказано повышение уровня ПРЛ, СТГ, гонадотропинов, кортизола, эстрогенов под влиянием стресса. Это является предпосылкой для дальнейшего развития патологических морфофункциональных изменений в МЖ. Определенная роль в патогенезе ДЗМЖ также отводится сексуальной дисгармонии, поскольку считается, что хронический стресс, одинокой образ жизни, развод, нерегулярность, отсутствие или позднее начало половой жизни, отсутствие сексуального удовлетворения являются факторами, способствующими развитию ДЗМЖ [65; 183; 215; 216].

Кроме того, неполноценное или нерациональное питание как дань урбанизации, современной моде или ответ на стресс, недостаток ряда микроэлементов, витаминов, гиподинамия, нарушения сна, чрезмерное употребление лекарств, экологические факторы с возрастом приводят к снижению репродуктивного потенциала, формированию инсулинорезистентности и другим нарушениям обмена веществ, и увеличению риска заболеваний МЖ [217–219].

1.2. Состояние молочных желез на фоне нарушений репродуктивного здоровья

Многочисленные публикации, как и клинические наблюдения, показывают, что нарушения РЗ женщины довольно часто приводят к развитию патологических состояний МЖ. Это обусловлено тем, что МЖ являются органами репродуктивной системы и находятся под влиянием гормонов гипофиза, ЩЖ, надпочечников и других биологически активных факторов. Согласно исследованиям ряда авторов, частота сочетанной патологии МЖ и гениталий достигает 76–97,8 % [9; 15; 220; 221].

В исследовании Лапочкиной Н.П. показано, что диспластические заболевания молочной железы, пролиферативная мастопатия и рак молочной железы имели прямую корреляционную связь с гинекологическими заболеваниями ($R = + 0,8$; $R = + 0,27$; $R = + 0,914$ соответственно), что, по мнению автора, отражает значительную частоту заболеваний молочной железы на фоне гинекологической патологии [20]. Высокая частота сочетания ГЗ с патологическими процессами в МЖ свидетельствует об общности патогенеза и часто рассматривается как генерализованный гиперпластический процесс в репродуктивной системе. Многие авторы считают, что гиперпластические процессы почти никогда не бывают изолированными, а мастопатия встречается у 67–95 % пациенток с миомой матки. Сложную цепь пролиферации в половых органах женщины называют «гиперпластический синдром» [22–27; 92; 222]. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М. и соавт. (2013) считают, что лечение

гинекологических заболеваний, в том числе оперативное, без последующего комплексного восстановления гомеостаза всей репродуктивной системы в целом может даже приводить к развитию патологического процесса в МЖ. Терапия должна назначаться после комплексного обследования с учетом гинекологического заболевания и состояния МЖ [223].

Некоторые публикации уделяют внимание защитной роли беременности и лактации на состояние МЖ [165; 224].

Как было отмечено ранее, наиболее распространенной в генезе ДЗМЖ является теория избыточной эстрогенной стимуляции. Развитие гиперпролиферативных процессов эстроген-чувствительных органов малого таза и эпителия МЖ довольно часто – системный процесс, так называемый в последнее время «синдром доминирования эстрогенов», который может быть обусловлен как абсолютным доминированием эстрогенов, так и относительным, за счет дефицита прогестерона, чаще всего во II-ю фазу цикла [225–227]. Эти же нарушения являются фактором таких гинекологических заболеваний, как гиперплазия эндометрия (ГЭ), кисты яичников, а также играют определенную роль в патогенезе миомы матки, эндометриоза, НМЦ. Исследования демонстрируют значительный удельный вес ДЗМЖ у пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы. Длительная гипогестагия при НЛФ служит основой для развития гиперпролиферативных эстрогензависимых заболеваний матки и МЖ и обосновывает целесообразность ее адекватной коррекции не только с целью лечения бесплодия и невынашивания, но и для предотвращения развития опухолевых и предопухолевых заболеваний репродуктивной системы [226–229].

Многие авторы связывают развитие дисгормональных процессов в МЖ с такими патологическими состояниями органов малого таза, как миома, эндометриоз, которые также часто сочетаются с дисфункцией щитовидной железы. В организме женщины с миомой матки формируется «порочный круг» по типу «стимулирования потреблением», связанного с локальной гипергормонемией в узлах и эндометрии, за счет чего возникает еще большая стимуляция и

избыточная продукция эстрогенов яичниками. Кроме того, у таких женщин доказано увеличение показателей концентраций ФР (в частности, ИПФР) и факторов ангиогенеза. Все это – составляющие механизмов негативного влияния на эпителий и строму МЖ с наличием гиперпролиферативных процессов [24; 32; 43; 227; 229–232].

Сочетание патологии МЖ и матки встречается очень часто и обусловлено общими, идентичными звеньями патогенеза: повышением пролиферативной, ангиогенной активности, а также особенностями экспрессии рецепторов к Пг и Э. Кроме того, ДМЖ у женщин с сочетанной гинекологической патологией (лейомиома (ЛМ) и аденомиоз) характеризуется клиническими, ультразвуковыми, морфологическими и иммуногистохимическими особенностями: более высокой пролиферативной активностью железистого эпителия МЖ по показателям индекса маркировки Ki-67; повышенной продукцией ЭФР и его рецептора, а также повышенной экспрессией рецептора ИПРФ-2. У пациенток с сочетанием миомы матки и аденомиоза обнаружена относительная автономность ДМЖ за счет экспрессии ER и возможного эндогенного синтеза Э, что в совокупности с высоким уровнем рецепторов к Пг потенцирует пролиферацию. Частота ФКБ МЖ у пациенток с ЛМ и аденомиозом достигает 79–92 %, причем у половины больных диагностируется узловатая форма заболевания, у каждой четвертой пациентки выявлена значительная пролиферация. Между активностью патологических процессов в матке и наличием пролиферации в МЖ установлена прямая корреляционная связь. По мнению авторов, выявление патологических процессов эндо- и миометрия является основанием для более тщательного диагностического поиска патологических процессов в МЖ [226–228].

Нарушение менструальной функции (МФ) является клинической манифестацией проблем в нейроэндокринной системе женщины. К ним относятся: ановуляция, НЛФ, олигоменорея, кровотечения, предменструальный синдром, дисменорея. Считается, что степень тяжести масталгии не зависит от показателей содержания яичниковых гормонов в сыворотке крови и исследование содержания Пг до назначения лечения симптоматического лечения не является

необходимым [231]. Продemonстрировано также сочетание ДЗМЖ и эндометриоза, бесплодия [8; 226–235]. Однако общие патогенетические механизмы этих процессов остаются предметом дискуссии.

Наряду с гормональными, существуют негормональные факторы пролиферации эстроген-зависимых тканей: хронические воспалительные процессы, факторы окружающей среды, метаболические нарушения. Так, активация провоспалительных цитокинов приводит к экспрессии ФР эндотелия сосудов и его рецепторов и, как следствие, к развитию пролиферативных процессов [124; 148; 150; 166]. Хронические воспалительные процессы приводят к угнетению тканевых защитных иммунных реакций, развитию аутоиммунных процессов с нарушением пролиферации и нормальной цикличности [236].

Проблема реализации репродуктивной функции (РФ) занимает одно из ведущих мест при определении возможного влияния на развитие различных патологических процессов в МЖ. Многие исследования указывают на высокий процент заболеваний МЖ у пациенток с бесплодием. Продemonстрировано негативное влияние программ индукции овуляции на состояние МЖ и выявлена прямая корреляция таких изменений с количеством попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), количеством яйцеклеток, предовуляторным уровнем Э и наличием синдрома гиперстимуляции яичников [231–235].

Учитывая роль гиперпролактинемии в развитии нарушений фертильности, патологии МЖ, ряда гинекологических заболеваний, имеются исследования, посвященные изучению сочетания этих процессов. Влияние гормональных препаратов, применяемых для лечения бесплодия, на состояние МЖ является существенным и требует взвешенного подхода [233; 234].

Аборт и ранние репродуктивные потери (РП) – одна из наиболее серьезных проблем акушерско-гинекологической практики и важная составляющая характеристика демографической ситуации. В общем, выкидыши происходят в 10–15 % беременностей. До 80 % всех РП происходит в I триместре. На сегодня к ранним РП относят самопроизвольный аборт или выкидыш (СА), эктопическую беременность (ЭБ) и замершую беременность (ЗБ).

Частота ЭБ – от 7,4 до 19,7 на 1000 беременностей, и за последние 30 лет количество ЭБ увеличилась с 0,5 % до 1–2 %. Также за последние годы в несколько раз возросла частота ЗБ, при этом частота невыясненных причин составляет от 25 до 63 % случаев. Частота СА остается стабильной и достаточно высокой, достигая 50 % и занимая первое место среди ранних РП. Невынашивание беременности – универсальный, интегрированный ответ женского организма на выраженное неблагополучие в состоянии здоровья беременной или плода, которое чаще всего связано с инфекциями, эндокринной патологией и другими неблагоприятными факторами внутренней и внешней среды [237–239].

К основным факторам РП относят: генетические, анатомические, эндокринные нарушения, инфекции, нарушения иммунной системы, тромбофилии. В ряде случаев причин может быть несколько, они находятся между собой в сложном патогенетическом взаимодействии, и достаточно сложно выделить первичное звено нарушений [240–250].

Ранний спонтанный аборт – спонтанное (самопроизвольное) прерывание беременности до 11 недель + 6 дней. Спонтанный аборт (самопроизвольный аборт, самопроизвольный выкидыш) – изгнание эмбриона / плода в сроке беременности до 22-х недель или массой до 500 г независимо от наличия или отсутствия признаков жизни. Кроме того, выделяют: аборт несостоявшийся (прекращение развития эмбриона / плода) и инфицированный аборт. Привычный аборт (привычный выкидыш) определяется как следствие двух или более последовательных беременностей, закончившихся самопроизвольным выкидышем. Причиной 70 % спонтанных абортов, которые происходят в сроке до 12 недель, и 30 %, происходящих в сроке после 12 недель, являются хромосомные аномалии (наследственные или приобретенные). Максимальное количество хромосомных аномалий элиминируется путем СА в сроке 4–5 недель [250–254].

Следует отметить, что потери беременности в разные сроки в основном происходят вследствие разных этиологических факторов. Так, в сроках 4–6 недель это преимущественно генетические факторы, в 7–9 недель наибольшее значение

имеют гормональные нарушения, в 10–16 недель – аутоиммунные нарушения и тромбофилии; а при сроках больше 16 недель – инфекции, истмикоцервикальная недостаточность, тромбофилии [246–254].

В этиологии РП эндокринные нарушения составляют от 30 до 78,2 %. В последние годы многие исследователи подчеркивают значение тиреоидной дисфункции и йоддефицита в патогенезе потери беременности. Эндокринная патология, независимо от своего генеза, реализуется структурно-функциональной недостаточностью желтого тела и неполноценной трансформацией эндометрия. Неполноценная ЛФ может быть обусловлена гипотиреозом, стрессом, гиперпролактинемией, СПКЯ, ожирением, дефицитом массы тела, эндометриозом, воспалительным процессом, нарушениями развития органов репродуктивной системы. При этом возникает состояние недостаточности Пг, который обуславливает незавершенную трансформацию эндометрия. Кроме того, эстрогенный дефицит и гиперандрогения могут реализовываться нарушениями фолликулогенеза [255–259].

В большинстве случаев первичная причина, которая привела к потере беременности, может провоцировать развитие сложного комплекса патогенетических нарушений, которые приводят к последующим неудачам в реализации репродуктивной функции. Наличие хронического воспалительного процесса, нарушения иммунореактивности эндометрия сопровождаются нарушением циклической функции яичников и эндометрия. В свою очередь, стресс как следствие потери желанной беременности приводит к развитию таких дисгормональных нарушений, как ГПРЛ, ановуляция, НЛФ. У 88 % женщин с наличием РП в анамнезе выявляются те или иные структурные и функциональные изменения в репродуктивной системе.

По данным Татарчук Т. Ф. (2011), особенностью гормонального гомеостаза пациенток с невынашиванием беременности является повышение уровня гормонов стресс-реализующих систем (кортизола, ПРЛ, АКТГ), которые сопровождаются нарушениями фолликулогенеза в 84,3 % случаев, абсолютной гипопрогестеронемией в 18 % и наличием обратной корреляционной связи

между уровнями стресс-реализующих, гонадотропных и яичниковых гормонов, подтверждающей антирепродуктивные эффекты стресса [258].

Считается, что гормональные нарушения присутствуют у 70–100 % женщин с РП, и чаще всего это – НЛФ и ГПРЛ [248; 253; 257–260].

Несмотря на наличие данных, свидетельствующих об увеличении частоты невынашивания беременности у женщин с ДЗМЖ и общность патогенетических механизмов этих патологий, не существует ни публикаций, посвященных изучению состояния МЖ у этой категории пациенток, ни алгоритмов профилактики.

Особенностью МЖ является их высокая чувствительность к малейшим колебаниям уровней гормонов в организме женщины. Именно по этой причине клинические проявления со стороны МЖ могут быть первыми признаками расстройств в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Поэтому, с одной стороны, любые проблемы в состоянии РЗ рано или поздно находят отражение на состоянии МЖ, с другой, проявления патологических изменений в МЖ следует рассматривать как маркер общих дисгормональных нарушений в репродуктивной системе женщины [260; 261]. Однако, несмотря на единодушное мнение исследователей об общности патогенетических механизмов нарушений РЗ и дисгормональных заболеваний МЖ, данные механизмы изучены недостаточно, а протоколы лечения ГЗ с учетом состояния МЖ, как и алгоритмы профилактики, отсутствуют.

1.3. Влияние нарушений функции щитовидной железы на репродуктивное здоровье и развитие ДЗМЖ

Известно, что репродуктивная система женщины чрезвычайно чувствительна и уязвима, а для поддержания ее функционирования необходимо адекватное состояние всех компонентов нейроэндокринной системы, взаимодействующих между собой в основном по механизмам положительной и отрицательной обратной связи и исполняющих регуляцию многочисленных

процессов. ЩЖ, как один из важнейших звеньев нейроэндокринной системы, значительно влияет на состояние и функционирование репродуктивной системы женщины. Существует немало публикаций о влиянии функции ЩЖ на состояние репродуктивной системы женщины, а гормоны ЩЖ описываются не только как регуляторные агенты гормональных взаимоотношений, но также подчеркивается их антиоксидантное, апоптотическое действие [43; 220; 262–264].

Согласно последним данным научных исследований, у большинства женщин с нарушениями РЗ выявлено снижение и (реже) повышение функции ЩЖ. Прежде всего, это касается гиперпролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы (миома матки, ГЭ, ДЗМЖ) и таких нарушений, как нарушение менструального цикла, бесплодие и невынашивание беременности, синдром поликистозных яичников [265–271].

Частота и патогенез НМЦ на фоне тиреотоксикоза остается предметом дискуссии. По данным отдельных исследований, среди женщин с тиреотоксикозом частота НМЦ (аменорея, олигоменорея, полименорея, увеличение менструальной кровопотери) достигает 21,5–64,7 %, причем, этот показатель уменьшается при условии ранней диагностики заболеваний ЩЖ. Патогенез включает не только типичные изменения гормонального профиля (увеличение концентрации эстрогенов в 2–3 раза преимущественно за счет связанной фракции в обе фазы цикла, активацию синтеза андрогенов и ускорение их конверсии в эстрогены, повышение базальной концентрации ЛГ и ФСГ, снижение уровня Пг в ЛФ), но и изменения режима питания, эмоционального состояния, синтеза факторов свертывания крови. Наступление беременности возможно, но в большинстве случаев без адекватной коррекции функции ЩЖ происходит самопроизвольное прерывание, при условии проведения такой коррекции – в несколько раз реже [267–271].

Длительный некомпенсированный гипотиреоз (ГТ), который зачастую обусловлен аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), встречается более чем у 20 % женщин, проходящих обследование по поводу бесплодия. Он приводит к отклонениям в репродуктивной системе женщины и нарушениям фертильности, и

достижение эутиреоза в большинстве случаев приводит к восстановлению РФ. 24 % женщин с бесплодием и 9 % женщин без нарушений фертильности являются носителями антитиреоидных антител (АТ) [272–278]. Исследователи объясняют увеличение частоты НМЦ, бесплодия и невынашивания беременности повышением содержания пролактина и/или нарушением секреции гонадотропинов. Описанные нарушения фолликулогенеза (поздняя овуляция, поздняя и неполноценная инициация доминантного фолликула, ановуляция, лютеинизация неовулировавшего фолликула) приводят к формированию неполноценного желтого тела и нарушению секреторных изменений эндометрия. Носительство антитиреоидных АТ ассоциировано с генитальным эндометриозом, трубно-перитонеальным бесплодием [276–283]. Ряд исследований показали более высокую частоту неудачных попыток ЭКО и СА на ранних сроках беременности у эутиреоидных женщин – носителей антитиреоидных АТ. АИТ с эутиреоидным состоянием имел место у 33,8 % женщин с неудачными попытками ЭКО в анамнезе, у 17,5 % диагностирован субклинический гипотиреоз (СГ) на фоне АИТ. В то же время, среди женщин с неосложненным репродуктивным анамнезом такой проблемы нет, или она распространена незначительно [284–288].

Частота НМЦ у пациенток с гипертиреозом достигает 56–80 % и проявляется преимущественно мено- и метроррагиями. Гормональный профиль чаще всего характеризуется увеличением свободной фракции эстрогенов (в отличие от тиреотоксикоза), повышением активности периферической ароматазы, процессы развития фолликулов и овуляции нарушены. Гиперпролактинемия на фоне ГТ объясняют стимулирующим влиянием тиротропин-рилизинг-гормона гипоталамуса на продукцию ТТГ и ПРЛ [289–294]. Для этих женщин характерен высокий процент невынашивания беременности.

У 5–10 % женщин репродуктивного возраста выявляется носительство АТ к ЩЖ, и внимание исследователей сосредоточено на его роли в развитии бесплодия. Так, показано, что у пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза риск обнаружения АТ превышает в 3,57 раза аналогичный показатель в

контрольной группе. Носительство АТ считается фактором риска невынашивания беременности [294–304].

В этиологии РП эндокринные нарушения составляют от 30 до 78,2 %. Многие исследователи в последние годы подчеркивают значение тиреоидной дисфункции и йоддефицита в генезе потери беременности. Мета-анализ 30 статей, в которых опубликованы данные 31 исследования (19 когортных и 12 случай–контроль) с участием 12126 женщин показал наличие положительной связи между носительством аутоантител к ЩЖ и выкидышем. Анализ когортных исследований обнаружил повышение вероятности выкидыша более чем в 3 раза (соотношение шансов 3,90, ДИ 95 % 2,48–6,12, $p < 0,001$), причем, лечение левотироксином снижало вероятность выкидыша в 2 раза. Авторы пришли к выводу о наличии тесной связи выкидышей и преждевременных родов у пациенток с наличием АТ к ЩЖ [300].

Луценко Л. А. с соавторами (2015) считают, что частота патологии ЩЖ среди пациенток репродуктивного возраста имеет четкую тенденцию к росту вследствие хронического дефицита йода, влияния неблагоприятных экологических факторов. Авторы отмечают, что эта проблема заслуживает внимания, учитывая тесную связь тиреоидного гомеостаза и регуляции синтеза стероидных гормонов. В исследовании тиреоидного гомеостаза женщин детородного возраста с прооперированной ЩЖ зафиксирована тенденция к снижению ее функции в виде субклинического и лабораторно подтвержденного ГТ. Эти изменения сопровождались тенденцией к ГПРЛ в случае оперативного вмешательства по поводу доброкачественных опухолей ЩЖ. Авторы объясняют такие изменения гиперпродукцией тиролиберина и отмечают, что высокий уровень ПРЛ в ЛФ может провоцировать бесплодие у женщин с нормальной овуляцией за счет того, что ПРЛ участвует в предотвращении иммунной реакции матери на зародыш, а также является антагонистом релаксина в отношении его действия на эндометрий. У женщин, прооперированных по поводу рака ЩЖ, ГПРЛ не обнаружено, что связано с проведением супрессивной терапии левотироксином. Авторы показывают, что наиболее выраженные изменения происходят в синтезе Пг: как в первой, так и во

второй фазе цикла зафиксировано снижение его содержания. Проведен анализ разновидностей НЛФ (дисфункция желтого тела (эндометрий отстает в своем развитии на 2 дня и более), короткая ЛФ (менее 8 дней), неадекватная ЛФ (секреция Пг меньше нормы)) и выявлено, что у женщин с прооперированной ЩЖ чаще всего имела место короткая и неадекватная ЛФ [305].

Гиперпластические процессы женской половой сферы часто сочетаются с патологией ЩЖ (АИТ, узловой зоб, ГТ) [306–311]. С другой стороны, как α -, так и β -ER найдены в ткани ЩЖ в норме и в опухолях, при этом, прямое влияние эстрогенов на тиреоциты все еще не доказано. С одной стороны, известно, что патологические состояния ЩЖ у женщин встречаются в несколько раз чаще, чем у мужчин, и заболеваемость растет в периоды гормональных изменений, для которых характерно изменение баланса между эстрогенами и Пг: период полового созревания, беременность, менопауза. С другой стороны, объединенная гиперпластическая патология органов малого таза и МЖ, и даже онкопатология очень часто сопровождаются дисфункцией ЩЖ [310–315].

Дубоссарская Ю. А. и Дубоссарская З. М. (2014) отмечают, что регуляция ТТГ осуществляется благодаря тонкому механизму стимулирующего действия тиротропин-рилизинг-гормона с одной стороны, и сдерживающего эффекта тиреоидных гормонов ЩЖ с другой. Это позволяет утверждать, что аномальный уровень ТТГ в сыворотке крови свидетельствует о нарушении функции ЩЖ. Допамин, который действует опосредованно через допаминовые рецепторы 2-го класса, может ингибировать синтез и секрецию ТТГ. Однако длительный прием допаминергических препаратов не приводит к гипотиреозу. Повышение ТТГ может носить преходящий характер после перенесенных соматических заболеваний в реконвалесцентном периоде на фоне нормальных или сниженных показателей T_3 и T_4 , и может быть ошибочно расценено как ГТ. Эстрогены и тестостерон оказывают незначительное влияние на функцию ЩЖ [314].

Внимание большинства исследователей сосредоточено на изучении взаимосвязи патологических процессов в ЩЖ, сопровождающихся неадекватной продукцией тиреоидных гормонов, и репродуктивного потенциала женщины, а

также на проблеме развития миомы матки при клинических формах ГТ или тиреотоксикоза без учета нозологической формы заболевания ЩЖ. Кроме того, предметом широкого изучения является течение беременности и здоровье детей в регионах с йодным дефицитом.

Гормоны ЩЖ играют важную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток МЖ. Но непосредственное влияние их на состояние РЗ и МЖ окончательно не изучено. Тем не менее, учитывая взаимосвязь тиреоидного гомеостаза и репродуктивной системы, опосредованное влияние их на МЖ, по мнению многих исследователей, является бесспорным и значимым [315–318].

В нескольких работах продемонстрировано, что частота заболеваний ЩЖ среди больных мастопатией составляет около 75 %, при этом до трети пациенток нуждаются в активных терапевтических мероприятиях со стороны эндокринолога. К тому же, автор считает, что частота сочетанной патологии повышается с возрастом, а степень клинических проявлений и характер структурных изменений МЖ зависит от функционального состояния ЩЖ. Интересно, что выраженные изменения в МЖ отмечались даже при эутиреозе на фоне аутоиммунных тиреопатий [319–322].

При активном скрининговом обследовании ЩЖ у женщин с репродуктивными нарушениями патология выявлена у половины и в несколько раз меньше – по данным анамнеза. Также показано, что среди факторов такого неблагоприятного сочетания преобладали стрессы, отягощенный соматический анамнез, невынашивание беременности, раннее менархе, бесплодие. По мнению авторов, характерные изменения эндокринной системы при сочетании генитального эндометриоза и мастопатии заключаются в угнетении функции ЩЖ в лютеиновую фазу МЦ, снижении уровня T_3 , T_4 , повышении ТТГ. Установлено наличие положительной корреляционной зависимости между ТТГ и ПРЛ у этих больных [323; 324].

Доказано, что распространенность заболеваний ЩЖ находится в непосредственной зависимости от уровня потребления йода. В регионах легкого и

умеренного йоддефицита, к которым, по данным ВОЗ, относится и большинство регионов Восточной Европы, она варьирует от 20 до 60 % [325–331].

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) являются одними из самых распространенных неинфекционных заболеваний человека и связаны с нехваткой содержания йода в окружающей среде: воде, продуктах питания. По данным ВОЗ, 1,5 млрд жителей Земли имеют риск развития ЙДЗ, в том числе около 500 млн проживают в регионах с тяжелым дефицитом йода и высокой распространенностью эндемического зоба [327].

Проблема йодного дефицита актуальна для большинства регионов России и Украины. Исследования, проведенные в Донецком регионе, показали, что практически на всей территории Донбасса отмечается умеренный йодный дефицит, за последние годы зарегистрирован существенный рост тиреоидной патологии.

К факторам, которые усиливают проявление природного йодного дефицита, относят отсутствие системы массовой и групповой профилактики, значительные экологические проблемы в очагах эндемии, замены в структуре питания, демографические процессы. Согласно рекомендациям ВОЗ, пищевая суточная потребность в йоде составляет 150 мкг для взрослых и 200 мкг для беременных и кормящих женщин [332]. Однако в среднем потребление йода составляет 50–80 мкг в сутки, что в 3–4 раза ниже нормы при беременности [333–338].

Обычно легкий и умеренный йодный дефицит достаточно эффективно компенсируется за счет активизации обмена тиреоидных гормонов в организме, в результате чего их уровни, наряду с показателем ТТГ, сохраняются в рамках нормы. Поэтому йоддефицитный ГТ может развиваться только в условиях длительного и тяжелого йодного дефицита и не характерен для легкой и умеренной его формы. Однако при увеличении нагрузки (беременность, стресс) при возрастающей потребности в тиреоидных гормонах и в йоде, необходимом для их синтеза, ситуация меняется, и длительная стимуляция ЩЖ приводит к срыву компенсаторных возможностей. К тому же, наиболее частой причиной развития ГТ у взрослых в условиях легкого йоддефицита является АИТ

[339–348]. В условиях аутоиммунного процесса физиологическая стимуляция ЩЖ не достигает цели и не приводит к повышению продукции тиреоидных гормонов. По мнению Фадеева В. В. (2018) и других исследователей, проблемой, с которой сталкиваются клиницисты в регионах легкого йоддефицита, является высокая частота диффузного эутиреоидного зоба, с последующей эволюцией в многоузловой эутиреоидный зоб без автономии, с компенсированной автономией и, наконец, в многоузловой токсический зоб с некомпенсированной автономией [249–352]. Основной причиной патоморфоза йоддефицитной патологии ЩЖ большинство исследователей считают стойкую стимуляцию ее функции для поддержания адекватной концентрации тиреоидных гормонов в плазме с растормаживанием гиперпластических процессов и появлением мутаций в тиреоцитах, и возникновением, как следствие, их автономного функционирования. Так, в структуре тиреоидной патологии первое место в регионах йодного дефицита занимает диффузный эутиреоидный зоб, второе – носительство АТ, далее – узловой эутиреоидный зоб, и, наконец, манифестный и субклинический ГТ.

Критерием йодного дефицита в популяции является распространенность увеличения объема ЩЖ: при распространенности увеличения I степени 5,0 % и более среди детей и 30,0 % и более среди взрослых зоб считают эндемическим. Оценку степени йоддефицита проводят по показателю экскреции йода с мочой. 90,0 % потребляемого йода выводится с мочой, поэтому этот показатель считается адекватным. Согласно рекомендациям ICCIDD/UNICEF/WHO (2007), нормальный уровень экскреции йода составляет 100–200 мкг/л. Содержание йода в моче 50–99 мкг/л расценивается как легкая степень йодной недостаточности, 20–49 мкг/л – как средняя, менее 20 мкг/л – как тяжелая [332; 337].

Умеренный йоддефицит еще называют «скрытым». Распространенность клинически манифестного ГТ в регионах с умеренным йоддефицитом может не превышать показатели в регионах с нормальным обеспечением йода, но СГ может влиять на гормональный баланс в организме женщины репродуктивного возраста.

В условиях промышленных регионов также существует влияние других струмогенных факторов (например, повышенное содержание хлора в воде, и др.), вследствие чего возникает несоответствие между выявленным уровнем распространенности зоба и степенью йодной недостаточности по уровню экскреции йода [341; 342]. Такой феномен получил название «относительного йодного дефицита». Морфофункциональное состояние ЩЖ зависит также от других эссенциальных (селен, цинк, медь, кадмий, свинец и др.) или токсичных химических элементов. Доказано, что существует отрицательная корреляционная связь между содержанием йода и токсичных микроэлементов в условиях промышленного региона (металлургические и энергетические предприятия), а также обратная зависимость частоты структурных нарушений ЩЖ от содержания йода. К тому же, аутоиммунная патология на 80 % зависит от генетической предрасположенности [340; 341; 344].

В эутиреоидном состоянии 20 % T_3 синтезируется ЩЖ, а 80 % производится путем дейодирования T_4 . Физиологические эффекты тиреоидных гормонов в периферических тканях реализуются преимущественно за счет более активного T_3 . Тиреоидные гормоны циркулируют в крови в основном в виде комплексов с белками. Свободный тироксин находится в крови в состоянии мобильного равновесия со связанным тироксином. Концентрация тироксина в плазме зависит от интенсивности его секреции ЩЖ, употребления периферическими тканями и контроля по принципу обратной связи ТТГ гипофиза. Последний, в свою очередь, находится под влиянием гипоталамуса, который секретирует тиролиберин – фактор, стимулирующий выделение ТТГ. Гипотиреоз – распространенная патология, вызванная длительным дефицитом в организме тиреоидных гормонов вследствие функциональной недостаточности ЩЖ или других гормональных нарушений. Первичный ГТ возникает вследствие повреждений или заболеваний ЩЖ, вторичный, или центральный ГТ, может возникать вследствие инфекционных, опухолевых или других повреждений гипоталамо-гипофизарной системы. Субклинический гипотиреоз возникает тогда, когда тенденция к снижению T_4 остается в рамках физиологических

значений, тогда как при манифестном ГТ всегда наблюдается значительное снижение T_4 . В обоих случаях наблюдается повышение ТТГ (при СГ до 10 мЕд/л), которое более достоверно отображает функцию ЩЖ. Термин «субклинический» буквально означает отсутствие клинических проявлений ГТ, на самом деле речь идет лишь о явных симптомах и жалобах, поскольку дисфункция органов и систем может значительное время оставаться «немой» за счет компенсаторных механизмов. Некоторые авторы считают термин «субклинический ГТ» некорректным и заменяют его термином «минимальная тиреоидная недостаточность». Ряд специалистов считают, что наличие или отсутствие симптомов в значительной степени зависит как от внимания врача, так и от отношения пациента к минимальным или незначительным изменениям в организме. Существуют также вторичные маркеры этого состояния, например, показатели липидного обмена, которые коррелируют с уровнем ТТГ, показатели ЭКГ и ритма сердца и т.д. [346; 347].

Кшисек Ю. с соавт. (2012) считают, что оценка концентрации ТТГ, свободных фракций T_3 и T_4 является важным аспектом правильного контроля функции ЩЖ, но в то же время с референтными показателями концентраций этих гормонов связано немало сомнений [348]. Доказано, что в условиях дефицита йода сначала снижается синтез и секреция T_4 и T_3 , и происходит компенсаторное повышение синтеза ТТГ по принципу обратной связи. Это, в свою очередь, приводит к преимущественному синтезу T_3 , для которого нужно не 4, а 3 атома йода, и который является наиболее активным из тиреоидных гормонов [346–354].

Факт увеличения частоты заболеваний ЩЖ с возрастом считается признаком умеренного йодного дефицита, это объясняют постепенным прогредиентным развитием патоморфоза йоддефицитной тиреоидной патологии. Данные исследований о влиянии длительного применения физиологических доз йода на концентрацию аутоантител к тиреоидной пероксидазе достаточно противоречивы. Одни исследования доказывают снижение содержания антител, другие допускают возможность развития АИТ вследствие такого употребления. Многочисленные исследования показали протективный эффект йода на ЩЖ.

В литературе имеются данные о положительном влиянии потребления йода, калия йодида и назначения тироксина на состояние МЖ при ДЗМЖ. Противоречивы данные о том, может ли употребление йодированной соли предотвратить йоддефицит и его негативное влияние на эндокринный баланс женщины [324; 337; 341; 349; 354–360].

Большинство исследований и публикаций последних лет посвящены проблемам профилактики и коррекции йодного дефицита у детей и беременных. Это вполне понятно, учитывая важность этого вопроса с точки зрения профилактики акушерских и перинатальных осложнений, умственного развития ребенка и физиологически большую потребность таких категорий населения в этом микроэлементе. Заболевания ЩЖ у беременных обуславливают развитие нарушений функции ЩЖ у плода, а также осложняют течение гестационного процесса [358–370].

Во время беременности действует ряд факторов, которые стимулируют ЩЖ. Преконцепционное консультирование в первую очередь касается женщин с предшествующим гипер-, гипотиреозом, получавших лечение по поводу карциномы ЩЖ. Ма Z. F. (2014), Давыдова Ю. В. (2012) считают основными биомаркерами оценки функции ЩЖ и предикторами возможных осложнений при патологии этого органа у матери ТТГ-тест, определение уровня АТ к тиреопероксидазе (ТПО), определение медианы йодурии в регионах, которые признаны как йоддефицитные, определение уровня АТ к рецептору тканей ЩЖ [372]. В то же время, существуют лишь отдельные клинические и экспериментальные публикации, которые изучали бы влияние йоддефицита на РЗ, состояние МЖ небеременных женщин репродуктивного возраста в условиях йоддефицита, возможности онкопрофилактики (кроме рака ЩЖ) при употреблении препаратов йода, масштабные исследования практически отсутствуют [371; 373; 374].

Несмотря на наличие хорошо разработанных алгоритмов диагностики патологических состояний ЩЖ, в том числе ранних нарушений, отсутствие четко спланированных организационных мероприятий и комплексного подхода с

участием различных специалистов не позволяет окончательно решить вопрос предоставления своевременной помощи пациентам и достаточно широко проводить профилактические мероприятия. В последние годы уменьшается число взрослых с нормальными размерами ЩЖ, таких только 30 %. Узловые изменения обнаруживаются у 32 %. Аутоиммунный тиреоидит вышел на второе место после узлового зоба (6 %). Гиперфункция обнаруживается в 2 % случаев, манифестный гипотиреоз – также в 2 %. Хотя при выявлении узловых изменений не существует четких ультразвуковых критериев для определения характера узлов и показаний к оперативному лечению, УЗИ считается достаточно простым и высокоинформативным методом для скрининга состояния ЩЖ. Информативность УЗИ ЩЖ оценивается в 94,0 %, ложноположительных результатов 5,5 %, ложноотрицательных 0,5 %. Относительно возражений в плане возможной гипердиагностики за счет клинически незначимых узлов отдается предпочтение взвешенному подходу с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), после введения которой увеличение обследованных пациентов в 13 раз привело к увеличению количества оперативных вмешательств лишь в 4 раза, в то время как доля пациентов со злокачественными новообразованиями ЩЖ выросла с 4,3 % до 46 %. Это дополнительно подтверждает рациональность и целесообразность ультразвукового скрининга ЩЖ [280; 376].

Публикации о влиянии нарушений функции ЩЖ, особенно на ранних стадиях, на РЗ и состояние МЖ однозначно подтверждают наличие таких связей, но достаточно противоречивы относительно структуры нарушений и механизмов изучаемого влияния. Неоднозначность трактовки особенностей РЗ женщин с нарушениями функции ЩЖ, особенно на фоне йодного дефицита, и у пациенток с ГТ как наиболее распространенных патологий, диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

Широкое использование лабораторных методов диагностики, с одной стороны, позволяет рано диагностировать заболевания и нарушения функции ЩЖ. С другой стороны, возникает необходимость изучения особенностей клинических проявлений такой дисфункции, проблема гипердиагностики и

необходимость разработки четких алгоритмов и критериев для проведения такого обследования.

Таким образом, актуальность проблемы йодного дефицита, тесная ее связь с частотой и спектром тиреоидной патологии, важная роль адекватной функции ЩЖ в сбалансированном функционировании репродуктивной системы женщины, роль нарушений функции ЩЖ в онкогенезе гормонозависимых опухолей, в первую очередь репродуктивной системы, развитии вторичных эндокринных нарушений диктуют необходимость дальнейшего изучения этих связей, совершенствование алгоритмов обследования пациенток и разработки обоснованных и наиболее целесообразных рекомендаций по скринингу и профилактике.

1.4. Обзор существующих методов профилактики дисгормональных заболеваний молочных желез на фоне нарушений репродуктивного здоровья

В ряде публикаций указывается на необходимость обследования МЖ у гинекологических пациенток ввиду наличия тесной патогенетической взаимосвязи данных состояний. Так, Лапочкина Н. П. еще в 2006 г. предложила реорганизацию первичной акушерско-гинекологической помощи в виде внедрения в ее структуру маммологической службы с целью эффективной профилактики, ранней диагностики и адекватного лечения заболеваний МЖ. Лечение гинекологических заболеваний рассматривается как первичная профилактика заболеваний МЖ [20].

В Российской Федерации в соответствии с приказом Министерства здравоохранения № 572н от 12.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» помощь женщинам в целях выявления заболеваний МЖ оказывает врач акушер-гинеколог, прошедший тематическое усовершенствование по патологии МЖ. Пациентки с

выявленными кистозными и узловыми изменениями МЖ направляются в онкологический диспансер для верификации диагноза. После исключения злокачественных новообразований диспансерное наблюдение проводит врач акушер-гинеколог с учетом сопутствующей гинекологической патологии [22].

В отношении диагностики гормональных нарушений при сочетании ДЗМЖ и гинекологических заболеваний большинство исследователей рекомендуют определение уровня ПРЛ, яичниковых гормонов и коэффициента соотношения эстрадиола и прогестерона, а также гормонов щитовидной железы [8; 9; 17; 19; 20; 21; 34; 36].

В литературе последних лет немало публикаций посвящено вопросам лечения ДЗМЖ, в том числе – хирургическим методам лечения кистозной формы дисплазии МЖ. Сторонники классического подхода, конечно же, отойдя от исторически предлагавшейся в XVIII веке радикальной мастэктомии, отдают предпочтение малоинвазивным хирургическим технологиям или иссечению участков узловой дисплазии с гистологическим исследованием, используя секторальную резекцию не только как лечебный, но и как диагностический метод. Ряд авторов предлагают проводить биопсию и склеротерапию (введением воздуха, 76 % или 96 % этилового спирта, синтетических клеевых препаратов, настойки калия йодида, озono-кислородной смеси) кист под УЗ-навигацией, при этом содержимое исследуется цитоморфологом, возможно выполнение иммуноцитохимических исследований. Также в практике изучаются и используются методы тотальной вакуумной биопсии или лазерной абляции участков ткани МЖ [377–382].

Некоторые публикации рассматривают кистозные образования в МЖ как воспалительный процесс. В них в консервативном лечении предлагается использовать нестероидные противовоспалительные (НПВС), седативные средства, гомеопатические препараты, витаминные комплексы. Большинство авторов, рассматривая возможность использования таких гормональных препаратов, как андрогены, гестагены, антиэстрогены, считают, что их применение ограничено в связи с большим количеством побочных эффектов. В

отношении антиэстрогенного эффекта упоминаются не только гестагены, но также даназол, тамоксифен. Определенная роль в лечении сочетанной гиперпролиферативной патологии репродуктивной системы отводится агонистам гонадотропин-рилизинг-гормонов [21; 383; 384]. Препараты, содержащие микродозы йода, считаются хорошо себя зарекомендовавшими, и назначаются массово при кистозной форме дисплазии без обследования ЩЖ. Однако в последние годы появились публикации, либо отмечающие ввиду бездоказательности такую терапию, либо призывающие к дифференцированному подбору препаратов йода после обследования ЩЖ [382; 383; 385].

Огромное количество публикаций посвящено эффективности фитотерапии в лечении ДМЖ. Большинство исследователей придерживаются мнения, что и гормональную терапию, и случаи, когда ее невозможно применить, следует обязательно усиливать препаратами негормонального ряда, которые проявляют антиэстрогенное, антипролиферативное действие и оказывают комплексное воздействие на обменные процессы в организме женщины, в частности фитотерапию. Так, Татарчук Т. Ф. (2014) считает, что назначение гестагенов, хоть и является патогенетически обоснованным, не всегда дает ожидаемый результат, потому что в генезе мастодинии играют роль провоспалительные элементы, простагландины и др. Поэтому введение в комплексную терапию фитокомпонентов с противовоспалительным эффектом повышает результативность лечения [388]. Фитотерапию можно разделить на три основные группы. Первая группа – препараты, содержащие прутняк (*Agnus castus*), обладающий слабым дофаминергическим действием [182; 188; 210; 383; 386–390]. Вторая группа – комплексные препараты, содержащие экстракты растений с противовоспалительным, седативным, мочегонным и желчегонным эффектом; третья группа – препараты, содержащие индол-3-карбинол или другие компоненты, положительно влияющие на метаболизм эстрогенов при гиперэстрогении, которые часто зарегистрированы как биологически активные добавки для применения с профилактической целью [17; 25; 386].

Некоторые публикации уделяют внимание психоэмоциональному состоянию женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез и необходимости его коррекции [11; 34; 215; 385; 389; 390].

Авторы достаточно большого числа исследований, проведенных в последние годы, считают, что ДЗМЖ часто сочетаются с такими ГЗ, как эндометриоз, ЛМ, ГЭ, воспалительные заболевания гениталий, бесплодие, ПМС, перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза. Поэтому таким пациенткам рекомендуется выполнять обследование МЖ (УЗИ, рентгенмаммография, МРТ, термомаммография). В качестве терапии предлагается применение гестагенов. Авторы предлагают учитывать возможное влияние препаратов на МЖ [17; 22; 391]. Радзинский В. Е., Ордянец И. М. и соавт. считают, что лечение гинекологических заболеваний, в том числе оперативное, без последующего комплексного восстановления гомеостаза всей репродуктивной системы в целом может даже приводить к развитию патологического процесса в МЖ. Терапия должна назначаться после комплексного обследования с учетом гинекологического заболевания и состояния МЖ [23]. Однако лечебно-профилактические и организационные мероприятия по комплексному подходу к ведению больных с сочетанными заболеваниями гениталий и МЖ, с учетом клинико-морфологической формы ДЗМЖ, отсутствуют [23; 383].

Для лечения ДЗМЖ на фоне гиперпролактинемии используется ряд медикаментов, имеющих дофаминергическое действие различной степени выраженности, и характеризующихся разным спектром переносимости: бромкриптин, каберголин, а также, как указывалось выше, ряд фитопрепаратов, имеющих слабое дофаминергическое действие. Применение бромкриптина или каберголина регламентировано показателями ПРЛ, их назначают при гиперпролактинемии, в остальных случаях предпочтение отдается фитотерапии. По данным Косей Н. В. (2012), использование Мастодинона в комплексной терапии диффузной гиперплазии МЖ у пациенток с ЛМ после проведения эмболизации маточных артерий позволило уменьшить проявления масталгии в 89,2 % случаев и добиться уменьшения отека МЖ у 83,8 % женщин после

трехмесячного курса лечения. Кроме того, отмечались достоверные положительные структурные изменения при сонографии МЖ, уменьшение количества и среднего диаметра кист при кистозной форме [189]. Сметник В. П., Бутарева Л. Б. (2014) демонстрируют снижение уровня ПРЛ на 39–42 % во время лечения фитопрепаратом с экстрактом прутняка в течение 3 месяцев, а также повышение уровня Пг во вторую фазу на 35–60 %. Корреляционная связь между нормализацией показателей базальной температуры и уровня Пг в сыворотке крови обнаружена в 35 % случаев. Также за 3 месяца терапии не обнаружено признаков роста миоматозных узлов и прогрессирования аденомиоза [210].

Татарчук Т. Ф., Ефименко О. А (2012) считают, что нормализация уровня ПРЛ, с одной стороны, благотворно влияет на морфофункциональное состояние МЖ, с другой стороны, способствует восстановлению нейрогуморальной регуляции и нормализации психоэмоционального состояния пациенток. Все это, считают авторы, дает основание для назначения мягко регулирующих уровень ПРЛ препаратов, таких, как Мастодинон. Основным компонентом препарата является прутняк, который влияет на Д2-рецепторы дофамина, снижая таким образом секрецию ПРЛ [202]. Эффективность «Мастодинона» подтверждена результатами проведенных в разных странах контролируемых исследований. На сегодняшний день опубликовано более 20 статей о его клинической эффективности и 187 результатов клинических испытаний, которые демонстрируют его дофаминергическую эффективность, что проявляется в снижении повышенного уровня ПРЛ и значительном снижении болевого синдрома при мастодинии. Доказано достоверное снижение мастодинии и показателей стрессового напряжения на фоне лечения Мастодиномом женщин активного репродуктивного возраста с проявлениями мастопатии и циклической мастодинии [386–388; 390].

Нередко использование эстроген-содержащих препаратов, например, гормональных контрацептивов или менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для коррекции климактерических расстройств, может спровоцировать развитие ГПРЛ и отек МЖ. Особенно часто боль, отек МЖ, связанные с задержкой

жидкости вследствие влияния эстрогенов на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, проявляются в первые 3–6 месяцев использования эстроген-содержащих препаратов, а при их длительном применении формируется ГПРЛ. Татарчук Т. Ф. (2014), Ткаченко Л. В. (2018) предлагают использовать Мастодинон как для профилактики боли и отека МЖ, так и для профилактики ГПРЛ на фоне гормональной терапии или контрацепции [65; 384].

Другим распространенным направлением профилактики и лечения ДЗМЖ является системное или трансдермальное (гель) – непосредственно на МЖ – использование препаратов Пг. Это целесообразно, поскольку снижает активность эстрогеновых рецепторов на ядерной мембране, повышает продукцию ферментов, отвечающих за конверсию эстрадиола, приводит к модуляции апоптоза за счет стимуляции C53-супрессора опухолей, уменьшению пролиферации тканей МЖ, модуляции митоонкогенных протоонкогенов. По данным Татарчук Т. Ф. (2014), использование препарата Прожестожель значительно снижает выраженность болевого синдрома. Эффекты трансдермального Пг объясняются уменьшением отека за счет антиэстрогенного действия, снижением активности ноцицептивной системы, снижением чувствительности к простагландинам. Во время лечения фитопрепаратом и фитопрепаратом в сочетании с трансдермальным прогестероном эффективность комбинированной терапии через 3 месяца оказалась в 2,8 раза выше. Эффективность различных форм препаратов Пг подтверждена для широкого круга гинекологических заболеваний: эндометриоз, кисты яичников, НМЦ, ГЭ, мастодиния и мастопатия. В протоколах современных репродуктивных технологий прогестины применяются для поддержки ЛФ. Известно, что Пг имеет антиэстрогеновое действие за счет подавления синтеза эстрогеновых рецепторов [35; 58; 388; 391–393].

Широкое применение препараты прогестерона нашли в терапии угрожающего выкидыша. В соответствии с существующими рекомендациями, женщинам с невынашиванием беременности нужно проводить терапию в предгестационный период. Кроме того, рекомендуется проводить реабилитацию РФ после СА, несмотря на то, что один СА нельзя считать фактором риска

привычного невынашивания. Отмечено, что при наличии у матери признаков состояний, которые могли стать причиной прерывания беременности (признаки инфекционных заболеваний, эндокринных нарушений, структурных нарушений матки), желательно дообследование пациентки. В случае выявления определенной патологии женщина должна быть проинформирована о необходимости лечения в учреждении, где она может получить это лечение [3; 236; 237–245].

Программа реабилитации включает:

1. Профилактику инфекционно-воспалительных заболеваний, санацию очагов хронического воспаления, нормализацию биоценоза влагалища, диагностику и лечение TORCH-инфекций.
2. Психологическую реабилитацию.
3. Неспецифическую прегравидарную подготовку: антистрессовая терапия, нормализация рациона питания, за 3 месяца до зачатия назначение фолиевой кислоты 400 мкг в день, режим труда и отдыха, отказ от вредных привычек.
4. Медико-генетическое консультирование.

В данном протоколе осмотр эндокринолога рекомендуется только по показаниям, определение гормонов и их метаболитов по показаниям (половые гормоны, гормоны гипофиза и ЩЖ, ДГЭА-с, кортизол, 17-КС, 17-гидропрогестерон). Рекомендуется также выполнять диагностику НЛФ менструального цикла, необходимыми обследованиями и признаками НЛФ согласно приказу считаются:

- определение соотношения уровней Пг в первой и второй фазах МЦ (менее чем в 7–10 раз);
- определение реологических свойств цервикальной слизи (неадекватно высокий цервикальный индекс по шкале Marici);
- определение динамики синдрома «зрачка» (закрытие цервикального канала после 21 дня цикла);
- гиполüteиновый тип мазка по данным гормональной кольпоцитологии (сохраняется высокий кариопикнотический индекс при снижении эозинофильного индекса);

- определение разницы базальной температуры (в норме разница между самым низким значением в первую фазу и самым высоким во вторую должна составлять больше $0,4^{\circ}\text{C}$);

- двукратное гистологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия на 22–24-й день цикла (трехдневное отставание эндометрия от фазы цикла).

Прегравидарная подготовка включает следующие мероприятия:

- прекращение вредных воздействий на организм (отказ от курения, употребления алкоголя, исключение влияния факторов вредного промышленного производства, защита от психоэмоциональных перегрузок и стрессов);

- оздоровление женщины и лечение хронических заболеваний, нормализация режима труда и отдыха, создание благоприятных психоэмоциональных условий на производстве и в семье (быту), рациональное питание, регулярные физические нагрузки (утренняя гимнастика, плавание, прогулки и т.д.), санация экстрагенитальных очагов хронической инфекции, нормализация массы тела, необходимые прививки,

- подготовка пациенток с хроническими экстрагенитальными заболеваниями, в том числе, ГТ – заместительная терапия левотироксином для достижения эутиреоидного статуса [244].

Давыдова Ю. В. с соавт. считают, что в настоящее время не хватает скрининговых программ и системы профилактики тиреоидных расстройств, в частности для женщин, которые планируют реализовать РФ, поэтому разработка адекватной прекоцепционной профилактики и прегравидарной подготовки для женщин с патологией ЩЖ заслуживает отдельного внимания, учитывая тесную связь тиреоидного гомеостаза и регуляции синтеза стероидных гормонов. У женщин с прооперированной ЩЖ рекомендуется в прегравидарную подготовку включать коррекцию гипофункции ЩЖ левотироксином, НЛФ путем назначения утрожестана, а также прием поливитаминно-минеральных комплексов с селеном, йодом, цинком [372]. Многие публикации также подчеркивают роль препаратов прогестерона в терапии привычного и угрожающего выкидыша [236–240].

В то же время, программ и алгоритмов, которые бы предусматривали профилактику развития дисгормональных заболеваний репродуктивных органов, в том числе МЖ, у женщин непосредственно после выкидыша, а не только в качестве прегравидарной подготовки, не существует. После оказания непосредственной помощи в стационаре в связи с потерей желанной беременности пациентка направляется в женскую консультацию, ей рекомендован подбор контрацепции. Реабилитация предусмотрена только в двух случаях: прегравидарная подготовка и привычное невынашивание. Пациентки, имеющие один эпизод потери желанной беременности и не имеющие репродуктивных планов в ближайшее время, в программы реабилитации не попадают, профилактика дисгормональных заболеваний женской репродуктивной сферы, включая МЖ, им не предусмотрена и не проводится.

Таким образом, описанные в современной литературе алгоритмы и рекомендации по профилактике дисгормональных заболеваний репродуктивной системы женщины, в том числе ДЗМЖ на фоне отдельных нарушений РЗ, представлены в единичных работах, носят разрозненный и противоречивый характер, касаются в основном вопросов прегравидарной подготовки и последствий оперативных вмешательств. Наиболее изучены вопросы общности патогенеза и необходимой профилактики при ЛМ. Алгоритмы и протоколы при других нарушениях РЗ зачастую имеют весьма «размытую» формулировку «по показаниям» в отношении необходимого объема обследований для таких пациенток, практически отсутствуют рекомендации по формированию групп повышенного риска для проведения скрининга заболеваний МЖ и ЩЖ. Несмотря на то, что патогенетическая взаимосвязь нарушений РЗ и ДЗМЖ доказана во многих работах, рекомендации по реабилитации пациенток с нарушениями РЗ чаще всего не учитывают состояние МЖ. Протоколы диагностических мероприятий и алгоритмы профилактики дисгормональных заболеваний органов репродуктивной системы женщины при целом ряде нарушений РЗ (репродуктивные потери, нарушения лактации, прерывание беременности) практически отсутствуют.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология исследования

Работа была выполнена в течение 2009–2019 гг. на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО на базе ДОНЕЦКОГО РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД) (заведующий кафедрой, генеральный директор ДРЦОМД – д. м. н., профессор Чайка В. К.). Лабораторные исследования (общеклинические, биохимические, гормональные) выполнялись на базе ДРЦОМД и в отделении лабораторной диагностики Учебно-научно-лечебного комплекса (УНЛК) ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (зав. лабораторным отделением Мельник А. В.). Определение факторов роста выполняли в отделении лабораторной диагностики УНЛК ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Морфологические, иммуногистохимические исследования состояния рецепторного аппарата, маркеров апоптоза и пролиферации проводились в лаборатории «Новая диагностика плюс» (зав. лабораторией Кошик Е. А.). Цитологические и иммуноцитохимические исследования выполняли в Центральной цитологической лаборатории Коммунально-клинического лечебно-профилактического учреждения «Донецкий республиканский противоопухолевый центр» (зав. лабораторией к. м. н. Скочиляс Т. Л.).

Нами выдвинута следующая научная гипотеза: у значительной части женщин репродуктивного возраста развитие ДЗМЖ и нарушений репродуктивного здоровья имеет единый патогенетический механизм, основой которого является гормональный дисбаланс. Выделение наиболее значимых факторов риска развития ДЗМЖ, изучение и расширение представлений о патогенезе развития ДЗМЖ на фоне нарушений РЗ позволит разработать комплекс организационных и лечебно-профилактических мероприятий, практическое

применение которого приведет к снижению частоты развития ДЗМЖ и, в особенности, кистозной формы дисплазии МЖ с эпителиальной пролиферацией, у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья, и частоты нарушений РЗ у пациенток с ДЗМЖ.

Чтобы выяснить, являются ли наблюдаемые проявления взаимосвязи ДЗМЖ и нарушений репродуктивного здоровья случайными или носят закономерный характер, сформулированы и исследованы следующие рабочие гипотезы:

1. Нарушения репродуктивного здоровья являются факторами риска развития ДЗМЖ. Выделение наиболее значимых факторов риска развития ДЗМЖ, и, в особенности, узловой и кистозной формы дисплазии с эпителиальной пролиферацией как наиболее неблагоприятного с точки зрения потенциальных онкорисков варианта, позволит сформировать группы риска и своевременно диагностировать заболевания МЖ.

2. Гормональный дисбаланс в женской репродуктивной системе, приводящий к развитию ДЗМЖ, возникает как на фоне гинекологических заболеваний, так и, в ряде случаев, является вторичным вследствие других причин (заболевания щитовидной железы, прерывание беременности, гиперпролактинемия).

3. В основе патогенеза развития ДЗМЖ лежат гормональные нарушения, которые при различных вариантах гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции проявляются в итоге абсолютным либо относительным преобладанием эстрогенов и дефицитом прогестерона. При гиперпролактинемии имеет значение как непосредственное влияние пролактина на эпителиальные клетки МЖ, так и вторичные нарушения стероидогенеза. Гормональный дисбаланс, в свою очередь, приводит к морфофункциональным изменениям в МЖ и формированию дисгормональных заболеваний молочных желез.

4. Предлагаемая новая система организационных, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, разработанная на основе полученных результатов исследования, позволит снизить частоту развития ДЗМЖ и, в особенности, узловой и пролиферативной формы дисплазии МЖ, у пациенток с

нарушениями репродуктивного здоровья, и частоту нарушений РЗ у пациенток с ДЗМЖ.

Научный метод исследования данных гипотез предполагал последовательное проведение наблюдений, выделение наиболее значимых характеристик для дальнейшего углубленного изучения, а также сбор новых факторов, которые верифицировали предсказания рабочих гипотез.

Для достижения цели и решения поставленных задач была разработана программа исследования, которая включала 4 этапа (Рисунок 2.1).

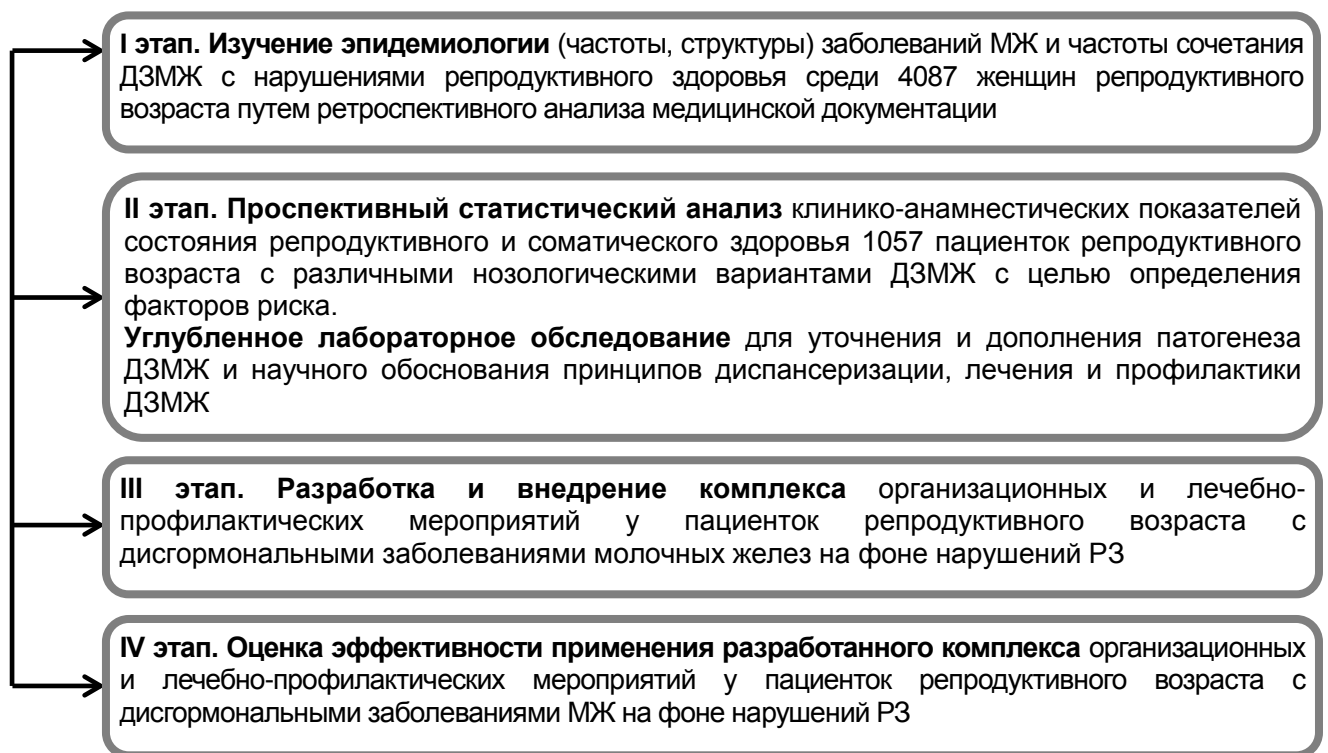


Рисунок 2.1 – Организация этапов исследования

На I этапе с целью изучения состояния МЖ среди обратившихся в ДРЦОМД женщин, распространенности, структуры заболеваний МЖ, и частоты сочетания ДЗМЖ с различными нарушениями репродуктивного здоровья выполнен ретроспективный анализ медицинской документации обследованных в маммологическом отделении ДРЦОМД за три года (в период с января 2007 г. по декабрь 2009 г.) 4087 небеременных женщин репродуктивного возраста (Рисунок 2.2). Из них гинекологические пациентки ДРЦОМД составили

подавляющее большинство – 80,0 % (3270 человек), тогда как для профилактического обследования обратились 20,0 % (817 женщин). ДЗМЖ были выявлены у 2534 человек (62,0 %), при этом среди гинекологических пациенток в 72,3 % (2364 случаев), среди обратившихся с целью профилактического осмотра – в 20,8 % (170 пациенток) случаев.



Рисунок 2.2 – Поток участников ретроспективного исследования

На II этапе исследования для дальнейшего проспективного обследования из 2435 женщин репродуктивного возраста с ДЗМЖ были отобраны 1057 человек, соответствовавших критериям включения/исключения (Рисунок 2.3).

Контрольную группу составили 147 условно здоровых женщин репродуктивного возраста без ДЗМЖ.

Целью II этапа было изучить и проанализировать особенности анамнеза, частоту и структуру нарушений РЗ у пациенток репродуктивного возраста с различными нозологическими вариантами ДЗМЖ, и выделить наиболее значимые факторы риска развития мастодинии, галактореи, диффузной дисплазии МЖ и кистозной мастопатии с эпителиальной пролиферацией. На этом же этапе выполнено детальное изучение клинико-анамнестических и морфологических

характеристик МЖ, и углубленное лабораторное обследование для уточнения и дополнения патогенеза ДЗМЖ и научного обоснования принципов диспансеризации, лечения и профилактики ДЗМЖ на фоне нарушений РЗ.

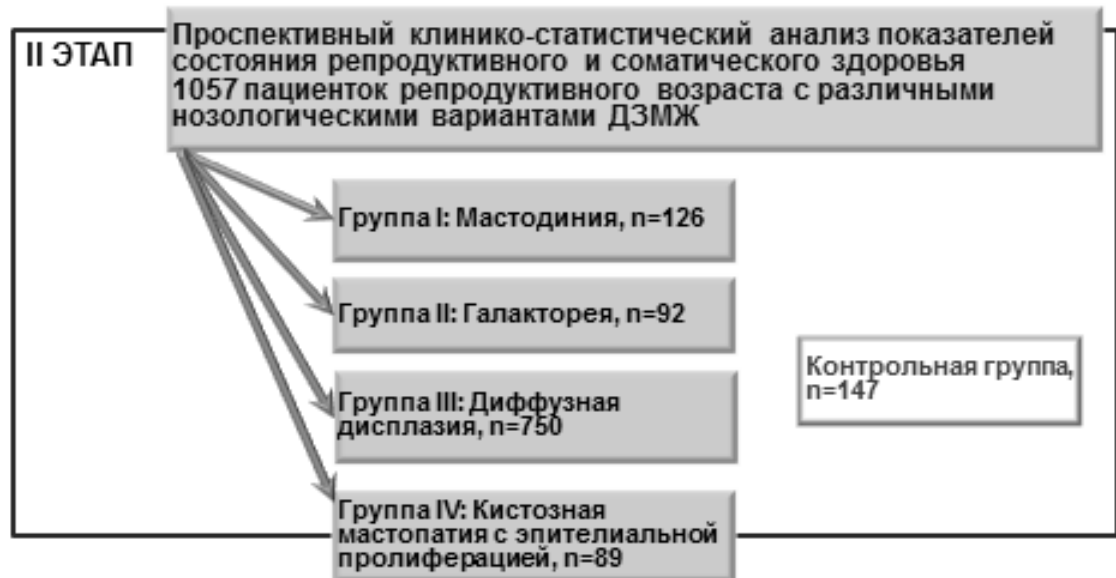


Рисунок 2.3 – Поток участников проспективного исследования

При отборе пациенток для данного этапа исследования мы руководствовались следующими критериями.

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 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.

Затем 1057 женщин с ДЗМЖ по нозологическому признаку были разделены на следующие группы (Рисунок 2.4):

Группа I – 126 пациенток с мастодинией (шифр по МКБ 10 N64.4);

Группа II – 92 пациентки с галактореей (шифр по МКБ 10 N64.3);

Группа III – 750 пациенток с диффузной дисплазией (шифр по МКБ 10 N60);

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

Пациентки с кистозной формой мастопатии с эпителиальной пролиферацией выделены нами для подробного изучения в отдельную группу, поскольку эта форма, согласно данным литературы, является крайней степенью доброкачественных изменений и наиболее опасна с точки зрения риска дальнейшей злокачественной трансформации [5-7; 12; 13].

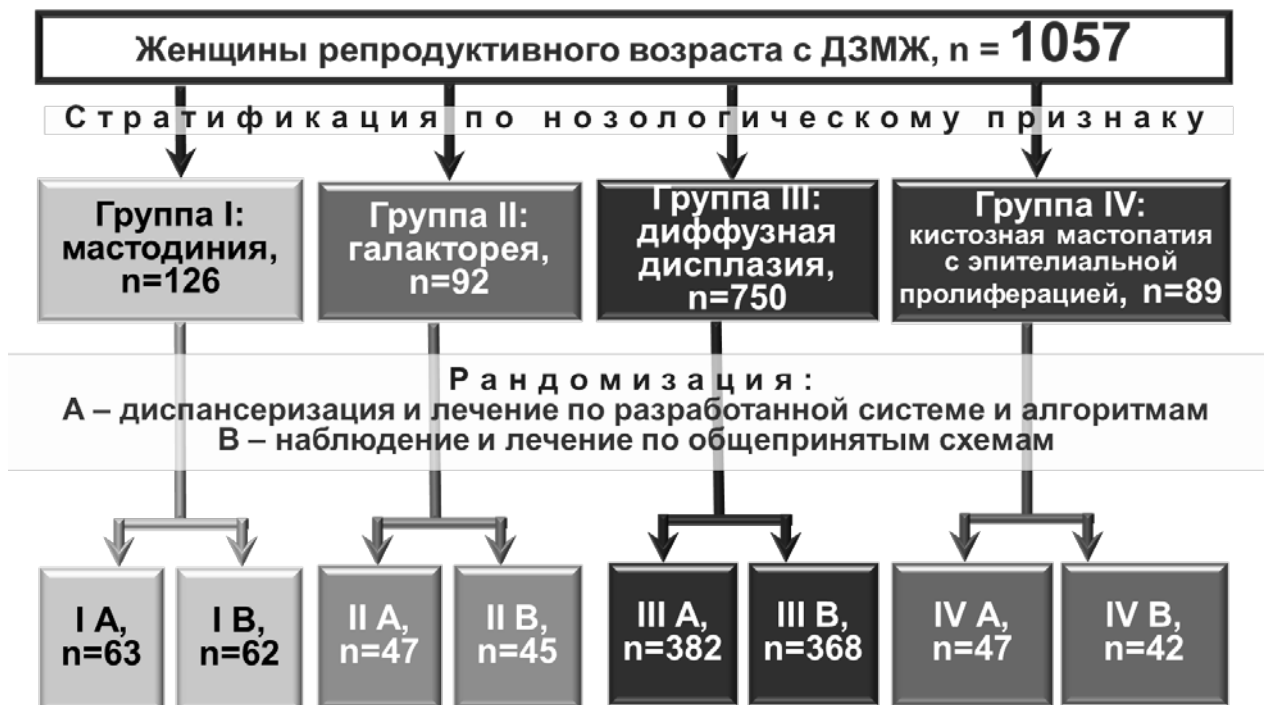


Рисунок 2.4 – Организация потока участников проспективного исследования

На данном этапе были изучены данные анамнеза и результатов обследования, проведен анализ клинико-анамнестических характеристик состояния репродуктивного здоровья и молочных желез пациенток сравниваемых групп. С целью оценки значимости отдельных факторов риска методом регрессионного анализа изучена степень влияния 64-х факторов и выделены наиболее значимые в формировании различных нозологических вариантов ДЗМЖ нарушения репродуктивного здоровья и другие факторы риска. 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, ИГХ маркеров апоптоза и пролиферации, показателей факторов роста с целью расширения и уточнения представлений о патогенезе ДЗМЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья, поиска доступных информативных маркеров таких нарушений, и научного обоснования принципов диспансеризации, лечения и профилактики ДЗМЖ.

На III этапе на основании полученных в предыдущей части исследования данных была разработана и внедрена патогенетически обоснованная система 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 репродуктивного здоровья. Для этого каждая группа путем случайного распределения была рандомизирована на подгруппы (метод подбрасывания монеты). В подгруппах А каждой группы проводили наблюдение, обследование и лечение в соответствии с разработанными алгоритмами (сторона монеты «орел»), в подгруппах В – в соответствии с существующими протоколами (сторона монеты «решка») (Рисунок 2.4). Проанализирована и определена эффективность данной системы и целесообразность широкого внедрения в учреждениях здравоохранения.

Все пациентки II–IV этапов проспективного исследования были подробно проинформированы о цели и методах исследования, выполняемых в ходе исследования диагностических и лечебно-профилактических мероприятиях, и дали добровольное письменное согласие на участие в нем.

2.2. Методы исследования

В работе использовались следующие методы исследования.

Клинико-анамнестические методы. При помощи детального сбора жалоб, индивидуального (репродуктивного, лактационного, гинекологического, соматического, социального) и семейного анамнеза, анализа амбулаторных карт, историй болезни, выписок из протоколов оперативных вмешательств проанализированы следующие показатели: возраст; подробный анализ жалоб; клинико-морфологические особенности и основные симптомы ДЗМЖ, длительность заболевания; семейное положение и особенности половой жизни; становление и характеристика менструальной функции; детальный акушерский анамнез; показатели грудного вскармливания (ГВ); гинекологические заболевания; вредные привычки; наличие соматических и эндокринных заболеваний; наличие опухолевых и эндокринных заболеваний в семейном анамнезе.

Общеклиническое обследование: общий осмотр, термометрия, гемодинамические показатели (частота сердечных сокращений, артериальное давление), определение антропометрических данных – роста, массы, вычисление индекса массы тела (ИМТ – соотношение массы тела в килограммах и длины тела в метрах в квадрате). По показаниям проводили консультацию терапевта, эндокринолога, невролога, офтальмолога. Выполняли также общеклинический анализ крови и мочи.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы проводили с использованием линейного датчика (частота 10 МГц) на аппарате «Siemens G 50» (Германия). Измерение долей ЩЖ проводили в трех измерениях при продольном

и поперечном сканировании. Объем органа рассчитывали по формуле Brunn J. [394]. Размеры оценивали в соответствии с возрастной нормой [395].

Состояние репродуктивного здоровья оценивалось комплексно по данным сбора анамнеза и клинико-лабораторного обследования. Рост волос оценивали на 11 участках тела в баллах по шкале Ферримана–Галвея (1961) [396].

Анализ бесплодия проводили по следующим параметрам: первичное или вторичное, женское или мужское, причины.

Пациентки в течение 3–4-х последовательных менструальных циклов измеряли базальную температуру с обязательным графическим изображением. Оценивали разницу температур I и II фазы цикла, интенсивность подъема температуры после предовуляторного спада и длительность повышения температуры.

Всем женщинам выполняли **гинекологическое обследование**: осмотр в зеркалах, забор мазков с шейки матки для цитологического исследования, вагинальный секрет для бактериоскопии, бимануальное исследование, дополнительное обследование на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) по показаниям, кольпоскопия по показаниям [397]. При подозрении на гиперплазию или полипы эндометрия пациентки направлялись на гистероскопию, диагноз верифицировался гистологически.

УЗИ органов малого таза выполняли на аппарате «Siemens Sonoline 650» (Германия) для системного ультразвукового сканирования с абдоминальными конвексными датчиками с частотой 3,5 и 5 МГц, а также трансвагинальным датчиком частотой 7,5 МГц с функцией цветного доплеровского картирования и импульсивной доплерометрии.

Характер менструальной функции оценивали по классификации FIGO classification system (PALM-COEIN, 2011) [398; 399]. Нормальным считали цикл продолжительностью 24–38 дней, с продолжительностью менструального кровотечения 4,5–8 дней. Аномальным считали кровотечение с нарушением регулярности, объема (кровопотеря более 80 мл) или частоты на протяжении более чем трех циклов из последних 6 месяцев. Объем менструальной

кровопотери оценивали при помощи метода визуальной оценки, предложенного Thompson J. R. (2001) [398–403]. Пациентки самостоятельно подсчитывали количество использованных прокладок и тампонов, степень их промокания оценивали в баллах 1, 5 и 20 для прокладок, 1, 5 и 10 для тампонов. Количество баллов 185 и выше считали показателем меноррагии. Обследование женщин с АМК и установление причин проводили в соответствии с общепринятым алгоритмом [400–403].

Диагноз предменструального синдрома устанавливали при наличии не менее 3-х симптомов, минимум 1 из них – значительной выраженности, при условии их цикличности [111; 189; 231].

Недостаточность лютеиновой фазы определяли по следующим критериям: определение разницы базальной температуры (разница между самым низким значением в I фазу и наивысшим во II фазу менструального цикла менее 0,4 °C); уровень прогестерона во II фазу менструального цикла в сыворотке крови менее 28 нмоль/л; определение разницы уровня прогестерона в I и II фазу цикла (менее чем в 7 раз), гиполüteиновый тип мазка по данным гормональной кольпоцитологии (высокий кариопикнотический индекс при снижении эозинофильного индекса); продолжительность подъема базальной температуры менее 11 дней [209; 257; 404].

Особенности грудного вскармливания оценивали по общей продолжительности, частоте возникновения нарушений (гипогалактии, лактостаза, мастита, предупреждение/подавление лактации), частоте нарушений режима ГВ (использование сосок и пустышек, кормление сцеженным молоком и т.д.).

По показаниям (гиперпролактинемия) выполняли **магнитно-резонансную томографию (МРТ)** головы с целью исключения органического поражения гипофиза [181; 201; 204; 206].

Состояние молочных желез оценивали на основании клинического (осмотр и пальпация), ультразвукового, рентгенологического, цитологического, гистологического, иммуноцитохимического (ИЦХ) и иммуногистохимического (ИГХ) методов [405–417]. Для объективизации оценки мастодинии и

болезненного нагрубания МЖ использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), где 0 баллов – отсутствие боли, 10 баллов – очень сильная, нестерпимая боль [35]. Также оценивали продолжительность боли (количество дней) в течение менструального цикла (МЦ), и ее цикличность в соответствии с днями МЦ.

С целью объективной оценки степени выраженности дисплазии МЖ по данным осмотра и пальпации использовали шкалу Сидоренко Л. Н. (1991). В соответствии с данной шкалой 0 баллов – отсутствие патологического процесса в МЖ, 1–2 балла – легкая степень ДМЖ, 3–4 балла – средняя степень, 5 и 6 баллов – выраженная ДМЖ, причем 6 баллов соответствует узловой форме [61].

В случае наличия выделений из сосков выполняли цитологическое исследование (ЦИ) [405; 406]. При кистозной форме выполняли ТАБ, материал (кистозная жидкость) использовали для ЦИ и ИЦХ исследования. При узловой форме дисплазии под местной инфильтрационной анестезией выполняли штанц (трепан) биопсию, материал (ткань МЖ) использовался для гистологического и иммуногистохимического исследования [418; 420].

Кроме того, ткань МЖ, полученную интраоперационно во время удаления узловых доброкачественных процессов или различных видов маммопластики, также исследовали данными методами. При выполнении маммопластики или оперативного вмешательства по поводу фиброаденомы МЖ с согласия пациенток брали ткань из соседних с опухолью неизмененных участков, а при операциях по поводу узловой формы дисплазии использовали непосредственно удаленные участки ткани МЖ.

УЗИ молочных желез выполняли на аппарате «Siemens G 50» (Германия) с использованием серой шкалы и линейного датчика с частотой 10 МГц в соответствии с общепринятой методикой в реальном масштабе времени с 7 по 14 день менструального цикла. Пациенткам старше 35 лет или в более молодом возрасте по индивидуальным показаниям выполняли рентгенмаммографию на аппарате «LORAD M-IV» (HOLOGIC). Исследование каждой молочной железы проводили минимум в двух стандартных проекциях (прямой и косой). Оценку маммограмм проводили по общепринятой классификации BIRADS [407–417].

Гормональное исследование включало определение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), антимюллера гормона (АМГ), соматотропного гормона (СТГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Э), прогестерона (Пг), общего и свободного тестостерона (Т, Тсв), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-с), кортизола (К), тиреотропного гормона (ТТГ), общего и свободной фракции тироксина (T_4 , св T_4) и трийодтиронина (T_3 , св T_3), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО); антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) радиологическим и иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирм «Instar» (США), «Amerham» (Великобритания), «Sea Ire Sorin» (Франция). Кровь для исследования брали из локтевой вены в 8–9 часов утра натощак. Определение содержания гормонов в сыворотке крови выполняли строго по инструкциям фирмы-производителя реактивов для каждого гормона в отдельности.

В соответствии с инструкциями, референтные значения нормальных показателей гормонов в сыворотке крови были следующие:

ФСГ (фолликулиновая фаза) – 3,3–11,3 мМЕ/мл;

ФСГ (лютеиновая фаза) – 1,1–9,5 мМЕ/мл;

ЛГ (фолликулиновая фаза) – 1,1–8,7 мМЕ/мл;

ЛГ (лютеиновая фаза) – 0,9–14,4 мМЕ/мл;

АМГ – 1,0–2,5 нг/мл;

СТГ – 0,5–7,02 нг/мл;

ПРЛ – 0,9–25,2 нг/мл;

Э (фолликулиновая фаза) – 13–60 пг/мл;

Э (лютеиновая фаза) – 27–130 пг/мл;

Пг (фолликулиновая фаза) – 0–6 нмоль/л;

Пг (лютеиновая фаза) – 10–89 нмоль/л;

Т – 0,5–4,3 нмоль/л;

Тсв – 0,2–4,1 пг/мл;

ДГЭА-с – 1,4–11,2 мкмоль/л;

Кортизол – 150–660 нмоль/л;

ТТГ – 0,27–4,2 мкМЕ/мл;

T_4 – 53–158 нмоль/л

св T_4 – 12–22 пмоль/л

T_3 – 1,0–2,8 нмоль/л;

св T_3 – 3,95–6,8 нмоль/л.

При гиперпролактинемии с целью исключения макропролактинемии выполняли **исследование макропролактина** (МПРЛ, пролактин-IgG комплекса) с использованием электрохемилюминисцентного анализа с преципитацией полиэтиленгликолем (ПЕГ-6000) на анализаторе «Elecsis 2010 и 1010» системы «Modular Analitics E170» (Roche Diagnostics GmbH, Германия), код методики КС-132/5. Методика представляет качественное, а не количественное, определение макропролактина. Количество МПРЛ определяли путем расчета соотношения концентрации ПРЛ в первой пробе и после ПЕГ-преципитации $\times 100 \%$. Результат оценивали следующим образом:

- Отрицательный: мономерный ПРЛ $> 60 \%$;
- Пограничный: мономерный ПРЛ 40–60 %, приблизительно в равных частях с МПРЛ;
- Позитивный: мономерный ПРЛ $< 40 \%$, преобладает МПРЛ [195; 424].

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование материала проводили в патогистологической лаборатории ООО «Новая диагностика плюс» (г. Донецк). Иммуногистохимическим методом определяли следующие морфометрические показатели: экспрессию рецепторов к эстрогенам (ER), прогестерону (PR), пролактину (PRL-R), а также экспрессию некоторых маркеров апоптоза и пролиферации в ткани МЖ: p53, bcl-2, Ki-67. Определяли как процент положительных клеток (LI – label index, или индекс окрашивания), так и интенсивность окрашивания при ИГХ исследовании (SI, или оптический индекс, в баллах, где 0 баллов - отсутствие окрашивания, 1 балл – слабая интенсивность

окрашивания, 2 балла – умеренная интенсивность, 3 балла – высокая интенсивность окрашивания).

Взятый материал помещали в транспортный контейнер, содержащий фиксатор AZF (10 % раствор нейтрального забуференного формалина с добавлением солей цинка), в котором он находился в течение 16 часов при температуре 50 °C. После переноса ткани в специализированные кассеты материал промывали в 2-х сменах этилового 96° спирта. Материал, помещенный в гистокассеты, проводили в микроволновом процессоре «Histos 5» (Milestone, Италия), затем заливали в высокоочищенный парафин с полимерными добавками (Richard-Allan Scientific, США). Из парафиновых блоков на ротационном микротоме «Shandon Finesse 325» (Великобритания) делали срезы ткани толщиной 4 мкм, которые окрашивали по стандартным методикам гематоксилином и эозином, заключали в покровную среду «Eukitt» (Германия). Для дальнейшего иммуногистохимического исследования часть парафиновых срезов помещали на покрытые адгезивом стекла «Super Frost Plus» (Menzel, Германия). Исследование проводили на депарафинированных и регидратированных срезах. Для восстановления антигенности срезы подвергали тепловой обработке в буфере «DAKO FLEX TRS high pH» (Дания) путем выдерживания в течение 20 минут при 98 °C в микроволновом гистопроцессоре «KOS» (Milestone, Италия). Для уменьшения неспецифического окрашивания срезы обрабатывали протеиновым и пероксидазным блокирующими агентами, входящими в состав системы визуализации «DAKO FLEX+». После этого на срезы наносили немеченые первичные антитела. Использовали моноклональные мышиные антитела к эстроген-рецептору (клон 6F11/2, Leica, Великобритания), прогестерон-рецептору (клон PgR 312/2, Leica), андроген-рецептору (клон AR441, Diagnostic Biosystems, США), пролактин-рецептору (клон B6.2, LabVision, США), p53 (клон DO-7, DAKO), bcl-2 (клон 124, DAKO), Ki-67 (клон MIB-1, DAKO). Визуализацию первичных антител проводили с помощью системы детекции «DAKO FLEX+». В качестве субстрата для пероксидазы хрена использовали DAB+ (DAKO). Для визуализации гистологической структуры исследуемой ткани

препараты докрашивали гематоксилином Майера (Kalktek, Италия). После дегидратации и просветления в заменителе ксилола K-Clear (Kalktek), окрашенные срезы заключали в покровную среду Eukitt (Германия). На каждом стекле, кроме среза пациента, помещали срез контрольной ткани, который окрашивали таким же образом, как и образец пациента.

Микроскопию препаратов и морфометрические исследования проводили на микроскопе «Olympus AX70 Provis» (Olympus, Япония) с помощью программы анализа изображения «Analysis 3.2 Pro» (Soft Imaging, Германия) согласно рекомендациям производителя программного обеспечения.

Производили подсчет позитивно и негативно окрашенных клеток в трех полях зрения и рассчитывали процент положительных клеток (LI). Расчет производился не менее чем на 500 клетках. Экспрессию рецепторов к эстрогенам и прогестерону производили как в железистых клетках, так и в прилежащей строме, все остальные параметры – только в железистых клетках [42–44; 421; 422].

Иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ) выполняли в Центральной цитологической лаборатории Коммунально-клинического лечебно-профилактического учреждения «Донецкий республиканский противоопухолевый центр» (в настоящее время – «Республиканский онкологический центр имени профессора Бондаря Г.В.»). Иммуноцитохимическое исследование выполняли методом иммуноферментного анализа (ИФА) по следующей методике: путем центрифугирования получали осадок из содержимого кист МЖ. Из осадка центрифугата готовили цитологические препараты для ИЦХ окрашивания на специальных стеклах с адгезивом (Superfrost plus, DAKO). После фиксации и промывки проводилась инкубация с первичными антителами к рецепторам эстрогенов (ER), прогестерона (PR), андрогенов (AR), индексу пролиферативной активности клеток (Ki-67), мутантного гена – супрессора опухолевого роста (p53). При микроскопии стекол и выявлении ER, PR, AR, p53 и Ki-67 учитывали исключительно ядерное окрашивание.

Степень выраженности цитологической иммуноферментной реакции при определении всех гормональных рецепторов, Ki-67, p53 классифицировали на группы в соответствии со стандартной методикой [420; 421]. Так, при определении рецепторов при окрашивании менее 1 % ядер – реакция негативная, от 1 до 30 % окрашенных ядер – слабо позитивная, 31–60 % – умеренно позитивная, 61–100 % – выраженно позитивная. При определении Ki-67 окрашивание ≤ 14 % – низкая пролиферативная активность, ≥ 15 % – высокая пролиферативная активность. При определении p53 окрашивание ≤ 10 % клеток – реакция негативная, > 10 % – позитивная.

Следует отметить, что в доступной литературе практически отсутствуют данные ИЦХ исследований для доброкачественных процессов в МЖ, поэтому нами были использованы стандартные для РМЖ критерии.

Факторы роста определяли при помощи иммуноферментного анализатора «ELISA» на спектрофотометре «Ридер PR 2100» (Sanofi Diagnostics Pasteur, Франция) с использованием реактивов фирмы «ДАКО». Исследовали инсулиноподобные факторы роста первого и второго типа (ИПФР-1, ИПФР-2), трансформирующие факторы роста β первого и второго типа (ТФР- β 1, ТФР- β 2). Для ИПФР-1 референтные значения нормы, в соответствии с инструкцией, составили 40–280 нг/мл. Для ТФР- β 1 референтные значения нормы, в соответствии с инструкцией, составили 20360–70940 пг/мл, пределы границ нормальных показателей остальных факторов роста не определены [151; 156; 158].

Определение концентрации йода в моче выполняли церий-арсенитовым методом с использованием микропланшетного фотометра «Anthos 2020», в диапазоне концентраций 20–400 мкг/л. Относительная погрешность измерения 5–13 %. Нормальный уровень йодурии отмечали в диапазоне 100–300 мкг/л. При йодурии ниже 100 мкг/л диагностировали йододефицит [425; 426].

Степень йодного дефицита определяли следующим образом:

- Норма: 100–300 мкг/л;
- Легкая степень (умеренный йоддефицит): 99–50 мкг/л;

- Средняя степень (выраженный йоддефицит): 49–20 мкг/л;
- Тяжелая степень йоддефицита: ниже 20 мкг/л.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли на персональном компьютере методами вариационной статистики, ранговой корреляции с использованием стандартного пакета прикладных программ JMP, табличного редактора Excel и платформы баз данных Access для Windows. Каждую пациентку обследовали в среднем по 67 показателям. Часть параметров имела количественное выражение (данные лабораторных исследований и другие числовые характеристики), часть – качественное (ряд клинических признаков), часть – ранжированное (степень выраженности).

Аналитическую статистику проводили выборочным методом для оценки параметров интегральной совокупности по данным выборки, а также методами корреляционного и дисперсионного анализа.

При статистической обработке рассчитывали среднее, минимальное и максимальное значение в группе, размер колебаний среднеквадратических отклонений, стандартную ошибку и коэффициент вариации. Для оценки достоверности полученных результатов и разницы при сравнении средних величин использовали коэффициент «t» Стьюдента–Фишера. Достоверность разницы параметров в выборках указывала, что основной вывод исследования про расхождение параметров сравниваемых групп может быть обобщен и перенесен на соответствующие генеральные совокупности. Все количественные показатели были протестированы на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилки и построением гистограмм. Количественные результаты приведены в тексте в виде средних математических значений и их стандартной ошибки.

Кроме того, при анализе клинико-anamnestических данных методом наименьших квадратов проводили парный линейный логистический регрессионный анализ. Уравнение регрессии дополняли показателем силы связи – линейным коэффициентом корреляции. Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывали квадрат линейного коэффициента корреляции

(коэффициент детерминации), статистический смысл которого состоит в демонстрации того, какая доля зависимой переменной объясняется построенной функцией регрессии. Для расчета качества модели из относительных отклонений по каждому наблюдению определяли среднюю ошибку аппроксимации [427–429].

2.3. Методы профилактики и лечения дисгормональных заболеваний молочных желез у пациенток репродуктивного возраста

Для достижения поставленной цели – создания комплексной системы оказания медицинской помощи женщинам с неопухолевыми заболеваниями молочных желез и нарушениями репродуктивного здоровья на основании выявленных патогенетических механизмов для снижения частоты данных нарушений и риска их развития – нами была разработана клинко-патогенетически обоснованная система организационных, диагностических, лечебно-профилактических мероприятий и конкретных алгоритмов, в основу которых положены принципы дифференцированной тактики в зависимости от нозологической формы ДЗМЖ в сочетании с индивидуальным подходом с учетом патогенетического варианта, ряда клинических и лабораторных показателей, на основе тесного взаимодействия акушерско-гинекологической и онкологической служб.

Всем женщинам проводится скрининговое обследование МЖ по протоколу. При необходимости (при подозрении на опухоль), в соответствии с алгоритмом, пациентка направляется к онкологу для уточняющей диагностики с целью своевременной диагностики и лечения в специализированном противоопухолевом учреждении.

Обследование и диспансерное наблюдение пациенток с неопухолевыми заболеваниями МЖ осуществляется акушером-гинекологом или акушером-гинекологом совместно с онкологом, в зависимости от нозологического варианта.

Основные принципы, положенные в основу разработанной нами системы мероприятий, 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 проводит врач акушер-гинеколог, прошедший дополнительное обучение (профессиональная переподготовка или тематическое усовершенствование) по маммологии (онкологии), гинекологической эндокринологии и ультразвуковой диагностике. В таких учреждениях необходимо обеспечить возможность выполнения ультразвукового исследования молочных желез и щитовидной железы, цитологического исследования, 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» в программы обучения врачей-интернов, ординаторов по специальности «Акушерство и гинекология», циклов повышения квалификации, стажировки и профессиональной переподготовки для врачей акушеров-гинекологов.

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, учитывая, что, как продемонстрировано в нашем исследовании, отсутствие жалоб не эквивалентно отсутствию патологического процесса. 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 онкологом, как уже описано ранее. Диспансерное наблюдение пациенток с мастодинией, галактореей и диффузной дисплазией осуществляется акушером-гинекологом с привлечением смежных специалистов по индивидуальным показаниям. ДН пациенток с диффузной дисплазией, имеющих высокий риск РМЖ по совокупности факторов индивидуального и семейного анамнеза, а также пациенток с кистозно-пролиферативной формой ДМЖ осуществляется совместно акушером-гинекологом и онкологом.

Оказание лечебно-профилактической помощи пациенткам с ДЗМЖ осуществляется в несколько этапов.

I этап. После обследования молочных желез в соответствии с действующим протоколом и установления окончательного диагноза проводится дополнительное обследование в зависимости от нозологической формы ДЗМЖ. Тщательный сбор индивидуального и семейного анамнеза, оценка факторов риска, стандартное гинекологическое обследование, дополненное детальной оценкой МФ, УЗИ органов малого таза и оценкой микробиоценоза влагалища, а также кольпоскопией по показаниям, выполняется при всех нозологических вариантах ДЗМЖ. Также всем пациенткам выполняется УЗИ ЩЖ и определение ТТГ в качестве скрининга. Гормональное обследование, выполняемое при всех формах ДЗМЖ, включает определение уровня ПРЛ, Э, Пг, ЭПК в ЛФ цикла и расчет соотношения Пг на 20–22 и 5–7 д. м. ц. с целью своевременной диагностики НЛФ и ОГЭ. Пациенткам с дисплазией (как диффузной, так и кистозно-пролиферативной), дополнительно выполняется определение ТФР-β1 и ИПФР-1.

Такой алгоритм обследования позволяет значительно повысить раннюю диагностику ряда ГЗ (эндометриоз, миома матки, полипы и гиперплазия эндометрия), НМЦ, в том числе АМК. Кроме того, оценивается ИМТ, образ жизни

пациентки, вредные привычки (курение), которые также являются факторами риска развития ДЗМЖ и нарушений РЗ.

На основании данных обследования определяется индивидуальный патогенетический вариант ДЗМЖ и составляется план лечения гормональных нарушений на фоне лечения выявленных нарушений репродуктивного здоровья (в соответствии с действующим протоколом согласно нозологии) и сопутствующей соматической патологии (консультации смежных специалистов – проводятся по индивидуальным показаниям).

Медикаментозная терапия назначается в зависимости от выявленных гормональных нарушений и нозологического варианта.

В качестве немедикаментозной профилактики рекомендуется отказ от курения и модификация образа жизни: постепенное повышение двигательной активности при малоподвижном образе жизни (прогулки, лечебная физкультура, танцы, подвижные игры, плавание), рациональное питание, снижение ИМТ.

Мастодиния и галакторея в случае выявления сопутствующих нарушений со стороны ЩЖ расцениваются как вторичные, в связи с чем в первые 3 месяца медикаментозная терапия галактореи и мастодинии не назначается, так как лечение, рекомендованное эндокринологом, в большинстве случаев обеспечивает не только устранение симптоматики со стороны МЖ, но и нормализацию МЦ и гормональных показателей. При выраженной мастодинии, нарушающей качество жизни пациенток, возможно назначение симптоматической терапии.

II этап. Оценка эффективности выбранной тактики лечения 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: наличие и выраженность боли / болезненного нагрубания МЖ, баллы по шкале ВАШ, продолжительность в днях; другие жалобы;

- отсутствие или уменьшение клинических проявлений (пальпаторные данные, выделения из сосков);
- исчезновение или уменьшение ультразвуковых признаков (при дисплазии);
- 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, которые также определяются в разработанных алгоритмах в соответствии с нозологической формой ДЗМЖ. В разработанных алгоритмах также определены показания к консультации онколога для пациенток с дисплазией МЖ с целью решения вопроса о своевременном оперативном лечении в случае неэффективности консервативной тактики.

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

К основным факторам риска развития ДЗМЖ, согласно полученных в нашем исследовании данных, относятся

- раннее (до 12 лет) менархе;
- становление менструального цикла более чем в течение года;
- репродуктивные потери в анамнезе;
- нарушения лактации в анамнезе;
- НМЦ, дисменорея и другие гинекологические заболевания;
- заболевания ЩЖ;
- курение;

– малоподвижный образ жизни, повышение 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 и эктопической беременности, 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.

В соответствии с этим алгоритмом, после непосредственного оказания помощи в связи с эктопической беременностью или самопроизвольным абортом проводится дополнительный сбор анамнеза в отношении заболеваний МЖ, ЩЖ, гиперпролактинемии, НМЦ, а также клиническое обследование МЖ.

При отсутствииотягощающих данных анамнеза и признаков ДЗМЖ назначается минимальная профилактическая терапия, при наличии – в соответствии с алгоритмом предпринимаются дополнительные лечебно-профилактические меры (консультация эндокринолога, назначение дофаминергических препаратов). При необходимости на любом этапе пациентки направляются на консультацию к психологу.

Контрольные визиты, предусматривающие повторное обследование, включая гинекологическое, обследование МЖ, определение уровня ПРЛ, рекомендованы через 2 и 6 месяцев.

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.

ГЛАВА 3

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОК С НЕОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

На I этапе с целью изучения нозологической структуры заболеваний молочных желез среди обратившихся в ДРЦОМД женщин и частоты сочетания ДЗМЖ с различными нарушениями репродуктивного здоровья выполнен ретроспективный анализ медицинской документации обследованных в маммологическом отделении ДРЦОМД в период с января 2007 г. по декабрь 2009 г. 4087 небеременных женщин репродуктивного возраста. Из них гинекологические пациентки ДРЦОМД составили 80,0 % (3270 человек), обратились для профилактического обследования 817 (20,0 %) (Рисунок 3.1).

Все вышеуказанные пациентки прошли стандартное гинекологическое и маммологическое обследование согласно протоколам.

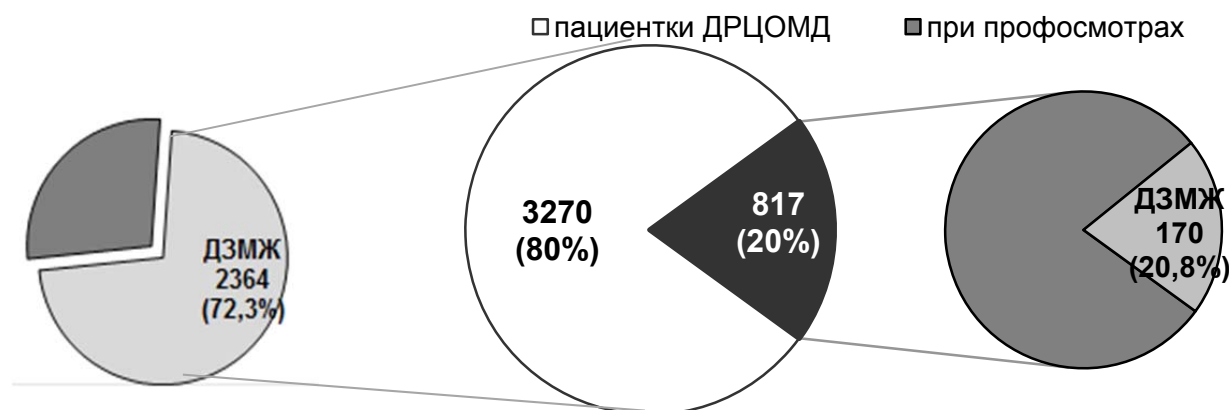


Рисунок 3.1 – Доля ДЗМЖ среди обратившихся для профилактического обследования и гинекологических пациенток ДРЦОМД

У 17 (0,42 %) женщин репродуктивного возраста выявлен РМЖ, у 45 (1,10 %) – доброкачественные опухоли, в 19 случаях (0,46 %) – другие заболевания МЖ (Рисунок 3.2). Дисгормональные заболевания молочных желез были выявлены у 2534 человек (62,00 %), при этом, у 2364 гинекологических

пациенток (72,29 % случаев), и у 170 – из числа обратившихся с целью профилактического осмотра (20,81 %) (Рисунок 3.1).

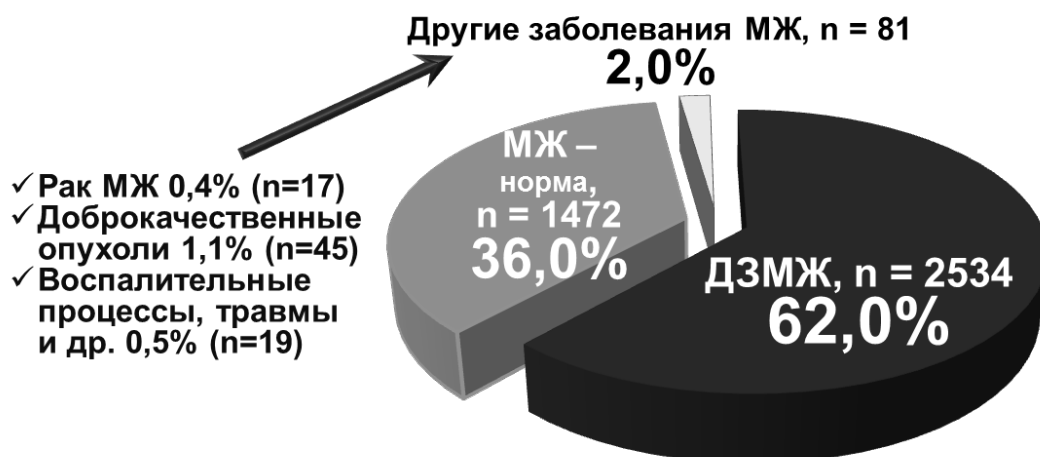


Рисунок 3.2 – Структура заболеваний молочных желез среди пациенток репродуктивного возраста, обследованных в маммологическом отделении ДРЦОМД за три года

На основании этих данных мы пришли к выводу, что у женщин репродуктивного возраста, обратившихся в ДРЦОМД для лечения и профилактического обследования, ДЗМЖ составляют наибольший удельный вес среди всех заболеваний молочных желез. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований в отношении пациенток репродуктивного возраста.

Структура нозологических форм ДЗМЖ выглядела следующим образом: наибольшая распространенность оказалась характерной для диффузной дисплазии МЖ: доля пациенток с этим диагнозом составила 74,39 % (1885 человек). Диагноз «кистозная мастопатия с эпителиальной пролиферацией» – 6,99 % (177 женщин), галакторея – 8,52 % (216 женщин), мастодиния – 10,10 % (256 женщин) (Рисунок 3.3).

Соответственно, по нозологическому признаку были выделены группы: мастодиния – М (n = 256), галакторея – Г (n = 216), диффузная дисплазия – Д (n = 1885), кистозная дисплазия с эпителиальной пролиферацией – К (n = 177).

Пациентки группы Д по клинко-морфологической форме ДМЖ распределились следующим образом: кистозная форма – 18,30 % (345

пациенток), железистая ДМЖ – 16,71 % (315 пациенток); фиброзная – 6,00 % (113 пациенток), смешанная – 58,99 % (1112 пациенток) (Рисунок 3.4).

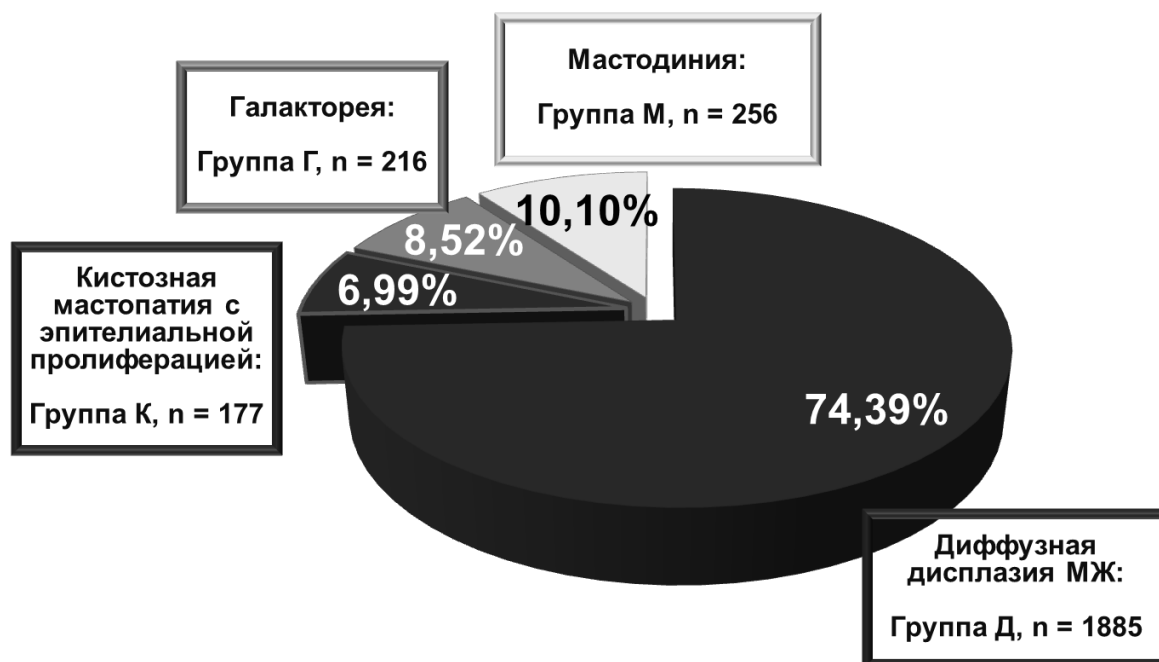


Рисунок 3.3 – Структура нозологических форм ДЗМЖ

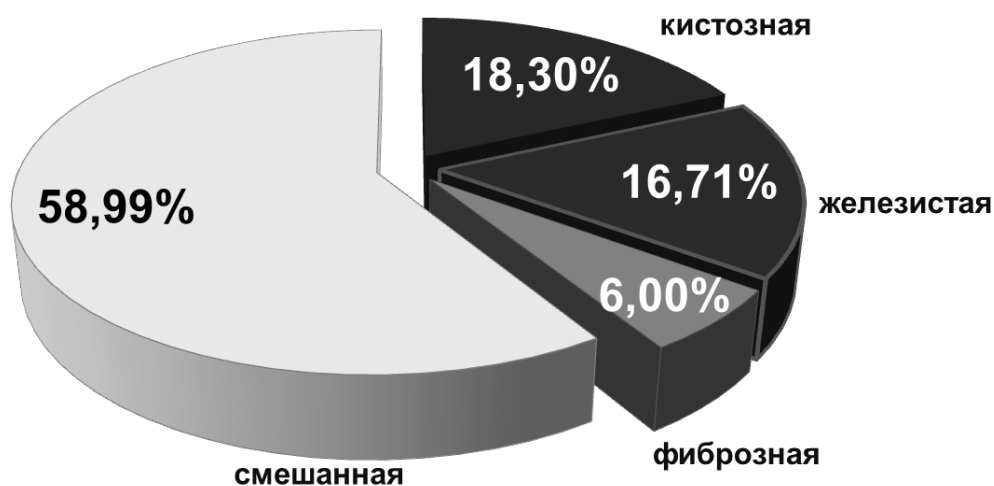


Рисунок 3.4 – Распределение женщин с диффузной дисплазией молочных желез по клинико-морфологическим формам заболевания

Таким образом, смешанная форма дисплазии, которая, согласно определению ВОЗ, характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений в различных тканях МЖ, составляет более половины от всех ДМЖ. Изолированная кистозная форма, основным морфологическим

проявлением которой является формирование кист, имела место примерно в каждом пятом случае.

Еще меньшей была доля изолированной железистой формы, характеризующейся преобладанием гиперплазии железистой ткани, и наименьшей была доля изолированной фиброзной формы, так называемого «фибросклероза» по терминологии МКБ 10.

По возрасту женщины с ДЗМЖ распределились следующим образом: 18–24 года (ранний репродуктивный возраст) – 299 (11,80 %) пациенток, 25–34 года (активный репродуктивный возраст) – 1036 (40,88 %), 35–45 лет (поздний репродуктивный возраст) – 1199 (47,32 %) пациенток (Таблица 3.1). В среднем, возраст обследованных женщин составил $32,8 \pm 0,2$ года.

Таблица 3.1 – Распределение пациенток с ДЗМЖ по возрасту (n, %)

Группа, N	Возраст, лет		
	18–24	25–34	35–45
ДЗМЖ, N = 2534 Из них:	299 (11,80 %)	1036 (40,88 %)	1199 (47,32 %)
Д, N = 1885	217 (11,51 %)	774 (41,06 %)	894 (47,43 %)
М, N = 256	32 (12,50 %)	109 (42,58 %)	115 (44,92 %)
Г, N=216	29 (13,43 %)	82 (37,96 %)	105 (48,61 %)
К, N = 177	21 (11,86 %)	71 (40,11 %)	85 (48,02 %)
Примечание – Достоверных различий между группами не выявлено, $p > 0,05$			

Достоверных отличий между группами по данным показателям не выявлено. Как видно из таблицы, наибольший удельный вес во всех группах составили пациентки позднего репродуктивного возраста, наименьшей была доля женщин раннего репродуктивного возраста (18–24 года).

Социальное положение женщин с ДЗМЖ отражено в Таблице 3.2.

Во всех группах большинство (около половины пациенток) составили служащие и другие категории, связанные с интеллектуальным трудом. На втором

месте – домохозяйки. Данная социальная категория оказалась существенной во всех группах – более четверти пациенток. Меньший удельный вес составили женщины рабочих профессий, наименьший – учащиеся. Эти данные также принципиальных отличий между группами не имели.

Таблица 3.2 – Социальное положение пациенток с ДЗМЖ (n, %)

Группа, N	Домохозяйки	Учащиеся	Рабочие	Служащие и др.
ДЗМЖ, N=2534 Из них:	676 (26,68 %)	208 (8,21 %)	380 (15,00 %)	1270 (50,11 %)
Д, N = 1885	505 (26,79 %)	152 (8,06 %)	290 (15,38 %)	938 (49,77 %)
К, N = 256	68 (26,56 %)	30 (11,72 %)	43 (16,80 %)	115 (44,92 %)
М, N = 216	58 (26,85 %)	15 (6,94 %)	30 (13,89 %)	113 (52,32 %)
Г, N = 177	45 (25,42 %)	11 (6,21 %)	17 (9,60 %)	104 (58,77 %)
Примечание – Достоверных различий между группами не выявлено, $p > 0,05$				

Безусловно, такие характеристики, как семейное положение и реализация репродуктивной функции, находятся в тесной взаимосвязи. Поэтому семейное положение пациенток с различными нозологическими вариантами ДЗМЖ также было нами детально проанализировано (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Семейное положение обследованных женщин (n, %)

Группа, N	Семейное положение			
	Замужние	Незамужние	Разведенные	Вдовы
ДЗМЖ, N=2534 Из них:	1608 (63,46 %)	547 (21,58 %)	353 (13,93 %)	26 (1,03 %)
Д, N = 1885	1206 (63,97 %)	409 (21,70 %)	251 (13,32 %)	19 (1,01 %)
М, N = 256	160 (62,50 %)	61 (23,83 %)	33 (12,89 %)	2 (0,78 %)
Г, N = 216	135 (62,50 %)	41 (18,98 %)	37 (17,13 %)	3 (1,39 %)
К, N = 177	107 (60,45 %)	36 (20,34 %)	32 (18,08 %)	2 (1,13 %)
Примечание – Достоверных различий между группами не выявлено, $p > 0,05$				

Из представленных данных видно, что подавляющее большинство женщин состояли в браке (включая тех, кто отметил, что находится в постоянных отношениях в так называемом «гражданском браке»).

Примерно каждая 4–5-я женщина была не замужем. Доля разведенных оказалась максимальной в группах К и Г, однако, эти различия не имели статистической достоверности.

Анализ особенностей соматического анамнеза (данные представлены в Таблице 3.4) показал, что на первом месте в группах К и Д были аутоиммунные и аллергические заболевания, причем максимально – в группе К (28,25 %).

Таблица 3.4 – Соматический анамнез женщин репродуктивного возраста с ДЗМЖ (n, %)

Показатель \ Группа, N	ДЗМЖ, N=2534	Д, N = 1885	М, N = 256	Г, N = 216	К, N = 177
Заболевания ССС	89 (3,51 %)	65 (3,45 %)	9 (3,52 %)	7 (3,24 %)	8 (4,52 %)
Заболевания ЖКТ	387 (15,27 %)	270 (14,32 %)	50 (19,53 %)	30 (13,89 %)	37 (20,90 %)
Заболевания органов дыхания	141 (5,56 %)	105 (5,57 %)	15 (5,86 %)	8 (3,70 %)	13 (7,34 %)
Заболевания мочевыделительной системы	45 (1,78 %)	34 (1,80 %)	5 (1,95 %)	3 (1,39 %)	3 (1,69 %)
Заболевания нервной системы и опорно-двигательного аппарата	112 (4,42 %)	82 (4,35 %)	13 (5,08 %)	6 (2,78 %)	11 (6,21 %)
Аутоиммунные и аллергические заболевания	391 (15,43 %)	274 (14,54 %)	39 (15,23 %)	28 (12,96 %)	50 (28,25 %)*
Эндокринные заболевания, в т.ч.:	198 (7,81 %)	138 (7,32 %)	15 (5,86 %)	7 (3,24 %)	38 (21,47 %)*
Заболевания ЩЖ	165 (6,51 %)	116 (6,15 %)	10 (3,91 %)	6 (2,78 %)	33 (18,64 %)*
Примечание – * - Различия между группами К и Г достоверны ($p < 0,05$)					

На втором месте в группе К – эндокринные заболевания, и доля таких женщин в группе К лидирует (21,47 %) в сравнении с другими нозологическими вариантами ДЗМЖ. В основном это были заболевания ЩЖ (18,64 %). Следует отметить, что заболевания ЩЖ составили основной удельный вес эндокринных заболеваний при всех нозологических вариантах ДЗМЖ, однако, в целом, по данным, полученным при анализе медицинской документации, их доля была достаточно невелика: от 2,78 % при галакторее до 18,64 % при кистозно-пролиферативной форме дисплазии МЖ.

На третьем месте в группе К заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (20,90 %), в то время как в группах М и Г заболевания ЖКТ на первом месте, а в группе Д первое место разделили заболевания ЖКТ и аутоиммунные и аллергические заболевания. Доля остальной сопутствующей соматической патологии (заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), органов дыхания, мочевыделительной системы, нервной системы и опорно-двигательного аппарата) была примерно равной в группах и невелика.

Таким образом, анализ данных соматического анамнеза продемонстрировал значимость аутоиммунных и аллергических заболеваний, эндокринных и заболеваний ЖКТ в группах пациенток с различными нозологическими вариантами ДЗМЖ.

В дальнейшем с целью изучения частоты сочетания ДЗМЖ с нарушениями репродуктивного здоровья и уточнения возможных причин и факторов риска развития ДЗМЖ нами были детально изучены особенности лактационного и репродуктивного анамнеза, структура гинекологических заболеваний у этих пациенток. Показатели репродуктивного анамнеза представлены в Таблице 3.5.

Каждая вторая из женщин с ДЗМЖ (в группе Г максимально – 54,17 %) имела в анамнезе одни роды. Примерно треть женщин не рожали, наибольшим этот процент был в группе К (36,16 %), наименьшим – в группе Г (29,17 %).

Средний возраст на момент первых родов составил $24,01 \pm 0,11$ года и был примерно одинаков во всех группах: в группе Д – $24,01 \pm 0,13$, в группе М – $24,09 \pm 0,35$, в группе Г – $24,43 \pm 0,33$, в группе К – $23,18 \pm 0,46$ года.

Искусственные аборты (ИА) в анамнезе имели 38,44 % женщин с ДЗМЖ. Максимальный показатель отмечен у пациенток с дисплазией МЖ. При этом у 17,60 % женщин был один ИА, у каждой пятой (20,84 %) – 2 и больше (Рисунок 3.5). Процент женщин, имевших ИА до первых родов, был наиболее значительным в группе К и составил 8,47 %, т.е. почти каждая 10 пациентка одну или несколько первых беременностей прерывала путем ИА.

Таблица 3.5 – Репродуктивный анамнез женщин изучаемых групп (n, %)

Показатель \ Группа, N	ДЗМЖ, N=2534	Д, N = 1885	М, N =256	Г, N =216	К, N =177
Роды					
0	801 (31,61 %)	595 (31,56 %)	79 (30,86 %)	63 (29,17 %)	64 (36,16 %)
1	1307 (51,58 %)	980 (51,99 %)	127 (49,61 %)	117 (54,17 %)	83 (46,89 %)
2 и больше	426 (16,81 %)	310 (16,45 %)	50 (19,53 %)	36 (16,66 %)	30 (16,95 %)
Преждевременные роды	41 (1,62 %)	31 (1,64 %)	1 (0,39 %)	5 (2,31 %)	4 (2,26 %)
Перинатальные потери	28 (1,10 %)	22 (1,17 %)	5 (1,95 %)	1 (0,46 %)	0 (0,00 %)
Беременности, не закончившиеся родами					
Искусственные аборты	974 (38,44 %)	733 (38,89 %)	92 (35,94 %)	79 (36,57 %)	70 (39,55 %)
Эктопическая беременность	111 (4,38 %)	83 (4,40 %)	9 (3,52 %)	12 (5,56 %)	7 (3,95 %)
Спонтанный аборт в I триместре, в т.ч.:	512 (20,21 %)	384 (20,37 %)	51 (19,92 %)	41 (18,98 %)	36 (20,34 %)
– Выкидыш в I триместре	272 (10,73 %)	201 (10,66 %)	24 (9,38 %)	24 (11,11 %)	23 (12,99 %)
– Неразвивающаяся беременность в I триместре	248 (9,79 %)	189 (10,03 %)	27 (10,55 %)	19 (8,80 %)	13 (7,34 %)
Спонтанный аборт во II триместре	6 (0,24 %)	6 (0,32 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
ИА до первых родов	95 (3,75 %)	60 (3,18 %)	11 (4,30 %)	9 (4,17 %)	15 (8,47 %)
Спонтанный аборт до первых родов	262 (10,34 %)	192 (10,19 %)	29 (11,33 %)	25 (11,57 %)	16 (9,04 %)
Примечание – Достоверных различий между группами не выявлено, $p > 0,05$					

Анализ репродуктивных потерь выявил, что спонтанный аборт (СА) в I триместре встречался в анамнезе практически у каждой пятой женщины с ДЗМЖ. Примерно половина СА – выкидыши до 12 недель, вторая половина – неразвивающаяся беременность. Причем, каждая 10-я пациентка имела в анамнезе потерю желанной беременности в первом триместре до рождения первого ребенка, т.е. до окончательной дифференцировки ткани МЖ. От 3,52 % до 5,56 % пациенток имели в анамнезе эктопическую беременность. Доля преждевременных родов, перинатальных потерь и позднего СА в анамнезе пациенток с ДЗМЖ всех групп была незначительной и не превышала суммарно 3,0 %.

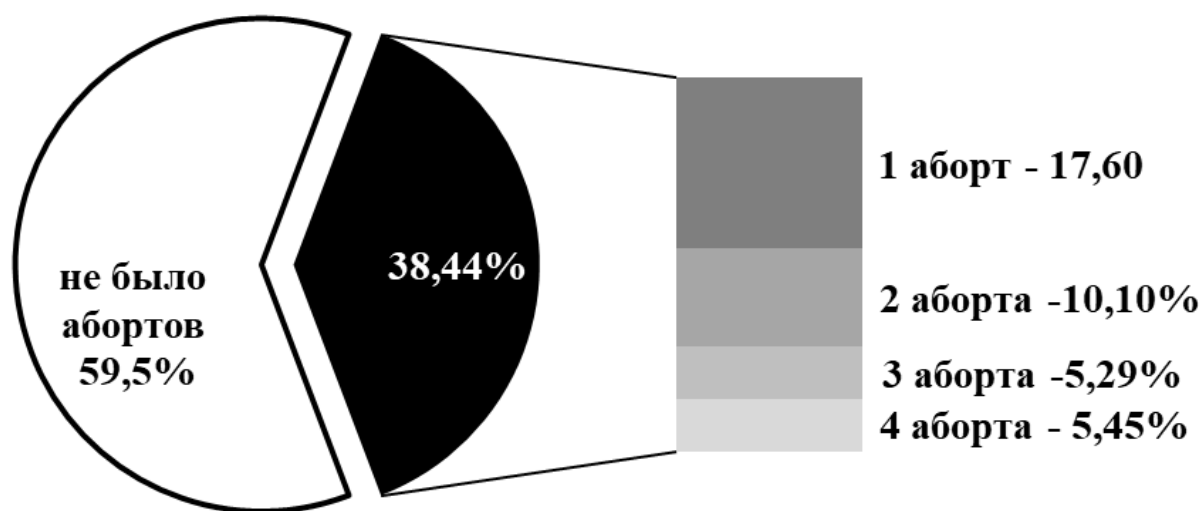


Рисунок 3.5 – Искусственное прерывание беременности в анамнезе женщин с ДЗМЖ

Мы считаем чрезвычайно важным тот факт, что более чем у половины женщин, имевших СА, он произошел до первых родов (Таблица 3.5). Причем, привычное невынашивание беременности (2 и более последовательных СА) имело место только у 114 пациенток (4,49 %), тогда как один СА в первом триместре в анамнезе имели 398 женщин (15,72 %). Структура по количеству СА представлена на Рисунке 3.6.

В то же время, большинство исследований посвящено реабилитации пациенток именно с привычным невынашиванием, в то время как однократная потеря желанной беременности расценивается современной медициной как

незначительный факт, требующий только оказания непосредственной помощи пациентке.

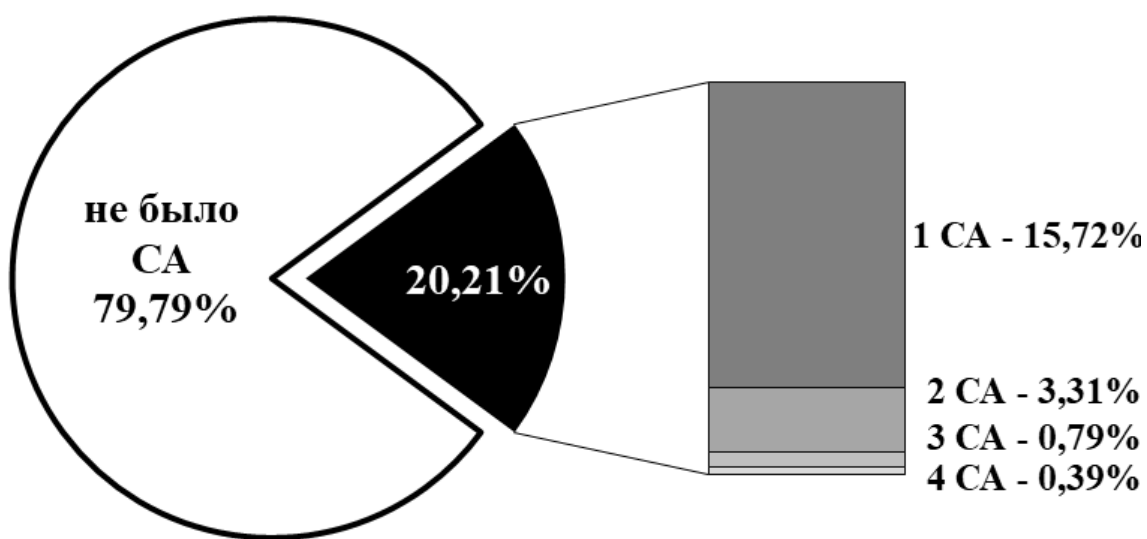


Рисунок 3.6 – Спонтанный аборт в анамнезе женщин с ДЗМЖ

Статистика зарегистрированных осложнений после искусственного или спонтанного аборта представлена в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Осложнения после искусственного и спонтанного аборта у пациенток с ДЗМЖ (n, %)

Виды осложнений	Группа, N	ИА	СА
		N = 974	N = 512
Кровотечение		12 (1,23 %)	10 (1,95 %)
Эндометрит		52 (5,34 %)	25 (4,88 %)
Гематометра, повторное выскабливание полости матки		6 (0,62 %)	2 (0,39 %)
Перфорация матки		6 (0,62 %)	4 (0,78 %)
Обострение хронического аднексита в послеабортном периоде		18 (1,85 %)	8 (1,56 %)
Стойкое нарушение менструальной функции в послеабортном периоде		56 (5,75 %)	28 (5,47 %)

Общее число осложнений после ИА было 150 (15,40 %) среди пациенток с ДЗМЖ (у 150 человек). После СА этот показатель был приблизительно таким же и составил 15,04 % (у 77 пациенток). Наиболее частым осложнением как после ИА, так и после СА, оказалось НМЦ, на втором месте – эндометрит.

Выполненный нами детальный анализ лактационного анамнеза продемонстрировал чрезвычайно высокую значимость нарушений физиологии этого процесса в развитии всех нозологических вариантов ЗМЖ (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Лактационный анамнез пациенток с ДЗМЖ (n, %)

Показатель \ Группа, N	ДЗМЖ, N = 1733	Д, N = 1290	М, N = 177	Г, N = 153	К, N = 113
Нарушения лактации					
– Все	391 (22,56 %)	295 (22,87 %)	36 (20,34 %)	39 (25,49 %)	21 (18,58 %)
– Мастит	20 (1,15 %)	16 (1,24 %)	2 (1,13 %)	2 (1,31 %)	0 (0,00 %)
– Лактостаз	136 (7,85 %)	100 (7,75 %)	12 (6,78 %)	20 (13,07 %)	4 (3,54 %)
– Гипогалактия	107 (6,17 %)	84 (6,51 %)	9 (5,08 %)	9 (5,88 %)	5 (4,42 %)
– Агалактия	48 (2,77 %)	38 (2,95 %)	4 (2,26 %)	4 (2,61 %)	2 (1,77 %)
– Предупреждение лактации	115 (6,64 %)	83 (6,43 %)	14 (7,91 %)	8 (5,23 %)	10 (8,85 %)
Общая продолжительность лактации до 3 месяцев	591 (34,10 %)	435 (33,72 %)	62 (35,03 %)	54 (35,29 %)	40 (35,40 %)
Общая продолжительность лактации от 3 до 6 месяцев	368 (21,23 %)	278 (21,55 %)	22 (12,43 %)	32 (20,92 %)	36 (31,86 %)
Общая продолжительность лактации больше 6 месяцев	772 (44,55 %)	575 (44,57 %)	93 (52,54 %)	67 (43,79 %)	37 (32,74 %)
Примечание – Достоверных различий между группами не выявлено, $p > 0,05$					

Для больных с ДЗМЖ был характерен высокий процент женщин с коротким (до 3 и от 3 до 6 месяцев) периодом грудного вскармливания (ГВ) – 55,33 %, причем наибольшим этот показатель был в группе К (67,26 %). Менее 6 месяцев

кормили грудью 55,49 % пациенток группы Г, 55,27 % – группы Д, 47,46 % – группы М.

Такие нарушения лактации, как ее полное отсутствие в силу различных причин, лактостаз, мастит, гипогалактия, краткий период ГВ (до 3 месяцев), имели место, соответственно, в 57,66 %. Наибольшим процент нарушений лактации суммарно оказался в группе Г – 60,78 %. Полное отсутствие послеродового ГВ в силу различных причин имело место у достаточно большого количества пациенток: агалактия зарегистрирована в анамнезе 2,78 % пациенток с ДЗМЖ (48 женщин), предотвращение лактации – в 6,64 % (115 человек), наибольшим этот показатель был в группе К - 8,85 %. Обращает на себя внимание тот факт, что в анамнезе пациенток группы Г оказался очень высоким процент лактостаза – 13,07 %, в остальных группах данный показатель был в два и более раз ниже.

Многочисленные исследования подтверждают значение отдельных ГЗ как фактора риска развития заболеваний МЖ [7; 20]. Однако эти исследования носят разрозненный характер и касаются в основном лишь некоторых ГЗ: лейомиомы матки, эндометриоза, ПМС [6; 18; 21; 22; 30; 37]. Мы провели всесторонний анализ результатов обследования пациенток в изучаемых группах с целью формирования комплексного представления о структуре нарушений РЗ у пациенток с ДЗМЖ. Данные представлены в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Гинекологические заболевания у пациенток с ДЗМЖ (n, %)

Группа, N Заболевания	ДЗМЖ, N = 2534	Д, N = 1885	М, N = 256	Г, N = 216	К, N = 177
Воспалительные заболевания органов малого таза	824 (32,52 %)	629 (33,37 %)	80 (31,25 %)	50 (23,15 %)	65 (36,72 %)
Кольпит, бак. вагиноз	118 (4,66 %)	91 (4,83 %)	10 (3,91 %)	9 (4,17 %)	8 (4,52 %)
НМЦ	768 (30,31 %)	579 (30,72 %)	73 (28,52 %)	60 (27,78 %)	56 (31,64 %)

Продолжение Таблицы 3.8

Группа, N Заболевания	ДЗМЖ, N = 2534	Д, N = 1885	М, N = 256	Г, N = 216	К, N = 177
Дисменорея	272 (10,73 %)	195 (10,34 %)	59 (23,05 %)	12 (5,56 %)*	6 (3,39 %)
Лейомиома матки	217 (8,56 %)	172 (9,12 %)	17 (6,64 %)	9 (3,14 %)**	19 (10,73 %)
Эндометриоз	163 (6,43 %)	126 (6,68 %)	16 (6,25 %)	8 (3,70 %)	13 (7,34 %)
Кисты яичников	67 (2,64 %)	51 (2,71 %)	9 (3,52 %)	4 (1,85 %)	3 (1,69 %)
ГЭ	42 (1,66 %)	29 (1,54 %)	3 (1,17 %)	5 (2,31 %)	5 (2,82 %)
Полипы матки и шейки матки	101 (3,99 %)	78 (4,14 %)	11 (4,30 %)	7 (3,24 %)	5 (2,82 %)
ПМС	80 (3,16 %)	57 (3,02 %)	17 (6,64 %)	3 (1,39 %)*	3 (1,69 %)
СПКЯ	33 (1,30 %)	23 (1,22 %)	2 (0,78 %)	5 (2,31 %)	3 (1,69 %)
Заболевания шейки матки	394 (15,55 %)	294 (15,60 %)	37 (14,45 %)	35 (16,20 %)	28 (15,82 %)
Наличие нескольких заболеваний	607 (23,95 %)	477 (25,31 %)	64 (25,00 %)	25 (11,57 %)*	41 (23,16 %)
Бесплодие	244 (9,63 %)	174 (9,23 %)	25 (9,77 %)	20 (9,26 %)	25 (14,12 %)
Отсутствие гинекологических заболеваний	88 (3,47 %)	63 (3,34 %)	7 (2,73 %)	14 (6,48 %)	4 (2,26 %)
Примечания: 1. * – различия с группой М достоверны ($p < 0,05$); 2. ** – различия с группой Г достоверны ($p < 0,05$).					

Среди пациенток с ДЗМЖ практически нет женщин без ГЗ. Детальный анализ продемонстрировал значимость таких факторов в развитии дисплазии МЖ: воспалительные заболевания матки и придатков и НМЦ у каждой третьей пациентки, заболевания шейки матки у 15,60 %, дисменорея, бесплодие и миома матки у каждой 10-й, эндометриоз, полипы, СПКЯ, наличие нескольких заболеваний у каждой 4-й пациентки. Порядок значимости ГЗ для пациенток с кистозно-пролиферативной формой ДМЖ тот же, но доля пациенток с воспалительными процессами, НМЦ, миомой матки, бесплодием, гиперплазией

эндометрия еще выше, а вот доля пациенток с дисменореей в 3 раза меньше, чем в группе Д. Данные по группе М практически такие же, как и в группе Д, но доля пациенток с дисменореей выше более чем в 2 раза. В группе Г мы видим практически такие же цифры по всем ГЗ, но меньше пациенток с воспалительными процессами и дисменореей. Как видно из Таблицы 3.8, отсутствие ГЗ имело место лишь у 3,47 % пациенток с ДЗМЖ. Наибольшим этот процент оказался в группе Г – 6,48 %. При этом у каждой 4-й женщины имело место наличие нескольких ГЗ одновременно, а в группе Г – только у каждой 10-й.

Удельный вес тех или иных ГЗ в группах представлен графически на Рисунке 3.7. Диаграмма наглядно демонстрирует порядок значимости тех или иных ГЗ при различных нозологических вариантах ДЗМЖ.

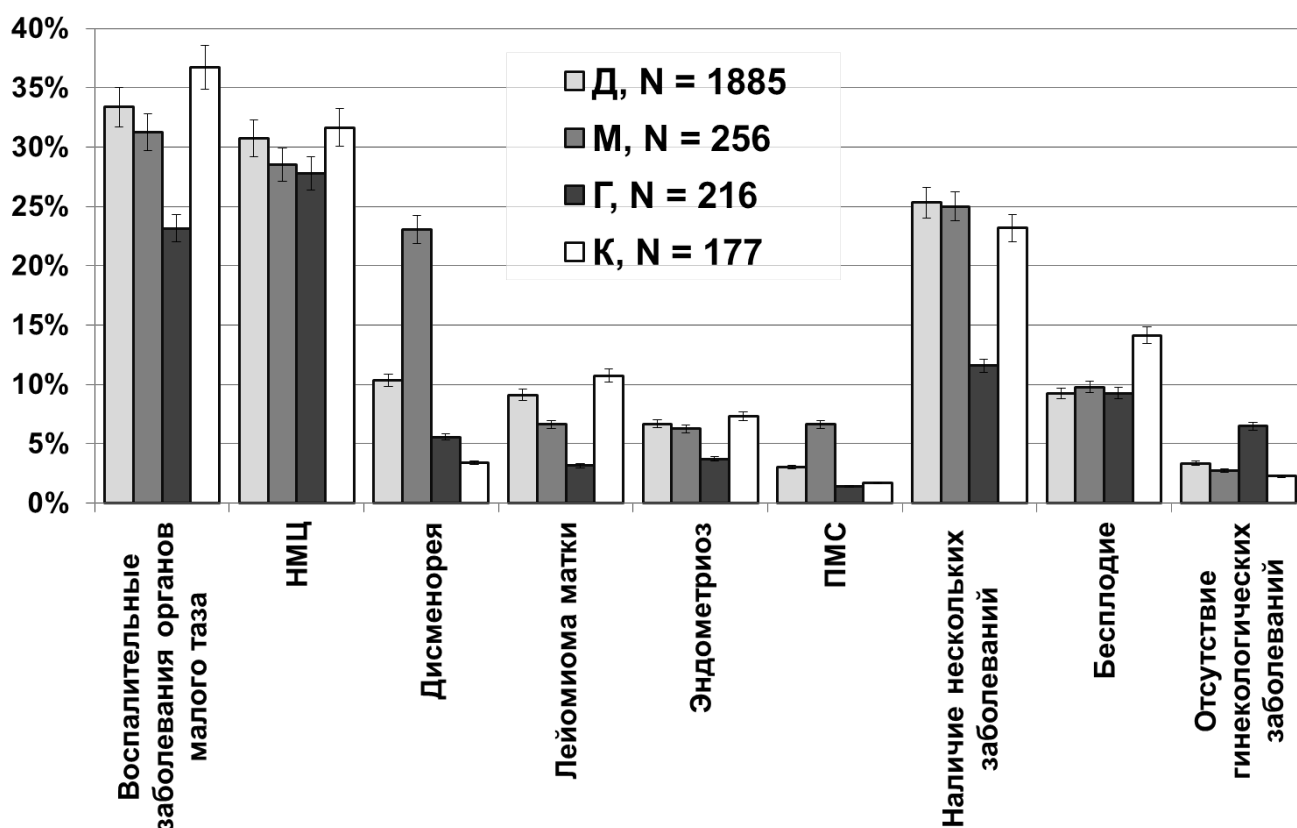


Рисунок 3.7 – Гинекологические заболевания у пациенток с ДЗМЖ

В группах Д, М и К на первом месте были воспалительные процессы органов малого таза. При этом в группах Д и М – у каждой 3-ей пациентки, а в группе К – у 36,72 %. На втором месте среди гинекологических заболеваний в

группах Д, М и К были нарушения менструального цикла: фактически у каждой третьей пациентки. В группе Г, напротив, НМЦ были на первом месте, а воспалительные заболевания органов малого таза – на втором. В дальнейшем отличия между группами еще более существенные. Так, заболевания шейки матки по частоте встречаемости заняли первое место в группе Д (15,60 %) и Г (16,20 %) и К (15,82 %), в то время как в группе М на третьем месте дисменорея – 23,05 %, и только затем заболевания шейки матки (14,45 %). В группе Д дисменорея на четвертом месте, в группе Г – на пятом месте после бесплодия, а в группе К – на восьмом (3,39 %).

Кроме того, обращает на себя внимание большая значимость лейомиомы матки и эндометриоза в группах Д и К (6 и 7; 5 и 6 места соответственно), в то время как в группе М чаще встречался ПМС, чем лейомиома и эндометриоз, а в группе Г доля пациенток с эндометриозом в два раза меньше (3,70 %), а миома матки на 9-ом месте с незначительным показателем 3,14 %. Что же касается ПМС, то в группе Д он оказался на 10-ом месте с незначительным показателем 3,02 %. Наименьший удельный вес ПМС оказался в группе Г (1,39 %, 13-е место), и в группе К – 1,69 %, 12-е место.

Таким образом, в развитии различных нозологических вариантов ДЗМЖ имеют значение разные сопутствующие заболевания женской репродуктивной сферы. В наименьшей степени связь с гинекологическими заболеваниями характерна для галактореи. Общими для всех нозологических вариантов оказалась роль воспалительных заболеваний органов малого таза и НМЦ, с небольшими различиями в процентах между группами.

В группе М более выраженной была роль дисменореи и ПМС, в то время как в других группах значение дисменореи было меньшим, а ПМС – незначительным. В группе же М, напротив, меньший удельный вес составили опухолевые и гиперпролиферативные процессы органов малого таза. Данные заболевания (лейомиома матки, эндометриоз, полипы матки и шейки матки, ГЭ) наибольшее значение имели в группе К.

Помимо анализа гинекологических заболеваний, мы провели детальный анализ становления и характера менструальной функции у пациенток данных групп. Результаты представлены в Таблицах 3.9–3.11.

Как видно из Таблицы 3.9, средний возраст менархе в группах не различался, но раннее менархе было характерно для довольно большого числа пациенток с ДЗМЖ, независимо от нозологического варианта.

Таблица 3.9 – Становление менструальной функции у обследованных пациенток с ДЗМЖ (n, %)

Группа, N Показатель	ДЗМЖ, N = 2534	Д, N = 1885	М, N = 256	Г, N = 216	К, N = 177
Возраст менархе, лет:					
– < 12	432 (17,05 %)	326 (17,29 %)	42 (16,41 %)	33 (15,28 %)	31 (17,51 %)
– 12–15	1967 (77,62 %)	1460 (77,46 %)	201 (78,52 %)	170 (78,7 %)	136 (76,84 %)
– > 15	135 (5,33 %)	99 (5,25 %)	13 (5,08 %)	13 (6,02 %)	10 (5,65 %)
Средний возраст менархе, лет ($M \pm m$)	12,78 $\pm$ 0,03	12,78 $\pm$ 0,04	12,82 $\pm$ 0,11	12,74 $\pm$ 0,11	12,86 $\pm$ 0,13
Длительность становления регулярного менструального цикла:					
– сразу	1079 (42,58 %)	797 (42,28 %)	101 (39,46 %)	95 (43,99 %)	86 (48,59 %)
– до 1 года	856 (33,78 %)	648 (34,38 %)	86 (33,59 %)	79 (36,57 %)	43 (24,29 %)
– больше 1 года	324 (12,79 %)	227 (12,04 %)	46 (17,97 %)	24 (11,11 %)*	27 (15,26 %)
– не установился	275 (10,85 %)	213 (11,3 %)	23 (8,98 %)	18 (8,33 %)	21 (11,86 %)
Примечание – * – различия между группами Г и М достоверны ($p < 0,05$)					

Примерно у каждой 4-5-й пациентки регулярный МЦ либо установился позднее чем через год после менархе, либо не установился вовсе (Таблица 3.10).

В целом, подавляющее большинство пациенток во всех группах отметили регулярный МЦ. Средняя продолжительность МЦ пациенток с ДЗМЖ составила

29,13 ± 0,08 дней, минимальная – 20 дней, максимальная – 2 месяца. Средняя длительность менструального кровотечения составила 6,09 ± 0,03 дней. Однако, учитывая высокую неоднородность нарушений МФ, мы провели более детальный анализ, который показал ряд дополнительных отклонений от нормы у значительной части пациенток с ДЗМЖ (Таблица 3.10). Так, у 8,48 % пациенток с ДЗМЖ длительность менструального кровотечения превышала 8 дней, и доля таких женщин примерно одинакова во всех группах.

Таблица 3.10 – Характеристика менструальной функции (n, %)

Группа, N	ДЗМЖ, N = 2534	Д, N = 1885	М, N = 256	Г, N = 216	К, N = 177
Показатель					
Регулярные менструации	2283 (90,09 %)	1689 (89,6 %)	236 (92,19 %)	199 (92,13 %)	159 (89,83 %)
Продолжительность менструального кровотечения, дни					
– < 4,5	188 (7,42 %)	141 (7,48 %)	18 (7,03 %)	16 (7,41 %)	13 (7,34 %)
– 4,5–8	2131 (84,10 %)	1575 (83,55 %)	222 (86,72 %)	182 (84,26 %)	152 (85,88 %)
– > 8	215 (8,48 %)	169 (8,97 %)	16 (6,25 %)	18 (8,33 %)	12 (6,78 %)
Продолжительность менструального цикла, дни					
– < 24	129 (5,09 %)	99 (5,25 %)	14 (5,47 %)	8 (3,7 %)	8 (4,52 %)
– 24–38	2310 (91,16 %)	1717 (91,09 %)	231 (90,23 %)	199 (92,13 %)	163 (92,09 %)
– > 38	95 (3,75 %)	69 (3,66 %)	11 (4,30 %)	9 (4,17 %)	6 (3,39 %)
Примечание – Достоверных различий между группами не выявлено, $p > 0,05$					

Следует сказать, что ретроспективный анализ продемонстрировал примерно одинаковые особенности МФ у пациенток с различными нозологическими вариантами ДЗМЖ. Характер нарушений менструальной функции представлен в Таблице 3.11. Нерегулярные менструации в большей степени были характерны для групп Д и К – в каждом десятом случае. Довольно высоким во всех группах оказался показатель частоты АМК.

Таблица 3.11 – Характер нарушений менструальной функции у пациенток с ДЗМЖ (n, %)

Виды нарушений \ Группа	ДЗМЖ, N = 2534	Д, N = 1885	М, N = 256	Г, N = 216	К, N = 177
Нерегулярные менструации	251 (9,91 %)	196 (10,40 %)	20 (7,81 %)	17 (7,87 %)	18 (10,17 %)
АМК	161 (6,35 %)	113 (5,99 %)	21 (8,20 %)	13 (6,02 %)	14 (7,91 %)
Дисменорея	272 (10,73 %)	195 (10,34 %)	59 (23,05 %)	12 (5,56 %)*	6 (3,39 %)
Опсоменорея	95 (3,75 %)	69 (3,66 %)	11 (4,30 %)	9 (4,17 %)	6 (3,39 %)
Олигоменорея	56 (2,21 %)	41 (2,18 %)	6 (2,34 %)	6 (2,78 %)	3 (1,69 %)
Примечание – * – Различие между группами К и Г достоверны ($p < 0,05$)					

Согласно данным литературы, многие женщины не обращают внимания на длительные и обильные менструации, современные исследования говорят о необходимости активного выявления АМК [410–413].

Согласно представленным данным анализа менструальной функции в исследуемых группах мы видим, что пациентки с дисгормональными заболеваниями молочных желез, при всех нозологических вариантах нуждаются в детальной оценке менструальной функции как маркера гормональных нарушений в женском организме, в том числе активном выявлении АМК.

Мы выполнили детальный анализ жалоб пациенток с ДЗМЖ в группах. Основные жалобы пациенток представлены в Таблице 3.12. Самой частой жалобой была боль и нагрубание молочных желез, у большинства пациенток – во вторую фазу МЦ. В то же время, 35,64 % женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез не имели на момент обследования никаких жалоб со стороны МЖ. Наибольшим этот процент оказался в группах Д и К. Следует отметить, что наиболее частой жалобой в группах М и Д также является боль и нагрубание молочных желез.

Таблица 3.12 – Основные жалобы больных ДЗМЖ (n, %)

Жалобы \ Группа	ДЗМЖ, N = 2534	Д, N = 1885	М, N = 256	Г, N = 216	К, N = 177
Боль и нагрубание МЖ:					
– Наличие боли и нагрубания	1168 (46,09 %)	761 (40,37 %)	256 (100,00 %)*	78 (36,11 %)	73 (41,24 %)
– Не связаны с МЦ	294 (11,60 %)	171 (9,07 %)	84 (32,81 %)*	18 (8,33 %)	21 (11,86 %)
– За 7 и менее дней	485 (19,14 %)	335 (17,77 %)	91 (35,55 %)*	28 (12,96 %)	31 (17,51 %)
– Больше чем за 7 дней до менструации	390 (15,39 %)	255 (13,53 %)	82 (32,03 %)*	32 (14,81 %)	21 (11,86 %)
Наличие «уплотнений»	509 (20,09 %)	390 (20,69 %)	48 (18,75 %)	39 (18,06 %)	32 (18,08 %)
Наличие выделений из сосков	230 (9,08 %)	163 (8,65 %)	22 (8,59 %)	37 (17,13 %)**	8 (4,52 %)
Отсутствие жалоб	903 (35,64 %)	750 (39,79 %)	0 (0,00 %)*	78 (36,11 %)	75 (42,37 %)
Примечания:					
1. * – различие с группой М достоверно ($p < 0,05$);					
2. ** – различие с группой Г достоверно ($p < 0,05$)					

Понятно, исходя из диагноза, что в группе М жалобы на боль предъявляли все 100 % женщин, что достоверно больше, чем в других группах. В то же время, 59,63 % женщин с объективно подтвержденной ДМЖ, 59,76 % группы К, и 63,99 % с галактореей не отмечали наличия боли.

Лишь небольшой процент женщин не отметили связи болевого синдрома с менструальным циклом (но в группе М – каждая третья), тогда как циклический характер боли отметило подавляющее большинство пациенток во всех группах. Наибольшая связь с МЦ была характерна для мастодинии, наименьшая – для группы К. 35,55 % женщин с мастодинией чувствовали боль за 7 и менее дней, то есть непосредственно накануне менструации, но 32,03 % – в течение более длительного периода перед менструацией. Во всех группах второй по частоте жалобой оказалось «наличие уплотнений в МЖ» – 20,69 %.

Также мы обратили внимание на тот факт, что оценка женщинами состояния МЖ самостоятельно существенно отличается от объективной картины.

Так, у 18,75 % женщин с установленным диагнозом «мастодиния» (то есть изменений в структуре паренхимы МЖ не найдено), были жалобы на наличие уплотнений. В группе Г данный показатель тоже оказался неожиданно высоким – 18,06 %. Хотя в группе Г жалобы на наличие выделений из сосков были достоверно чаще, чем в других, процент этих жалоб – 17,13 % – далек от объективной картины (100 %, исходя из диагноза). В то же время, 8,59 % женщин с мастодинией отметили у себя патологические выделения, которые в дальнейшем расценивались врачом как вариант нормы (скудные, молозивные).

Все это свидетельствует о том, что подавляющее большинство женщин не умеют самостоятельно адекватно оценивать состояние МЖ: каждая пятая склонна расценивать физиологическое состояние как проявление патологического процесса и волноваться по этому поводу, в то же время подавляющее большинство (до 80,0 %) не замечает или не обращает внимания на изменения патологического характера.

В группе Д 357 (18,94 %) пациенток в анамнезе имели перенесенное оперативное вмешательство на МЖ по поводу узловой формы дисплазии, в группе К – 35 (19,80 %) человек. При этом два раза и более – 133 (7,06 %) пациентки группы Д и 16 (9,04 %) пациенток группы К. За трехлетний период наблюдения (за этот период выполнялся анализ амбулаторных карт) на оперативное лечение по поводу узловой формы дисплазии были направлены еще 8,38 % (158 женщин) пациенток группы Д и 10,17 % (18 пациенток) – группы К. Таким образом, доля пациенток, перенесших оперативное вмешательство на МЖ, увеличилась до 27,32 % в группе Д, и до 29,97 % в группе К.

Известно, что мастодиния и галакторея могут быть симптомами при ДМЖ, и существовать изолированно, как самостоятельный диагноз в соответствии с МКБ 10.

Мы обратили внимание на документацию 32 пациенток с мастодинией и 18 с галактореей в связи с тем, что эти пациентки первоначально обратились в 2007 г., когда им и был установлен один из вышеуказанных диагнозов, но в дальнейшем при анализе документации отмечена информация о невыполнении

рекомендаций врача по обследованию и лечению. В этих случаях у 13 пациенток с первоначальным диагнозом «мастодиния» (40,6 %) и в 9 случаях с первоначальным диагнозом «галакторея» (50,0 %) при повторном обращении и обследовании уже имелись объективные изменения структуры МЖ, определяемые при УЗИ и маммографии, и этим пациенткам при повторном обращении был установлен диагноз «дисплазия МЖ». Мы предположили, что в этих случаях разнообразная клинико-морфологическая картина, характерная для различных нозологических вариантов ДЗМЖ, имеет единый патогенетический механизм, является следствием одних и тех же гормональных нарушений с разной степенью выраженности тех или иных симптомов со стороны МЖ, а также различной хронологией их проявления. При дисплазии происходят наиболее выраженные изменения в тканях МЖ, включая не только отек (мастодиния) и повышение секреторной активности (галакторея), но и стойкую дилатацию протоков, кистообразование, пролиферативные изменения долькового и протокового эпителия [5; 8; 29; 33].

Чтобы оценить хронологический аспект данных заболеваний МЖ, мы изучили такой анамнестический параметр, как продолжительность заболевания на момент верификации диагноза. Распределение женщин изучаемых групп по продолжительности заболевания представлено в Таблице 3.13.

Нами установлено, что наибольшую длительность заболевания имели пациентки группы К, и в этой же группе наибольшая доля пациенток с длительностью заболевания более 5-и лет – 19,21 %. Затем по данным показателям следует группа Д, что подтверждает наше предположение о том, что мастодиния и галакторея, которые диагностируются вначале как изолированные симптомы, являются лишь более ранними проявлениями гормональных нарушений, и без своевременной коррекции этих нарушений в дальнейшем в большинстве случаев происходит развитие объективных морфологических изменений в паренхиме МЖ, и формируется уже развернутая картина ДМЖ.

Таблица 3.13 – Длительность заболевания молочных желез у пациенток с различными нозологическими вариантами ДЗМЖ при проведении ретроспективного анализа (n, %)

Группа	Длительность заболевания, лет			Средняя длительность, лет, $M \pm m$
	1 – 2	3 – 5	больше 5	
ДЗМЖ, N = 2534 Из них:	995 (39,27 %)	1304 (51,46 %)	235 (9,27 %)	$3,20 \pm 0,04$
Д, N = 1885	726 (38,51 %)	987 (52,36 %)	172 (9,12 %)	$3,23 \pm 0,04$
М, N = 256	127 (49,61 %)	115 (44,92 %)	14 (5,47 %)	$2,75 \pm 0,09$
Г, N = 216	105 (48,61 %)	96 (44,44 %)	15 (6,94 %)	$2,83 \pm 0,10$
К, N = 177	37 (20,90 %)**	106 (59,89 %)	34 (19,21 %)*	$3,98 \pm 0,15$
Примечания: 1. * – различие групп М и К достоверно ($p < 0,05$); 2. ** – различие группы К с другими группами достоверно ($p < 0,05$)				

Таким образом, ретроспективный анализ медицинской документации обследованных в маммологическом отделении ДРЦОМД небеременных пациенток репродуктивного возраста позволил сделать следующие выводы.

1. Наибольший удельный вес среди заболеваний МЖ у женщин репродуктивного возраста составляли ДЗМЖ – 62,0 %. При этом среди гинекологических пациенток ДРЦОМД частота выявления ДЗМЖ составила 72,3 %, при проведении профилактического обследования – 20,8 %. В структуре ДЗМЖ наибольшую долю занимала диффузная дисплазия – 74,39 %.

2. Основной жалобой при различных нозологических вариантах ДЗМЖ является боль и нагрубание МЖ, которая в подавляющем большинстве случаев носит циклический характер в соответствии с фазами МЦ и усиливается в предменструальный период. Однако, у пациенток с кистозно-пролиферативной формой ДМЖ циклический характер боли минимальный. Вторая по частоте жалоба – наличие «уплотнений» в МЖ.

3. Большинство женщин не умеют самостоятельно адекватно оценивать состояние МЖ: каждая пятая склонна расценивать физиологическое состояние как проявление патологического процесса, в то же время до 80,0 % пациенток не замечают или не обращают внимания на изменения патологического характера. До 40 % пациенток с ДЗМЖ не имели каких-либо жалоб. В связи с этим, мы считаем, что обследование МЖ и выявление заболеваний МЖ должно проводиться при активном скрининге.

4. Существенное значение в развитии ДЗМЖ имеет такая соматическая патология, как эндокринные заболевания, максимально – в группе пациенток с кистозной дисплазией с эпителиальной пролиферацией – у 21,47 % пациенток. Причем, во всех группах большая часть (9/10) от эндокринных заболеваний составляет патология ЩЖ. На втором месте – заболевания ЖКТ – 15,27 %.

5. Практически у всех пациенток с ДЗМЖ имелись те или иные гинекологические заболевания, роль которых различается в зависимости от нозологической формы ДЗМЖ. Для 80 % пациенток с ДЗМЖ характерны такие особенности репродуктивного анамнеза, как отсутствие родов или только одни роды в анамнезе, более трети имели в анамнезе ИА, каждая 5-я – СА. Кроме того, у пациенток с ДЗМЖ высока частота кратковременной или проблемной лактации. Таким образом, между развитием ДЗМЖ и нарушениями РЗ имеется тесная взаимосвязь, патогенез которой на сегодняшний день недостаточно ясен и требует дальнейшего изучения, в особенности при различных нозологических вариантах ДЗМЖ.

6. Для пациенток со всеми нозологическими вариантами ДЗМЖ характерными являются такие нарушения менструальной функции, как раннее (до 12 лет) менархе, становление МЦ более 1 года, нерегулярные менструации, дисменорея, АМК. Полученные данные демонстрируют необходимость детальной оценки становления и характера МФ у пациенток с ДЗМЖ, активного выявления нарушений МФ, в том числе АМК, так как нарушения МФ являются маркером гормонального дисбаланса в женском организме.

7. Анализ хронологических характеристик и динамической оценки состояния МЖ по данным медицинской документации позволил нам выдвинуть предположение, что мастодиния, галакторея, дисплазия МЖ и кистозная форма мастопатии с пролиферацией эпителия, являясь разными клиническими формами ДЗМЖ, могут иметь общие патогенетические механизмы. Мастодиния и галакторея, которые вначале проявляются как изолированные симптомы, по сути, являются более ранними и/или легкими, функциональными, проявлениями гормональных нарушений в организме женщины. Со временем, без лечения, в большинстве случаев происходит дальнейшее развитие патоморфологических изменений в тканях МЖ, что проявляется уже развернутой клинической картиной ДМЖ.

8. При наблюдении и лечении женщин с ДЗМЖ согласно протокола, без учета нозологического варианта и особенностей патогенеза, доля пациенток, имевших прогрессирование патологического процесса в виде формирования узловой формы и подвергшихся в связи с этим оперативному лечению, высока, и составила 27,32 % в группе Д и 29,97 % в группе К. Причем, повторное оперативное вмешательство имело место в 7,06 % случаев в группе Д, и в 9,04 % в группе К.

В связи с вышеизложенным, мы пришли к заключению, что существует необходимость проведения собственного углубленного проспективного исследования с изучением патогенетических механизмов взаимосвязи между развитием неопухолевых заболеваний молочных желез и нарушениями репродуктивного здоровья, которое дало бы возможность разработать и внедрить научно обоснованную систему организационных и лечебно-профилактических мероприятий с целью снижения частоты неопухолевых заболеваний молочных желез у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья.

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН, ВОШЕДШИХ В ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, И ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА

4.1. Клинико-анамнестические характеристики соматического и репродуктивного здоровья женщин изучаемых групп

Для II этапа исследования из 2435 женщин репродуктивного возраста с ДЗМЖ нами были отобраны 1057 пациенток, которые соответствовали критериям включения / исключения. На этом же этапе выделена контрольная группа – 147 условно здоровых женщин.

Структура нозологических форм в проспективном исследовании была практически такой же, как и в ретроспективном: мастодиния – 11,92 %; галакторея – 8,70 %; диффузная ДМЖ – 70,96 %; кистозная дисплазия с пролиферацией эпителия – 8,42 %. Наибольшая распространенность была характерной для диффузной дисплазии молочных желез.

Одной из целей проспективного этапа было изучение взаимосвязи различных нарушений репродуктивного здоровья с развитием различных клинико-морфологических вариантов ДЗМЖ, определение факторов риска развития дисгормональных заболеваний молочных желез на фоне нарушений РЗ путем проведения статистического анализа клинико-анамнестических показателей состояния репродуктивного и соматического здоровья. Для этого была выполнена стратификация по нозологическому принципу: выделены группы с различными нозологическими формами дисгормональных заболеваний молочных желез (Глава 2, Рисунок 2.4).

В группу I вошли 126 пациенток с диагнозом «Мастодиния», шифр по МКБ 10 – N64.4.

Группа II – 92 пациентки с диагнозом «Галакторея», шифр по МКБ 10 – N64.3.

Группа III - 750 человек с диагнозом «Диффузная дисплазия молочных желез», шифр по МКБ 10 – N60.

В отдельную, IV группу, мы включили 89 женщин с диагнозом «Кистозная мастопатия с эпителиальной пролиферацией», шифр по МКБ 10 – N60.3. Такая форма дисплазии («мастопатии») является, по сути, крайней степенью доброкачественных изменений (если не говорить о таком пограничном состоянии, как атипия, которая в нашем исследовании была критерием исключения), и имеет максимальные риски онкотрансформации [13; 17; 18].

По клинико-морфологической форме пациентки III группы (с диффузной ДМЖ) распределились следующим образом: кистозная форма – 25,73 % (193 пациентки), железистая ДМЖ – 24,00 % (180 пациенток); фиброзная – 6,80 % (51 пациентка), смешанная – 43,47 % (326 пациенток) (Рисунок 4.1).

Как и при ретроспективном исследовании, преобладала смешанная форма дисплазии, выявленная почти у каждой второй пациентки; доля женщин с кистозной формой была несколько больше (на 7,43 %) в проспективном исследовании, однако по распространенности эта форма также была на втором месте. Доля пациенток с железистой формой также несколько увеличилась (на 7,29 %), но, как и в ретроспективном исследовании, железистая форма дисплазии оказалась на третьем месте.

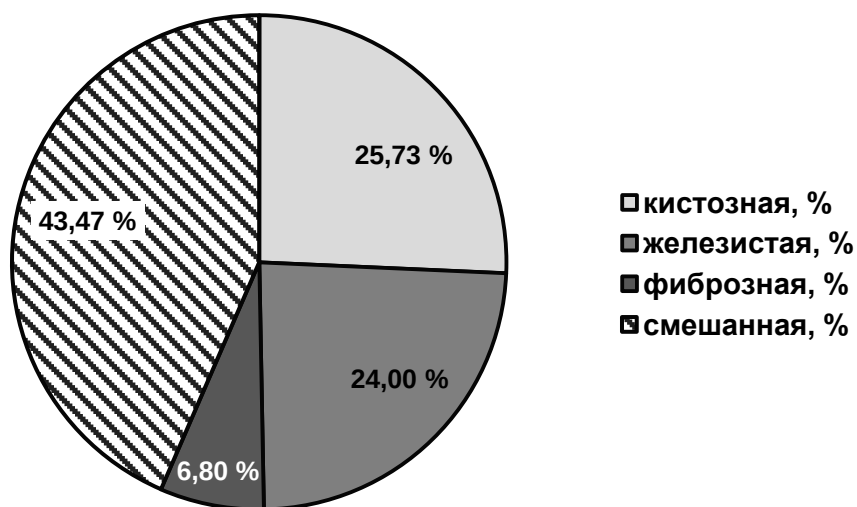


Рисунок 4.1 – Распределение женщин с дисплазией молочных желез по клинико-морфологическим формам заболевания

Распределение женщин по возрасту представлено в Таблице 4.1. Медиана возраста обследованных женщин составила: в группе I – 32 (27,0; 38,0) года, в группе II – 33 (26,0; 38,0), в группе III – 34 (28,0; 38,0), в IV – 34 (28,0; 40,0) и 33 (28,0; 37,0) года в контрольной группе. Пациентки активного и позднего репродуктивного возраста во всех группах были представлены примерно одинаковыми долями, женщин раннего репродуктивного возраста было несколько меньше. По показателям возраста группы репрезентативны, так как достоверной разницы между группами не было.

Таблица 4.1 – Распределение обследованных женщин по возрасту (n, %)

Группа, N	Возраст, лет		
	18–24	25–34	35–45
ДЗМЖ, N = 1057	149 (14,10 %)	436 (41,25 %)	472 (44,65 %)
I, N = 126	18 (14,29 %)	57 (45,24 %)	51 (40,48 %)
II, N = 92	17 (18,48 %)	35 (38,04 %)	40 (43,48 %)
III, N = 750	99 (13,20 %)	313 (41,73 %)	338 (45,07 %)
IV, N = 89	15 (16,85 %)	31 (34,83 %)	43 (48,31 %)
Контроль, N = 147	21 (14,29 %)	64 (43,54 %)	62 (42,18 %)
Примечание – Достоверной разницы между группами не зарегистрировано, $p > 0,05$.			

Социальное положение женщин с ДЗМЖ отражено в Таблице 4.2. Установлено, что, как и при ретроспективном анализе, большинство пациенток II этапа исследования во всех группах были заняты интеллектуальным трудом (служащие, предприниматели и т.д.). Значительная часть обследуемых, практически каждая третья или четвертая, указали свой социальный статус как «домохозяйки». Женщины рабочих профессий составили от 12,70 до 17,98 %. Наименьшим был процент учащихся.

Таким образом, по показателям социального статуса группы репрезентативны, статистически значимых отличий между группами не выявлено.

Социальный портрет пациенток проспективного этапа аналогичен таковому на этапе ретроспективного исследования.

Таблица 4.2 – Социальное положение пациенток сравниваемых групп (n, %)

Группа, N	Домохозяйки	Учащиеся	Рабочие	Служащие и др.
ДЗМЖ, N = 1057	264 (24,98 %)	81 (7,66 %)	155 (14,66 %)	557 (52,70 %)
I, N = 126	38 (30,16 %)	10 (7,94 %)	16 (12,70 %)	62 (49,21 %)
II, N = 92	23 (25,00 %)	7 (7,61 %)	15 (16,30 %)	47 (51,09 %)
III, N = 750	179 (23,87 %)	58 (7,73 %)	108 (14,40 %)	405 (54,00 %)
IV, N = 89	24 (26,97 %)	6 (6,74 %)	16 (17,98 %)	43 (48,31 %)
Контроль, N = 147	44 (29,93 %)	17 (11,56 %)	20 (13,61 %)	66 (44,90 %)
Примечание – Достоверной разницы между группами не зарегистрировано, $p > 0,05$.				

Семейное положение женщин с ДЗМЖ отражено в Таблице 4.3. Следует отметить, что при изучении семейного положения женщины, имеющие постоянные отношения и общее хозяйство с мужчинами в так называемом «гражданском браке», считались как замужние.

Как видно из таблицы, большинство женщин всех сравниваемых групп находились в постоянных отношениях (62,35 % пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез в целом, причем, при всех нозологических формах доля таковых была примерно одинаковой, и 69,39 % женщин контрольной группы). Что касается разведенных и незамужних женщин, то их доля также была значительной (37,65 % и 30,61 % соответственно).

Таким образом, социальный портрет пациенток проспективного этапа в отношении семейного положения также аналогичен таковому на ретроспективном этапе.

Таблица 4.3 – Семейное положение обследованных женщин (n, %)

Группа, N	Семейное положение			
	Замужем	Не замужем	Разведена	Вдова
ДЗМЖ, N = 1057	659 (62,35 %)	238 (22,52 %)	150 (14,19 %)	10 (0,95 %)
I, N = 126	75 (59,52 %)	34 (26,98 %)	16 (12,70 %)	1 (0,79 %)
II, N = 92	59 (64,13 %)	18 (19,57 %)	13 (14,13 %)	2 (2,17 %)
III, N = 750	462 (61,60 %)	172 (22,93 %)	109 (14,53 %)	7 (0,93 %)
IV, N = 89	63 (70,79 %)	14 (15,73 %)	12 (13,48 %)	0 (0,00 %)
Контроль, N = 147	102 (69,39 %)	29 (19,73 %)	14 (9,52 %)	2 (1,36 %)
Примечание – Достоверной разницы между группами не зарегистрировано, $p > 0,05$.				

Мы провели детальный анализ жалоб пациенток с ДЗМЖ в группах. Основные жалобы пациенток представлены в Таблице 4.4, из которой видно, что самой частой жалобой при всех нозологических вариантах ДЗМЖ была боль и нагрубание МЖ, у большинства пациенток – во вторую фазу цикла. Лишь небольшой процент женщин во всех группах не отметили связи болевого синдрома с менструальным циклом, причем отсутствие данной зависимости оказалось максимальным (25,84 %) в I группе, минимальным – в группе III (9,07 %).

Таким образом, у большинства пациенток болезненное нагрубание МЖ носило циклический характер, но по мере усиления структурно-морфологических изменений в МЖ цикличность болевого синдрома уменьшается. Причем, у 17,98 % пациенток IV группы вообще не было жалоб. Мы обратили внимание на то обстоятельство, что 11,54 % женщин с ДЗМЖ не имели на момент обследования никаких жалоб со стороны МЖ. Следует отметить, что в сравнении с данными ретроспективного исследования, данный показатель значительно уменьшился – в 3,1 раза, что свидетельствует о важности тщательного качественного опроса пациенток в отношении жалоб. Что интересно, наибольшим этот процент оказался

в группах III и IV, то есть в группах пациенток с более выраженными морфологическими изменениями в паренхиме МЖ. Так, жалобы на боль отсутствовали у 31,73 % пациенток с диффузной дисплазией, и у 31,46 % женщин с кистозно-пролиферативной формой. Логично, что в группе «Мастодиния» все женщины предъявляли жалобы на боль, но в группе пациенток с галактореей также довольно большой процент женщин жаловались на боль – 60,87 %.

Таблица 4.4 – Основные жалобы больных ДЗМЖ (n, %)

Жалобы \ Группа, N	ДЗМЖ, N = 1057	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89
Боль и нагрубание МЖ:					
– Наличие боли и нагрубания	755 (71,43 %)	126 (100,00 %)	56 (60,87 %) ^I	512 (68,27 %) ^I	61 (68,54 %) ^I
– Не связаны с МЦ	128 (12,11 %)	26 (20,63 %)	11 (11,96 %) ^I	68 (9,07 %) ^I	23 (25,84 %) ^{III}
– За 7 и менее дней	446 (42,19 %)	55 (43,65 %)	37 (40,22 %)	319 (42,53 %)	35 (39,33 %)
– Более чем за 7 дней до менструации	183 (17,31 %)	46 (36,51 %)	8 (8,70 %) ^I	125 (16,67 %) ^{I II}	4 (4,49 %) ^{I III}
Наличие «уплотнений»	196 (18,54 %)	20 (15,87 %)	8 (8,70 %) ^I	158 (21,07 %) ^{II}	10 (11,24 %) ^{III}
Наличие выделений из сосков	245 (23,18 %)	0 (0,00 %)	26 (28,26 %) ^I	139 (18,53 %) ^{I II}	14 (15,73 %) ^I
Отсутствие жалоб	122 (11,54 %)	7 (5,56 %)	0 (0,00 %)	106 (14,13 %) ^{I II}	16 (17,98 %) ^{I II}
Примечание – ^I , ^{II} , ^{III} – достоверная разница с группой I, II, III соответственно, $p < 0,05$.					

Анализ характера жалоб позволил нам в проспективном исследовании также сделать вывод о том, что оценка женщинами состояния МЖ самостоятельно существенно отличается от зарегистрированной объективной картины. Так, 15,87 % процентов женщин I группы (с установленным диагнозом «мастодиния» – то есть объективно подтвержденных изменений в структуре паренхимы МЖ не выявлено), казалось, что в их МЖ имеются опасные уплотнения, это и были их жалобы наряду с болью. Хотя во II группе (галакторея) жалобы на наличие выделений из сосков были достоверно чаще, чем в других, процент этих жалоб –

28,26 % – весьма далек от объективной картины (100 %, исходя из диагноза). Но более 71 % женщин этой группы не считали отклонением от нормы обильные выделения молочного характера из МЖ или даже не знали о них. В то же время, 5,56 % женщин с мастодинией отметили у себя «патологические» выделения, которые в дальнейшем расценивались врачом как вариант нормы (скудное отделяемое молозивного характера, без эпителиальных клеток при ЦИ).

Все это свидетельствует о том, что подавляющее большинство женщин не умеют самостоятельно адекватно оценивать состояние МЖ: до 20 % склонны расценивать физиологическое состояние как проявление патологического процесса и волноваться из-за этого, в то же время около 70 % не замечают или не обращают внимания на изменения патологического характера. Таким образом, снова подтверждается тезис о необходимости скринингового обследования МЖ и активном выявлении ДЗМЖ, особенно у пациенток с любыми нарушениями РЗ.

Мы также выполнили анализ особенностей болевого синдрома в зависимости от возраста. Данные представлены в Таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Особенности болевого синдрома в возрастных подгруппах изучаемых групп

Группа, подгруппа по возрасту, N		Жалобы на боль и нагрубание МЖ			Циклический характер боли		
		n	%	p	n	%	p
I, N = 126	18–34 года, N = 75	75	100,00	–	58	77,33	0,4944
	35–45 лет, N = 51	51	100,00		42	82,35	
II, N = 92	18–34 года, N = 52	35	67,31	0,1491	32	61,54	0,0057*
	35–45 лет, N = 40	21	52,50		13	32,50	
III, N = 750	18–34 года, N = 412	291	70,63	0,2657	258	62,62	0,0353*
	35–45 лет, N = 338	221	65,38		186	55,03	
IV, N = 89	18–34 года, N = 46	36	78,26	0,0411*	29	63,04	0,0002*
	35–45 лет, N = 43	25	58,14		10	23,26	

Примечание – * – различие достоверно между возрастными подгруппами в пределах одной группы, $p < 0,05$.

Как из нее видно, в IV группе в позднем репродуктивном возрасте отмечается уменьшение доли женщин, предъявляющих жалобы на боли в МЖ. В более позднем возрасте в группах II, III и IV достоверно меньше доля пациенток, отметивших циклический характер этих болей, в сравнении с более молодыми женщинами.

Степень выраженности боли в баллах по ВАШ отражена в Таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Выраженность болевого синдрома в группах и возрастных подгруппах (n, %)

Группа, n/N	Выраженность боли по ВАШ, баллы				Me (25%; 75%)
	1–2	3–4	5–6	7–8	
ДЗМЖ, 755/1057	203 (26,85 %)	258 (34,13 %)	200 (26,46 %)	95 (12,57 %)	4 (2,0; 5,0)
I, 126/126	30 (23,81 %)	41 (32,54 %)	37 (29,37 %)	18 (14,29 %)	4 (3,0; 6,0)
–18–34 года, N = 75	18 (24,00 %)	24 (32,00 %)	19 (25,33 %)	14 (18,67 %)	4 (3,0; 6,0)
–35–45 лет, N = 51	12 (23,53 %)	17 (33,33 %)	18 (35,29 %)	4 (7,84 %)	4 (3,0; 5,5)
II, 56/92	16 (28,57 %)	19 (33,93 %)	13 (23,21 %)	8 (14,29 %)	4 (2,0; 5,0)
–18–34 года, N = 52	11 (31,43 %)	8 (22,86 %)	9 (25,71 %)	7 (20,00 %)	4 (2,0; 6,0)
–35–45 лет, N = 40	5 (23,81 %)	11 (52,38 %)*	4 (19,05 %)	1 (4,76 %)	3 (3,0; 4,0)
III, 512/750	135 (26,37 %)	181 (35,35 %)	134 (26,17 %)	62 (12,11 %)	4 (2,0; 5,0)
–18–34 года, N = 412	82 (28,08 %)	91 (31,16 %)	76 (26,03 %)	43 (14,73 %)	4 (2,0; 6,0)
–35–45 лет, N = 338	53 (24,09 %)	90 (40,91 %)	58 (26,36 %)	19 (8,64 %)*	4 (3,0; 5,0)
IV, 61/89	22 (36,07 %)	17 (27,87 %)	15 (24,59 %)	7 (11,48 %)	3 (2,0; 5,0)
–18–34 года, N = 46	13 (36,11 %)	9 (25,00 %)	8 (22,22 %)	6 (16,67 %)	3 (2,0; 5,0)
–35–45 лет, N = 43	9 (36,00 %)	8 (32,00 %)	7 (28,00 %)	1 (4,00 %)	3 (2,0; 5,0)

Примечание – * – различие достоверно между возрастными подгруппами в пределах одной группы, $p < 0,05$.

Как видно из таблицы, для большинства женщин во всех группах была характерна боль умеренной интенсивности (3–4 балла), за исключением группы IV, где большинство пациенток (36,07 %) отметили незначительную боль (1–2 балла). В группах I, II и III примерно равное количество женщин отметили незначительную и выраженную боль. Доля женщин, испытывавших сильную (5–6 баллов) и очень сильную (7–8 баллов) боль оказалась наименьшей в группе IV. Однако различия между группами не были статистически значимы.

Был проведен анализ особенностей болевого синдрома в зависимости от возраста. Данные в отношении степени выраженности боли в баллах по ВАШ в возрастных подгруппах всех нозологических вариантов ДЗМЖ также представлены в Таблице 4.6. Анализ степени выраженности болевого синдрома в возрастных подгруппах всех нозологических вариантов ДЗМЖ показал, что в группе III в подгруппе позднего репродуктивного возраста в сравнении с более молодыми пациентками достоверно меньше доля женщин с жалобами «очень сильная боль», 7–8 баллов по ВАШ, а в той же подгруппе группы II достоверно больше доля тех, кто отметил боль как «умеренную», 3–4 балла.

Таким образом, отмечается четкая тенденция уменьшения болевого синдрома по мере увеличения возраста пациенток, а также по мере прогрессирования изменений в МЖ.

Пальпаторная оценка состояния МЖ в баллах в соответствии со шкалой Сидоренко представлена в Таблице 4.7. Учитывая, что у пациенток с мастодинией и галактореей пальпаторные изменения паренхимы МЖ отсутствовали (соответственно диагнозу), в данной таблице приводятся данные только III и IV групп. Установлено, что при диффузной дисплазии выраженные изменения с тенденцией к узловым имели место у 27,07 % женщин, в IV группе данный показатель был в два раза выше ($p < 0,05$). Доля женщин с незначительно выраженными изменениями паренхимы МЖ, согласно пальпаторной оценке, была, напротив, в два раза выше в III группе ($p < 0,05$). Анализ степени выраженности пальпаторных изменений МЖ в данных группах в зависимости от возраста (Таблица 4.7) показал, что и для III, и для IV групп с возрастом имело

место достоверное ухудшение клинической картины по данным пальпации: количество пациенток с оценкой 1–2 и 3–4 балла в позднем репродуктивном возрасте достоверно меньше, а с оценкой 5–6 баллов – достоверно больше.

Таким образом, нами установлено, что для позднего репродуктивного возраста характерно ухудшение клинической картины ДЗМЖ в виде тенденции к узловым изменениям на фоне уменьшения выраженности болевого синдрома и его циклической зависимости в соответствии с фазами менструального цикла.

Таблица 4.7 - Степень выраженности объективных изменений молочных желез по данным пальпации в группах III и IV (шкала Сидоренко), и в зависимости от возраста (n, %)

Группа, N	Степень выраженности ДМЖ, баллы			
	1–2	3–4	5–6	Me (25%; 75%)
III, N = 750	228 (30,40 %)	319 (42,53 %)	203 (27,07 %)	4 (2,0; 5,0)
–18–34 года, N = 412	140 (33,98 %)	179 (43,45 %)	93 (22,57 %)	3 (2,0; 4,0)
–35–45 лет, N = 338	88 (26,04 %)	140 (41,42 %)**	110 (32,54 %)**	4 (2,0; 5,0)
IV, N = 89	16 (17,98 %)*	23 (25,84 %)*	50 (56,18 %)*	5 (3,0; 6,0)
–18–34 года, N = 46	13 (28,26 %)	13 (28,26 %)	20 (43,48 %)	4 (2,0; 5,0)
–35–45 лет, N = 43	3 (6,98 %)**	10 (23,26 %)**	30 (69,77 %)**	5 (4,0; 6,0)

Примечания

1. * – различие достоверно между сравниваемыми группами, $p < 0,05$.
2. ** – различие достоверно между возрастными подгруппами в пределах одной группы, $p < 0,05$.

В Таблице 4.8 представлены данные клинической оценки выделений из сосков МЖ в изучаемых группах. В большинстве случаев имели место молозивные выделения, но в группах III и IV также были представлены выделения серозного характера (причем в группе III в 33,79 %), и в небольшом проценте – бурого (в группах III и IV).

Количество выделений в группах II и III в большинстве случаев охарактеризовано как умеренное, в группе I – в 100 % случаев имели место скудные выделения из сосков. В группе IV скудные, умеренные и обильные выделения из сосков представлены в равных количествах.

Таблица 4.8 – Клиническая оценка выделений из сосков пациенток с различными нозологическими вариантами ДЗМЖ (n, %)

Показатели	Группа, N			
	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89
Наличие выделений	7 (5,60 %)	92 (100,00 %) ^I	145 (19,33 %) ^{I II}	14 (15,73 %) ^{I II}
Характер выделений:				
–молочивные	7 (100,00 %)	92 (100,00 %)	107 (73,79 %) ^{I II}	12 (85,71 %)
–серозные	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	49 (33,79 %) ^{I II}	2 (14,29 %) ^{I II III}
–бурые	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	10 (6,90 %)	1 (7,14 %)
Количество выделений:				
–скудные	7 (100,00 %)	28 (30,43 %) ^I	43 (29,66 %) ^I	5 (35,71 %) ^I
–умеренные	0 (0,00 %)	46 (50,00 %) ^I	65 (44,83 %) ^I	5 (35,71 %) ^I
–обильные	0 (0,00 %)	18 (19,57 %) ^I	36 (24,83 %) ^I	4 (28,57 %) ^I
Примечание – ^I , ^{II} , ^{III} – достоверная разница с группой I, II, III соответственно, $p < 0,05$.				

При морфологическом исследовании выделений из сосков оказалось, что признаки пролиферации присутствовали в 3,45 % в группе III и в 14,29 % в группе IV (Таблица 4.9). У части пациенток в материале присутствовали клетки эпителия МЖ без признаков пролиферации, но в большинстве случаев во всех группах это были молочивные выделения или «детрит».

Пациенткам III и IV групп выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). Анализ морфологического исследования биоптатов в указанных группах представлен в Таблице 4.10.

Всего в III группе биопсия была выполнена в 315 случаях, доброкачественные клеточные изменения с признаками пролиферации зарегистрированы в 15 (4,76 %) препаратах. В IV группе из 159 исследованных препаратов доброкачественные клеточные изменения с признаками пролиферации имели место в подавляющем большинстве случаев (77,36 %).

Таблица 4.9 – Особенности цитологического исследования выделений из сосков при различных нозологических вариантах ДЗМЖ (n, %)

Группа, N/n	Молозиво (или отсутствие информативного клеточного материала)	Клетки эпителия без пролиферации	С признаками пролиферации
I, N = 126/0	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
II, N = 92/92	90 (97,83 %)	2 (2,17 %)	0 (0,00 %)
III, N = 750/145	125 (86,21 %)	15 (10,34 %)	5 (3,45 %)
IV, N = 89/14	8 (57,14 %)	4 (28,57 %)	2 (14,29 %)
Примечание – ^I , ^{II} , ^{III} – достоверная разница с группой I, II, III соответственно, $p < 0,05$.			

В IV группе ТАБ была выполнена 100 % пациенток, при этом у 40 женщин (44,94 %) более одного раза – при наличии более чем одной кисты. Всего в этой группе выполнена биопсия 159 кист, из них пролиферативные изменения эпителия выстилки кисты выявлены в 123 препаратах (77,36 %).

Таблица 4.10 – Характеристика морфологического исследования биоптатов МЖ у пациенток с диффузной и кистозной дисплазией (III и IV групп) (n, %)

Группа, N/n	Ткань молочной железы (вариант нормального строения)	Доброкачественные изменения без пролиферации	Доброкачественные изменения с признаками пролиферации
III, N = 750/315	64 (20,32 %)*	236 (74,92 %)*	15 (4,76 %)*
IV, N = 89/159	0 (0,00 %)	36 (22,64 %)	123 (77,36 %)
Примечание – * – различие достоверно между сравниваемыми группами, $p < 0,05$.			

При проведении УЗИ объективные изменения паренхимы МЖ выявлены только у пациенток III и IV групп (Таблица 4.11). В III группе кисты обнаружены у 250 (33,33 %) женщин.

Таблица 4.11 – Ультрасонографические характеристики МЖ у пациенток III и IV групп

Показатель	Группа, N	
	III, N = 750	IV, N = 89
Наличие кист (n, %)	250 (33,33 %)	89 (100,00 %)*
Среднее число кист (Me (25%; 75%))	5 (3,0; 5,0)	5 (3,0; 5,0)
Средний диаметр кист (мм) (Me (25%; 75%))	9 (8,0; 11,0)	10 (8,0; 12,0)
Признаки гиперплазии железистой ткани (n, %)	281 (37,47 %)	30 (34,09 %)
Гиперплазия фиброзной ткани (n, %)	86 (11,47 %)	8 (9,09 %)
Дуктэктазия (n, %)	240 (32,00 %)	32 (36,36 %)
Отсутствие четкой архитектоники паренхимы желез (n, %)	391 (52,13 %)	34 (38,64 %)
Примечание – * – различие достоверно между сравниваемыми группами, $p < 0,05$.		

Цветное доплеровское картирование с импульсным / спектральным анализом было проведено пациенткам всех групп. Результаты качественной и количественной оценки показателей кровотока приведены в Таблице 4.12. Как видно из таблицы, показатели I и II групп практически не отличались от данных контрольной группы. Наибольшие различия получены при проведении анализа результатов цветного доплеровского картирования.

В III группе распределение сосудов в симметричных участках правой и левой МЖ отличалось в 25,07 %, а в IV группе уже в 57,30 %. Наличие аваскулярных зон, связанных с присутствием кист в паренхиме МЖ, отмечено в 34,07 % и 100,00 % соответственно. Существенных отличий по динамическим

показателям кровотока в медиальных ветвях питающих грудных артерий между группами не установлено.

Таблица 4.12 – Данные доплеровского ультразвукового исследования молочных желез пациенток исследуемых групп

Группа, N	Показатели				
	Симметричность (n, %)	Наличие аваскулярных зон (n, %)	V _{max} , м/с (Me (25%; 75%))	V _{min} , м/с (Me (25%; 75%))	IR (Me (25%; 75%))
I, N = 126	126 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0,13 (0,127; 0,133)	0,03 (0,027; 0,033)	0,784 (0,774; 0,796)
II, N = 92	92 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0,13 (0,127; 0,133)	0,03 (0,027; 0,032)	0,760 (0,742; 0,796)
III, N = 750	562 (74,93 %)*	248 (34,07 %)*	0,15 (0,147; 0,153)*	0,033 (0,029; 0,034)*	0,760 (0,748; 0,796)*
IV, N = 89	38 (42,70 %)*	89 (100,00 %)*	0,146 (0,142; 0,149)*	0,033 (0,029; 0,034)*	0,784 (0,774; 0,795)
Контроль, N = 147	147 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0,13 (0,127; 0,133)	0,03 (0,027; 0,329)	0,780 (0,763; 0,795)
Примечание – * – достоверность разницы с контрольной группой, p < 0,05.					

Рентгенмаммография на этапе первичного обследования выполнялась всем пациенткам однократно в первую фазу цикла с 35 лет в первую очередь для исключения случаев, подозрительных на наличие опухоли. Для маммографической картины дисплазии МЖ характерными были увеличение железистого треугольника, более высокая маммографическая плотность, преобладание железистого (очаги уплотнения паренхимы) либо фиброзного компонента (плотные тяжи). При наличии кист описывались округлые однородные плотные образования с четкими контурами. Зачастую на рентгенограммах были видны неизмененные интрамаммарные лимфатические узлы.

Учитывая возможность перехода одной формы ДЗМЖ в другую, более выраженную, мы сочли интересным проанализировать такой показатель, как продолжительность заболевания. Распределение женщин основной группы по продолжительности заболевания представлено в Таблице 4.13.

Таблица 4.13 – Длительность заболевания молочных желез при различных нозологических вариантах ДЗМЖ (n, %)

Группа, N	Длительность заболевания, лет			Me (25%; 75%)
	1–2	3–5	больше 5	
I, N = 126	77 (61,11 %)	46 (36,51 %)	3 (2,38 %)	3 (2,0; 4,0)
II, N = 92	43 (46,74 %)	43 (46,75 %)	6 (6,52 %)	2 (2,0; 3,0)
III, N = 750	272 (36,27 %)*	399 (53,20 %)	79 (10,53 %)*	3 (2,0; 4,0)
IV, N = 89	32 (35,96 %)*	52 (58,43 %)* **	5 (5,62 %)	3 (2,0; 4,0)
Примечания				
1.* – разница с показателем группы I достоверна, $p < 0,05$;				
2. ** – разница с показателем группы II достоверна, $p < 0,05$.				

Как видно из таблицы, больные III и IV групп имели достоверно большую длительность заболевания сравнительно с пациентками с мастодинией и галактореей, что подтверждает наше предположение о том, что мастодиния и галакторея, которые диагностируются вначале как изолированные симптомы, являются лишь более ранними проявлениями гормональных нарушений, и без своевременной коррекции этих нарушений в дальнейшем в большинстве случаев происходит развитие объективных морфологических изменений в паренхиме МЖ, и формируется уже развернутая картина ДМЖ. Так, в I группе был наибольшим процент женщин с продолжительностью заболевания 1–2 года – 61,11 %. Во II группе примерно равный процент пациенток отметили продолжительность заболевания 1–2, и 3–4 года, а в III группе оказался наибольшим процент женщин с длительностью заболевания более 5 лет.

Учитывая важность оценки менструальной функции как одного из основных показателей, характеризующих состояние репродуктивного здоровья

женщины, мы выполнили детальный анализ становления и характера МФ у пациенток с различными нозологическими вариантами ДЗМЖ. Данные анализа становления менструальной функции представлены в Таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Становление менструальной функции у пациенток изучаемых групп (n, %)

Показатели	Группа, N					
	ДЗМЖ N = 1057	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89	Контроль, N = 147
Возраст менархе, лет:						
– < 12	189 (17,88 %)*	18 (14,29 %)	17 (18,48 %)*	142 (18,93 %)*	12 (13,48 %)	14 (9,52 %)
– 12–15	813 (76,92 %)	103 (81,75 %)	67 (72,83 %)*	567 (75,60 %)*	76 (85,39 %)	123 (83,68 %)
– > 15	55 (5,20 %)	5 (3,97 %)	8 (8,70 %)	41 (5,47 %)	1 (1,12 %)*	10 (6,80 %)
(Me (25%; 75%))	13 (12,0; 14,0)	13 (12,0; 14,0)	13 (12,0; 14,0)	13 (12,0; 14,0)	13 (12,0; 14,0)	13 (12,0; 14,0)
Длительность становления регулярного МЦ:						
– сразу	437 (41,34 %)	54 (42,86 %)	38 (41,30 %)	308 (41,07 %)	37 (41,57 %)	57 (38,78 %)
– до 1 года	328 (31,03 %)*	41 (32,54 %)	32 (34,78 %)	226 (30,13 %)*	29 (32,58 %)	63 (42,86 %)
– больше 1 года	152 (14,38 %)	11 (8,73 %)	14 (15,22 %)	114 (15,20 %)	13 (14,61 %)	17 (11,56 %)
Не установился	140 (13,25 %)*	20 (15,87 %)*	8 (8,70 %)	102 (13,60 %)*	10 (11,24 %)	10 (6,80 %)
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.						

Установлено, что для женщин с ДЗМЖ является характерным достоверно более ранний возраст менархе в сравнении с контролем. Кроме того, достоверно больше доля женщин с нерегулярным циклом. Наибольшим оказался процент пациенток с началом менархе до 12 лет во II и III группах.

Анализ продолжительности становления регулярного МЦ выявил, что у значительной части пациенток групп I и III регулярный цикл так и не установился, что требует дополнительного, более углубленного анализа характера МФ.

Детальная характеристика особенностей МФ представлена в Таблицах 4.15–4.16. Как можно видеть из Таблицы 4.15, сопоставление данных субъективной оценки менструальной кровопотери женщинами и результатов, полученных при использовании методики подсчета тампонов и прокладок, продемонстрировало существенные отличия полученных показателей.

Таблица 4.15 – Субъективная и объективная оценка менструальной кровопотери у обследованных женщин (n, %)

Группа, N	Характер месячных			Кровопотеря больше 80 мл
	Обильные	Умеренные	Скудные	
I, N = 126	41 (32,54 %)	73 (57,94 %)	12 (9,52 %)	30 (23,81 %)*
II, N = 92	26 (28,26 %)	54 (58,70 %)	12 (13,04 %)	19 (20,65 %)*
III, N = 750	210 (28,00 %)	452 (60,27 %)	88 (11,73 %)	212 (28,27 %)*
IV, N = 89	29 (32,58 %)	51 (57,30 %)	9 (10,11 %)	27 (30,34 %)*
Контроль, N = 147	12 (8,16 %)	95 (64,63 %)	18 (12,24 %)	7 (4,76 %)
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.				

Так, пациентки контрольной группы были склонны преувеличивать объем менструальной кровопотери: при объективизации данного показателя путем подсчета средств гигиены и баллов по шкале Thompson J. R. (2001), доля женщин с чрезмерной кровопотерей в контрольной группе сократилась вдвое. В некоторой степени данная особенность была характерна и для женщин с минимальными проявлениями ДЗМЖ, т.е. для пациенток I и II групп.

Объективные данные оказались меньше субъективной оценки на треть. Пациентки же III и IV групп представили достаточно адекватную оценку менструальной кровопотери.

Доля женщин с аномальной менструальной кровопотерей (более 80 мл, или больше 185 баллов по шкале Thompson J.R. (2001)) оказалась статистически достоверно больше, чем аналогичный показатель в контроле, при всех нозологических формах ДЗМЖ, но самой большой – в IV группе.

Мы не обнаружили достоверной разницы в показателях продолжительности МЦ и длительности менструального кровотечения больных с ДЗМЖ по сравнению с контрольной группой (Таблица 4.16).

Учитывая важность такого показателя, как продолжительность МЦ и менструального кровотечения, для оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у женщин с ДЗМЖ, мы провели дополнительный математический анализ данных параметров в возрастных подгруппах при различных нозологических вариантах ДЗМЖ (Таблица 4.16).

В отношении продолжительности менструального кровотечения достоверных отличий в возрастных подгруппах не установлено. В подгруппах позднего репродуктивного возраста установлена достоверно большая доля пациенток с укороченным циклом (меньше 24 дней) при всех нозологических вариантах ДЗМЖ ($p < 0,05$). Для этой же возрастной подгруппы групп II и III установлено достоверно большая доля пациенток и с удлинённым (более 38 дней) циклом в сравнении с той же возрастной подгруппой контрольной группы ($p < 0,05$). Соответственно, в подгруппах позднего репродуктивного возраста всех групп пациенток с ДЗМЖ в сравнении с контролем доля пациенток с нормальной продолжительностью цикла оказалась достоверно меньше ($p < 0,05$).

Кроме того, мы выявили некоторые возрастные особенности продолжительности МЦ внутри III и IV групп: отмечено достоверное увеличение доли пациенток с укороченным МЦ с возрастом (в 3,2 раза в III группе и в 2,5 раз в IV группе, $p < 0,05$). В контроле, а также группах I и II различий между возрастными подгруппами по данному показателю не установлено.

Нерегулярный цикл был более характерен для женщин с ДЗМЖ, достоверные различия в сравнении с контролем получены для групп I, II, и III (Таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Некоторые характеристики менструальной функции у обследованных женщин (n, %)

Группа, N	Регулярный цикл	Дисменорея	Наличие кровомазаний за 2–10 дней накануне менструации
I, N = 126	106 (84,13 %)*	33 (26,19 %)*	29 (23,02 %)*
II, N = 92	81 (88,04 %)*	21 (22,83 %)*	11 (11,96 %)*
III, N = 750	649 (86,53 %)*	228 (30,40 %)*	57 (7,60 %)*
IV, N = 89	82 (92,13 %)	29 (32,58 %)*	9 (10,11 %)*
Контроль, N = 147	142 (96,60 %)	9 (6,12 %)	4 (2,72 %)
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.			

Кроме того, среди женщин с ДЗМЖ достоверно больше доля дисменореи по сравнению с контрольной группой, достоверные различия получены при всех нозологических формах ($p < 0,05$).

Нами также установлено, что доля женщин с кровомазаниями накануне менструации, которые являются признаком НЛФ, была достоверно выше во всех группах пациенток с ДЗМЖ, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Согласно современным представлениям о регуляции менструальной функции, справедливо считается, что МФ отображает состояние здоровья женщины в целом, и НМЦ могут считаться одним из маркеров нарушений РЗ женщины [2; 3; 257; 259].

Данные о частоте и структуре нарушений менструальной функции у пациенток изучаемых групп представлены в Таблице 4.18. Диагноз АМК по совокупности признаков был установлен у значительной части пациенток с ДЗМЖ, АМК оказались наиболее частым нарушением во всех группах, практически – у каждой третьей пациентки с ДЗМЖ. На втором месте – дисменорея. Различия с контролем по обоим показателям достоверны во всех группах ($p < 0,05$).

Таблица 4.18 – Характер нарушений менструальной функции у пациенток с ДЗМЖ в сравнении с контролем (n, %)

Группа, N Виды НМЦ	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89	Контроль N = 147
Нерегулярные	20 (15,87 %)*	11 (11,96 %)*	101 (13,47 %)*	7 (7,87 %)	5 (3,40 %)
АМК	37 (29,37 %)*	25 (27,17 %)*	231 (30,8 %)*	31 (34,83 %)*	7 (4,76 %)
Дисменорея	33 (26,19 %)*	21 (22,82 %)*	228 (30,40 %)*	29 (32,58 %)*	9 (6,12 %)
Опсоменорея	4 (3,17 %)	4 (4,35 %)	15 (2,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Олигоменорея	3 (2,38 %)	0 (0,00 %)	18 (2,40 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.					

Признаки НЛФ по совокупности анализа графиков базальной температуры и данных гормонального обследования выявлены у 40 (31,75 %) пациенток I группы, 21 (22,83 %) группы II, 278 (37,07 %) пациенток группы III, и 36 (40,45 %) группы IV, при этом в контроле лишь у 9 (6,1 %) пациенток (Рисунок 4.2). Различие между всеми группами и контролем достоверно ($p < 0,05$).

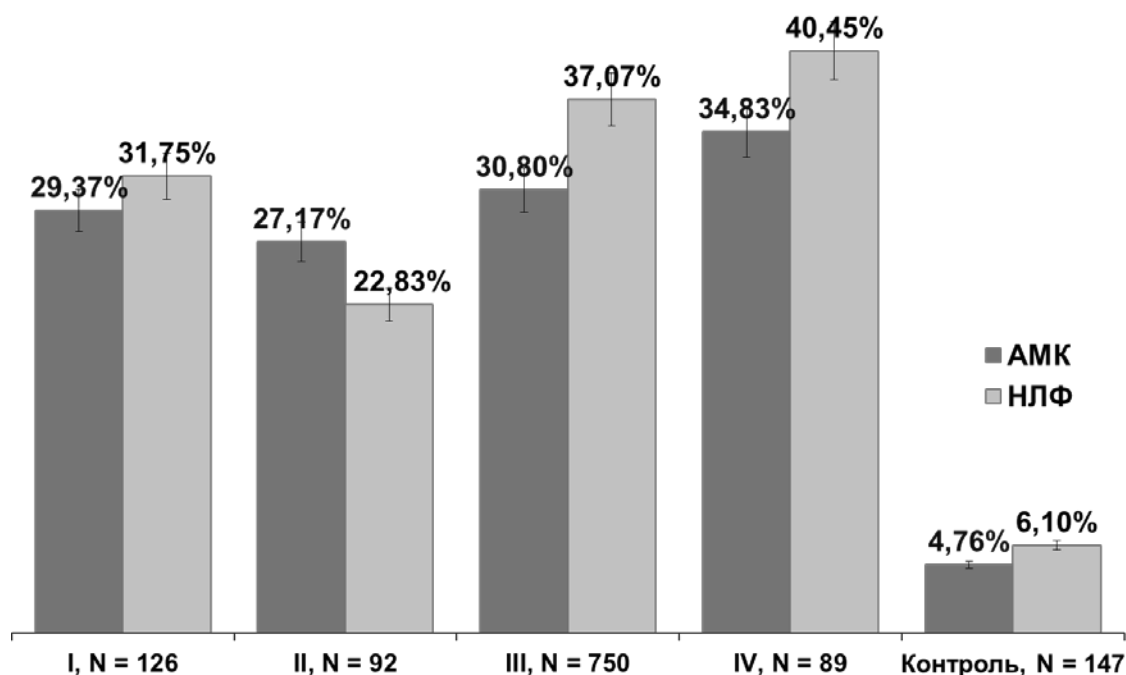


Рисунок 4.2 – Частота НЛФ и АМК в исследуемых группах

Данные, полученные в результате масштабных эпидемиологических исследований, демонстрируют, что с возрастом уменьшается продолжительность менструального цикла и менструации, но объем менструальной кровопотери увеличивается, регулярность цикла улучшается (до наступления пременопаузального периода). Согласно рекомендациям экспертов, изменение объема менструальной кровопотери является основанием для более углубленного обследования даже в случаях, когда параметры МЦ женщины остаются в пределах нормы [400; 401]. В нашем исследовании в основной группе показатели АМК были очень высокими у пациенток при всех нозологических вариантах ДЗМЖ (Таблица 4.18, Рисунок 4.2). Таким образом, пациентки с ДЗМЖ требуют более углубленного обследования, начиная с детального изучения МФ.

Таким образом, для пациенток с ДЗМЖ установлены следующие особенности МФ: достоверно больше доля женщин с ранним (до 12 лет) менархе, более долгий период становления МЦ, для них чаще было характерным наличие дисменореи, нерегулярные и обильные менструации, наличие кровомазаний накануне менструации ($p < 0,05$). В позднем репродуктивном возрасте в группах пациенток с ДЗМЖ достоверно чаще в сравнении с контролем встречался укороченный (< 24 дней) или удлиненный (> 38 дней) цикл ($p < 0,05$). Также при анализе возрастных особенностей продолжительности МЦ внутри групп в нашем исследовании отмечено достоверное увеличение доли пациенток III и IV групп с укороченным МЦ с возрастом (в 3,2 раза в III группе и в 2,5 раза в группе IV, $p < 0,05$). Полученные данные соответствуют литературным источникам, согласно которым укороченный цикл является показателем доминирования эстрогенов и недостаточности прогестерона. По мнению большинства авторов, данные нарушения являются основой патогенеза как ДЗМЖ, так и значительной доли репродуктивных нарушений [252; 257; 267].

НЛФ зарегистрирован у значительно большего числа пациенток с ДЗМЖ, достоверное различие с контролем доказано для всех групп: в I группе – в 5,2 раза чаще, в группе II – в 3,7 раза, в группе III – в 6,1 раза и в 6,6 раза чаще – в группе IV ($p < 0,05$).

Достоверно большей среди групп пациенток с ДЗМЖ в сравнении с контролем оказалась доля пациенток с аномальной кровопотерей, причем в обеих возрастных подгруппах ($p < 0,05$). По совокупности признаков диагноз АМК был установлен в соответствующих группах пациенток с ДЗМЖ в 6,2; 5,7; 6,5 и в 6,8 раза чаще, чем в контроле ($p < 0,05$).

Таким образом, МФ является важным маркером гормональных нарушений у женщин с ДЗМЖ. Патогенез нарушений МФ у этих пациенток является сложным, многофакторным, и требует дальнейшего, более углубленного, изучения.

Мы также провели опрос и анализ относительно особенностей половой жизни, эти данные представлены в Таблице 4.19. Среди пациенток с ДЗМЖ, а именно в группах I, III и IV, процент женщин, имеющих регулярные половые отношения, оказался достоверно меньшим, чем в контроле ($p < 0,05$).

Таблица 4.19 – Особенности половой жизни обследованных женщин (n, %)

Группа, N	Половая жизнь		
	Регулярность		Отсутствует
	да	нет	
I, N = 126	108 (85,80 %)*	10 (7,90 %)	8 (6,30 %)
II, N = 92	86 (93,50 %)	5 (5,40 %)	1 (1,10 %)
III, N = 750	630 (84,00 %)*	62 (8,27 %)*	58 (7,73 %)
IV, N = 89	75 (84,27 %)*	6 (6,74 %)	8 (8,99 %)*
Контроль, N = 147	179 (94,20 %)	7 (3,70 %)	4 (2,10 %)
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.			

Показатели репродуктивного анамнеза представлены в Таблице 4.20. Детальный анализ репродуктивного анамнеза не выявил достоверных отличий между группами I, II, IV и контрольной по количеству родов. В группе III достоверно больше женщин, имевших только 1 роды в анамнезе, в сравнении с таковым показателем контроля ($p < 0,05$). При этом во всех группах большинство женщин рожали только один раз, около трети составили нерожавшие.

Таблица 4.20 – Репродуктивный анамнез женщин изучаемых групп (n, %)

Показатель \ Группа, N	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89	Контроль, N = 147
Роды:					
– 0	34 (26,98 %)	21 (22,83 %)	165 (22,00 %)	30 (33,71 %)	50 (34,01 %)
– 1	63 (50,00 %)	55 (59,78 %)	450 (60,00 %)*	44 (49,44 %)	75 (51,02 %)
– 2 и больше	29 (23,02 %)	16 (17,39 %)	135 (18,00 %)	15 (16,85 %)	22 (14,97 %)
Преждевременные роды	1 (0,79 %)	6 (6,52 %)	14 (1,87 %)	4 (4,49 %)	3 (2,04 %)
Перинатальные потери	3 (2,38 %)	1 (1,09 %)	7 (0,93 %)	3 (3,37 %)	2 (1,36 %)
Беременности, не закончившиеся родами:					
Искусственные аборты	49 (38,89 %)	40 (43,48 %)*	255 (34,00 %)	32 (35,96 %)	43 (29,25 %)
Эктопическая беременность	5 (3,97 %)	5 (5,43 %)	38 (5,07 %)	4 (4,49 %)	4 (2,72 %)
Спонтанный аборт в I триместре	25 (19,84 %)*	22 (23,91 %)*	173 (23,07 %)*	25 (28,09 %)*	13 (8,84 %)
– Выкидыш в I триместре	13 (10,32 %)	11 (11,96 %)*	92 (12,27 %)*	13 (14,61 %)*	7 (4,76 %)
– Неразвивающаяся беременность в I триместре	12 (9,52 %)	11 (11,96 %)*	81 (10,80 %)*	12 (13,48 %)*	6 (4,08 %)
Спонтанный аборт во II триместре	0 (0,00 %)	3 (3,26 %)	21 (2,80 %)	2 (2,25 %)	1 (0,68 %)
ИА до первых родов	16 (12,70 %)*	10 (10,87 %)*	105 (14,00 %)*	10 (11,24 %)*	3 (2,04 %)
Спонтанный аборт до первых родов	15 (11,90 %)*	13 (14,13 %)*	98 (13,07 %)*	15 (16,85 %)*	3 (2,04 %)
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.					

Также мы не обнаружили в сравниваемых группах различий по показателю возраста первых родов: I группа – 24 (21,00; 29,00), II – 25 (22,00; 29,00), III – 25 (22,00; 28,75), IV – 25 (21,00; 30,00) и 23 (21,00; 28,50) лет у женщин в контрольной группе. При этом возраст первой беременности в группе I составил

24 (22,00; 29,00) года, во II – 24 (22,00; 27,00), в III – 24 (21,00; 29,00), в IV группе – 23 (20,00; 26,00) года и 25 (21,00; 28,13) лет – в контроле.

Однако больший процент женщин с ДЗМЖ имели в анамнезе ИА. В отношении данного показателя доказано достоверное различие между контролем (43 (29,25 %) женщины) и группой II (40 (43,48 %) женщин). Подавляющее большинство женщин, как в контроле, так и в группах пациенток с ДЗМЖ, имели в анамнезе один ИА. Графически данные по количеству ИА в группах представлены на Рисунках 4.3–4.7. Искусственный аборт до первых родов имел место в анамнезе пациенток с ДЗМЖ в 5–7 раз чаще, чем в контроле. Максимальный показатель зарегистрирован в группе III – 105 человек (14,00 %), в группе I – 16 человек (12,70 %), в группе IV – 10 (11,24 %), в группе II – 10 (10,87 %) женщин. Данный показатель во всех группах пациенток с ДЗМЖ достоверно превышал таковой в контроле (3 случая (2,04 %), $p < 0,05$).

Анализ репродуктивных потерь выявил, что спонтанный аборт в первом триместре в анамнезе женщин с ДЗМЖ встречался в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В сравнении с контролем во всех группах зарегистрирован достоверно больший процент СА в первом триместре, наибольшим он оказался у пациенток группы IV – 28,09 %, т.е. практически у каждой третьей женщины данной группы. Это касается как выкидышей, так и неразвивающихся беременностей (во всех группах в структуре СА около половины составили выкидыши, и около половины – неразвивающаяся беременность).

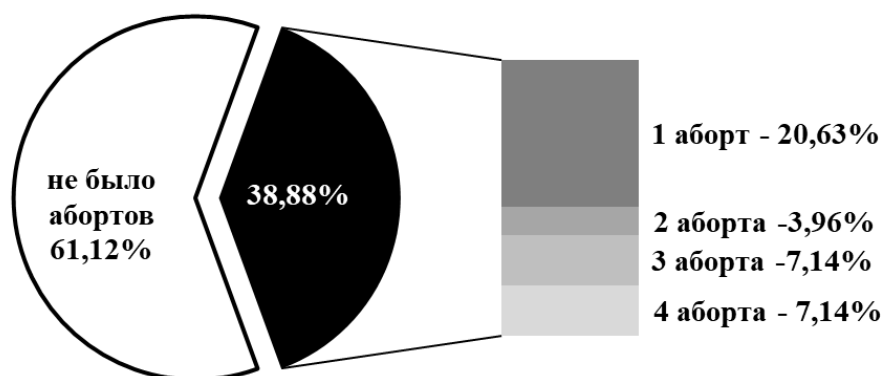


Рисунок 4.3 – Структура данных анамнеза в отношении искусственного прерывания беременности женщин группы I (N = 126)

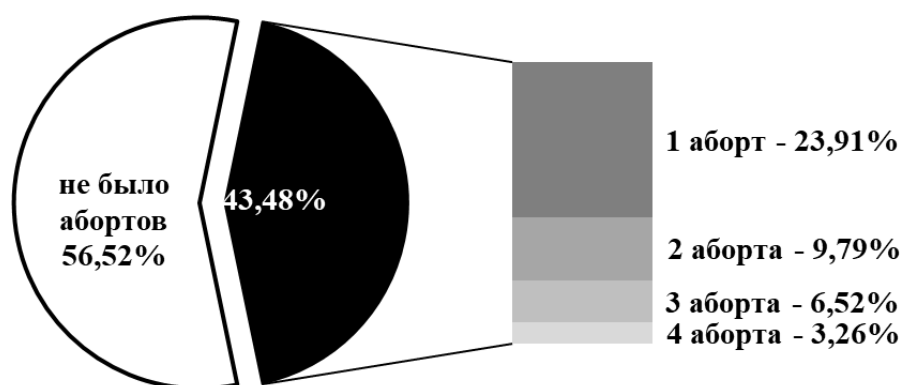


Рисунок 4.4 – Структура данных анамнеза в отношении искусственного прерывания беременности женщин группы II (N = 92)

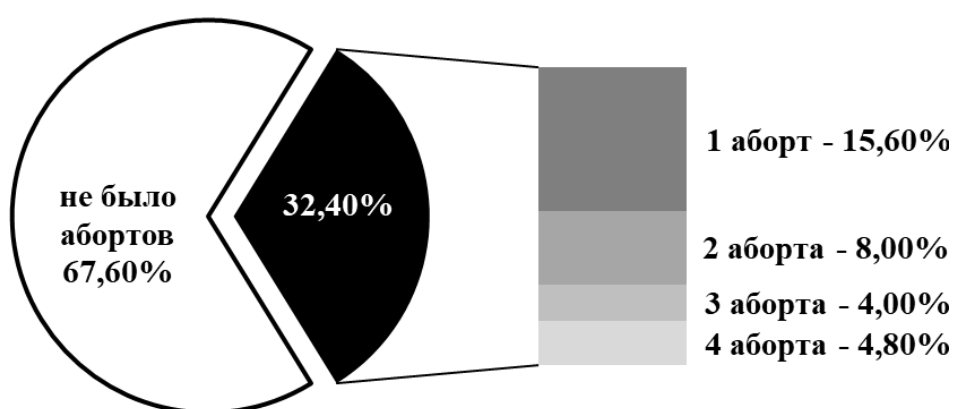


Рисунок 4.5 – Структура данных анамнеза в отношении искусственного прерывания беременности женщин группы III (N = 750)

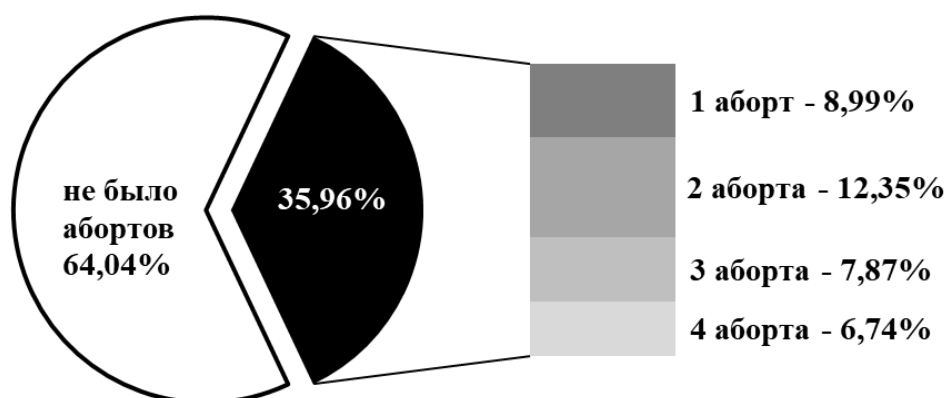


Рисунок 4.6 – Структура данных анамнеза в отношении искусственного прерывания беременности женщин группы IV (N = 89)

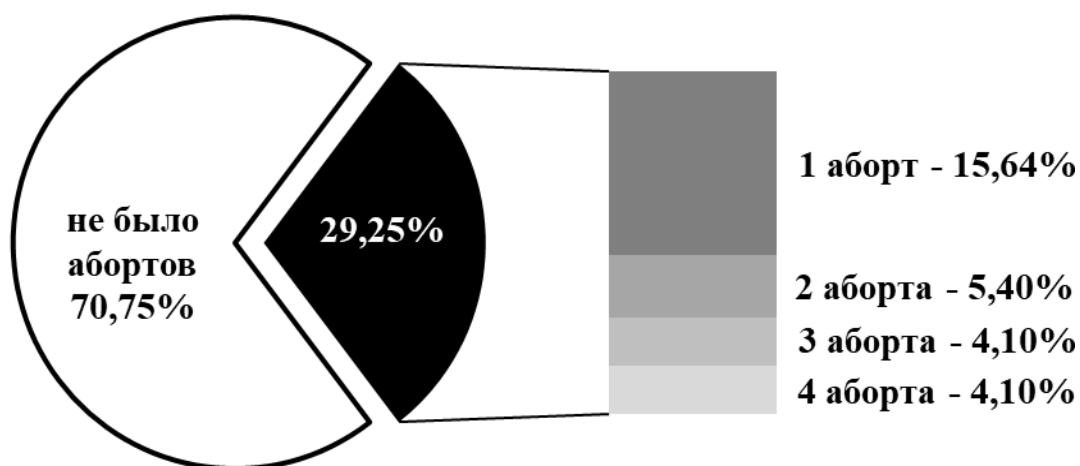


Рисунок 4.7 – Структура данных анамнеза в отношении искусственного прерывания беременности женщин контрольной группы (N = 147)

Мы считаем важным тот факт, что в основной группе достоверно большим был процент женщин, у которых СА произошел до первых родов. Получены достоверные различия этого показателя с контролем во всех группах, максимальный показатель оказался в группе IV – 16,85 % ($p < 0,05$).

Структура по количеству СА в группах пациенток с ДЗМЖ представлена на рисунках 4.8–4.12. Привычное невынашивание беременности (2 и более последовательных СА) имело место у незначительной части, большинство женщин имели в анамнезе лишь один СА в первом триместре.

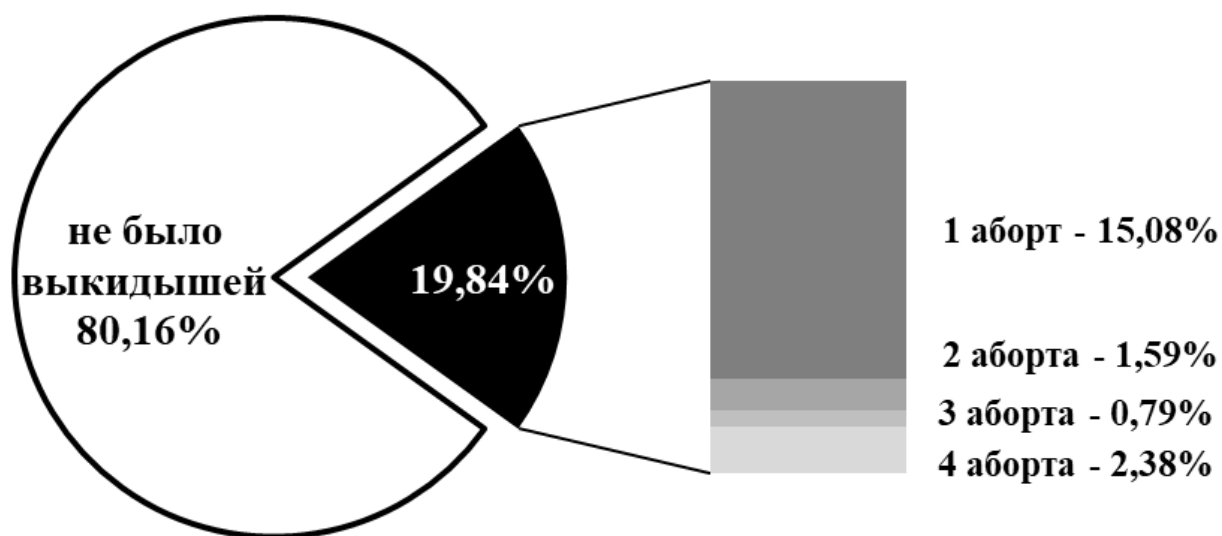


Рисунок 4.8 – Спонтанный аборт в анамнезе женщин группы I (N = 126)

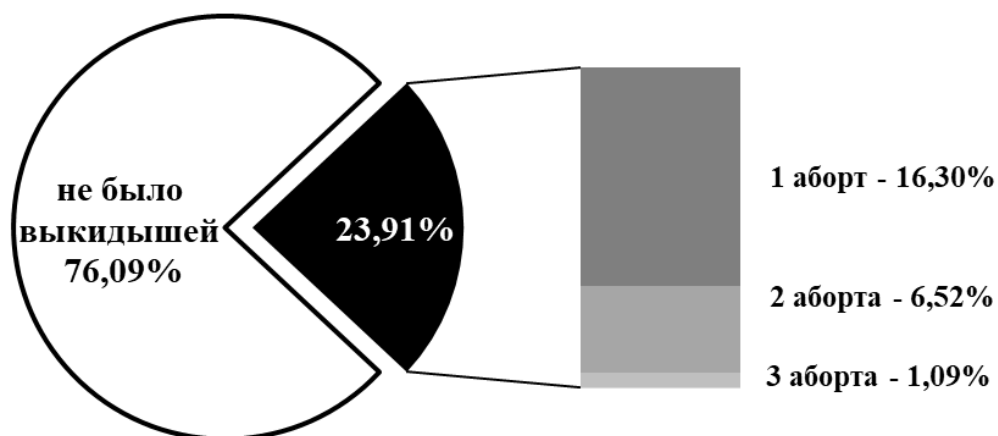


Рисунок 4.9 – Спонтанный аборт в анамнезе женщин группы II (N = 92)

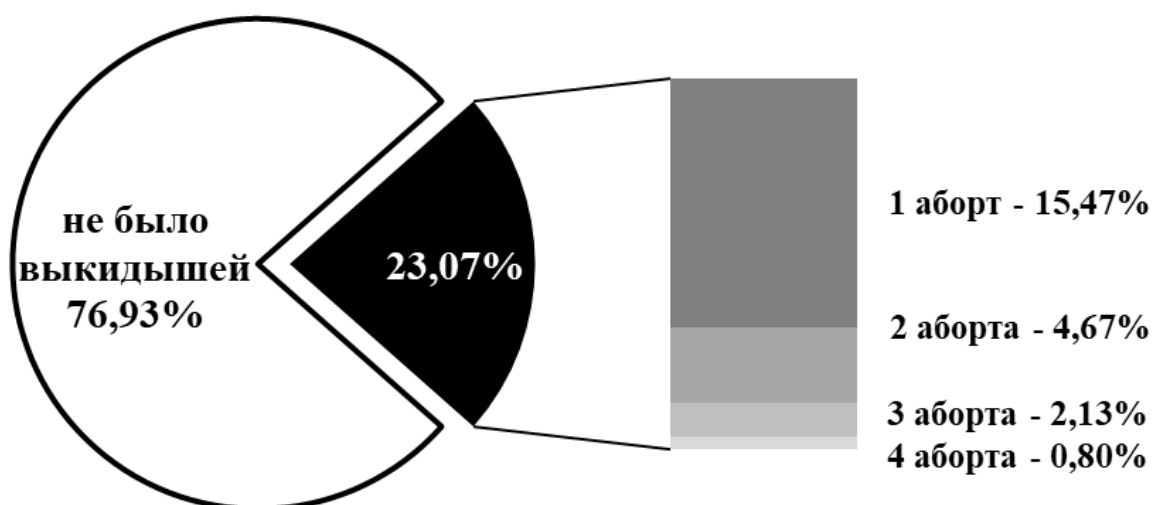


Рисунок 4.10 – Спонтанный аборт в анамнезе женщин группы III (N = 750)

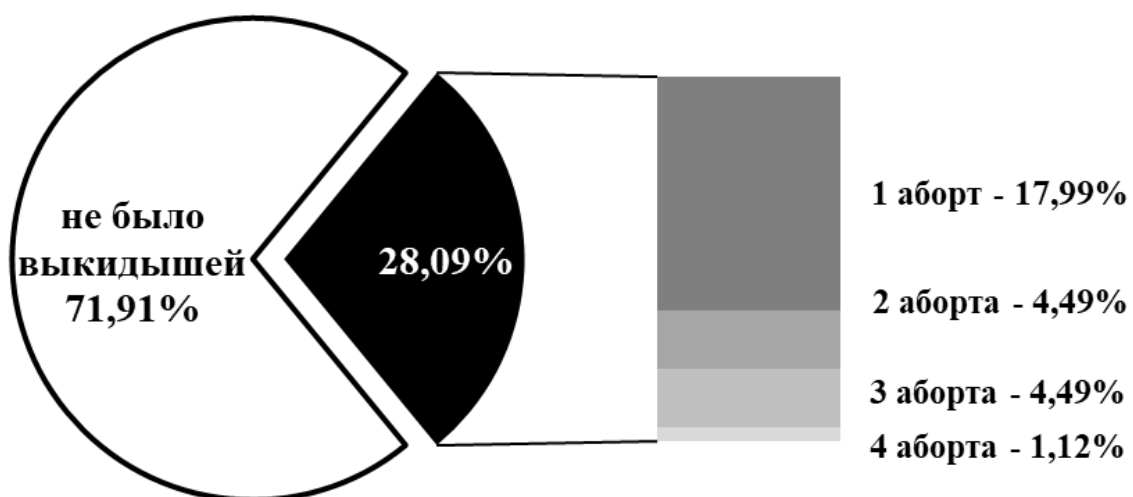


Рисунок 4.11 – Спонтанный аборт в анамнезе женщин группы IV (N = 89)

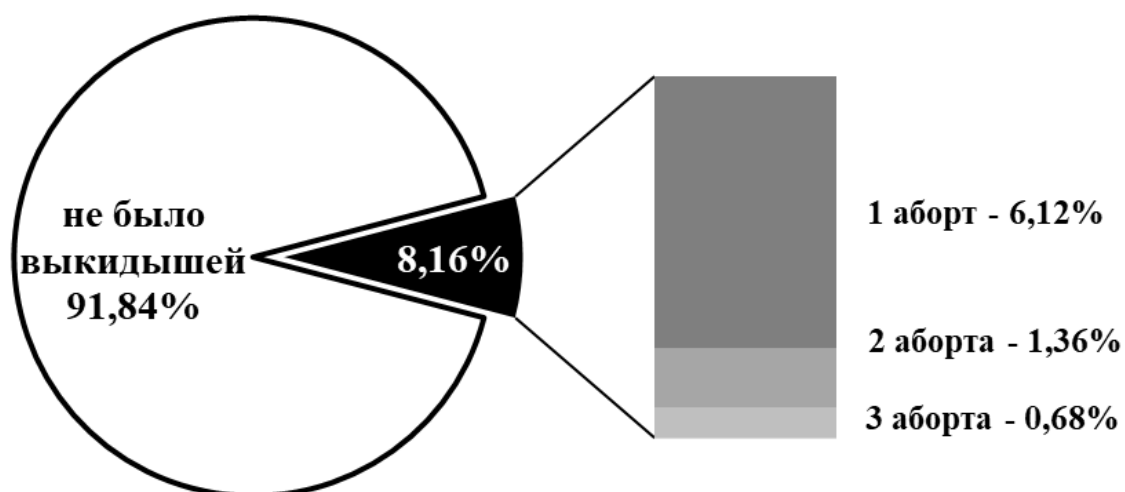


Рисунок 4.12 – Спонтанный аборт в анамнезе женщин контрольной группы (N = 147)

В отношении количества осложнений после искусственного или спонтанного аборта достоверных различий между группами не найдено (Таблица 4.21, 4.22). Общее число осложнений после ИА было 67 (17,81 %) среди пациенток с ДЗМЖ и 4 (9,30 %) в контроле. После СА эти показатели были 44 (17,96 %) и 2 (15,39 %) соответственно. Наиболее частым осложнением как после ИА, так и после СА, оказалось НМЦ, на втором месте – воспалительные заболевания матки.

Мы также провели детальный анализ распространенности и видов бесплодия у обследованных женщин (Таблица 4.23). Распространенность бесплодия практически в 2 раза выше во всех группах пациенток с ДЗМЖ в сравнении с контрольной группой (5,44 %), различие достоверно ($p < 0,05$) для групп II и III, где данный показатель бесплодия оказался максимальным.

Так, частота бесплодия у пациенток с галактореей выше в 2,2 раза в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Мы не выявили различий между основной и контрольной группами относительно доли первичного и вторичного бесплодия ($p > 0,05$).

В отношении причин бесплодия имелись следующие особенности: преобладающим во всех группах пациенток с ДЗМЖ оказалось бесплодие эндокринного генеза.

Таблица 4.23 – Частота и структура бесплодия у обследованных женщин (n/N, %)

Показатель	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89	Контроль, N = 147
Бесплодие:	12 / 126 (9,52 %)	11 / 92 (11,96 %)*	89 / 750 (11,87 %)*	9 / 89 (10,11 %)	8 / 147 (5,44 %)
– Первичное	5 / 12 (41,67 %)	4 / 11 (36,36 %)	42 / 89 (47,19 %)	5 / 9 (55,56 %)	3 / 8 (37,50 %)
– Вторичное	7 / 12 (58,33 %)	7 / 11 (63,64 %)	47 / 89 (52,81 %)	4 / 9 (44,44 %)	5 / 8 (62,50 %)
– Мужское	0 / 12 (0,00 %)*	1 / 11 (9,09 %)*	2 / 89 (2,25 %)*	2 / 9 (22,22 %)	4 / 8 (50,00 %)
– Женское	10 / 12 (83,33 %)*	7 / 11 (63,64 %)*	82 / 89 (92,13 %)*	5 / 9 (55,56 %)	2 / 8 (25,00 %)
– Мужское и женское	2 / 12 (16,67 %)	3 / 11 (27,27 %)	5 / 89 (5,62 %)*	2 / 9 (22,22 %)	2 / 8 (25,00 %)
Причины женского бесплодия:					
– Трубно-перитонеальный и другие механические факторы (маточный, шеечный)	4 / 12 (33,33 %)	3 / 10 (30,00 %)	30 / 87 (34,48 %)	3 / 7 (42,86 %)	0 (0,00 %)
– Эндокринное	5 / 12 (41,67 %)	4 / 10 (40,00 %)	33 / 87 (37,93 %)	3 / 7 (42,86 %)	0 (0,00 %)
– Иммунологическое	1 / 12 (8,33 %)	1 / 10 (10,00 %)	9 / 87 (10,34 %)	1 / 7 (14,29 %)	1 / 4 (25,00 %)
– Другие причины и неясного генеза	2 / 12 (16,67 %)	2 / 10 (20,00 %)	15 / 87 (17,25 %)	0 / 7 (0,00 %)	3 / 4 (75,00 %)
ВРТ	4 (33,33 %)	4 (36,36 %)	35 (39,33 %)	5 (55,56 %)	0 (0,00 %)
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.					

Трубно-перитонеальный фактор составил максимальную долю в группе IV – 42,86 %, во всех остальных группах около трети пациенток с бесплодием имели данную причину. Лечение с использованием ВРТ проводилось примерно в равном проценте случаев во всех группах пациенток с ДЗМЖ, в контроле таких пациенток не было.

Анализ лактационного анамнеза продемонстрировал высокую значимость нарушений физиологии этого процесса в развитии ДЗМЖ (Таблица 4.24).

Таблица 4.24 – Лактационный анамнез женщин изучаемых групп (n, %)

Показатель	I, N = 92	II, N = 71	III, N = 585	IV, N = 59	Контроль, N = 97
Нарушения лактации, в т.ч.:	25 (27,17 %)*	19 (26,76 %)*	186 (31,79 %)*	16 (27,12 %)*	12 (12,37 %)
– Мастит	2 (2,17 %)	2 (2,82 %)	17 (2,91 %)	2 (3,39 %)	1 (1,03 %)
– Лактостаз	4 (4,35 %)	12 (16,90 %)*	58 (9,91 %)	6 (10,17 %)	4 (4,12 %)
– Гипогалактия	6 (6,52 %)	2 (2,82 %)	47 (8,03 %)*	4 (6,78 %)	2 (1,06 %)
– Агалактия	2 (2,17 %)	1 (1,41 %)	19 (3,25 %)	4 (6,78 %)	2 (1,06 %)
– Предупреждение лактации	11 (11,96 %)*	2 (2,82 %)	45 (7,69 %)	4 (6,78 %)	3 (3,09 %)
Общая продолжительность лактации:					
– до 3 месяцев	38 (41,30 %)*	19 (26,76 %)*	196 (34,50 %)*	26 (44,07 %)*	8 (6,25 %)
– от 3 до 6 месяцев	11 (11,96 %)	19 (26,76 %)*	138 (23,59 %)*	21 (35,59 %)*	7 (7,22 %)
– от 6 мес. до 1 года	11 (11,96 %)*	12 (16,90 %)*	133 (22,74 %)*	4 (6,78 %)*	34 (35,05 %)
– больше 1 года	38 (41,30 %)*	33 (46,48 %)*	251 (42,91 %)*	12 (20,34 %)*	82 (84,54 %)
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.					

Для больных с ДЗМЖ был характерен короткий (до 3 и от 3 до 6 месяцев) период грудного вскармливания, и достоверно реже – продолжительность ГВ от 6 месяцев до 1 года и более, по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Достоверно чаще для всех форм ДЗМЖ в сравнении с контролем имели место нарушения лактации, а именно лактостаз, гипогалактия ($p < 0,05$), что, собственно говоря, было ожидаемым и совпадало с данными других исследователей.

Мы установили, что наличие гинекологических заболеваний является достоверным фактором развития всех форм ДЗМЖ (Таблица 4.25). Так, количество женщин без гинекологических заболеваний было достоверно выше в

контрольной группе (84,35 %, $p < 0,05$), в то время как в группах пациенток с различными нозологическими вариантами ДЗМЖ таких пациенток было в 2,5–3,4 раза меньше. ДЗМЖ сочетаются с гинекологическими заболеваниями у 74,17 % пациенток, максимальный показатель характерен для кистозной формы с пролиферацией эпителия: 77,53 %.

Таблица 4.25 – Гинекологические заболевания в изучаемых группах (n, %)

Заболевания	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89	Контроль, N = 147
Воспалительные заболевания матки и придатков	25 (19,84 %)*	28 (30,43 %)*	176 (23,47 %)*	30 (33,71 %)*	0 (0,00 %)
Кольпит, бак.вагиноз	6 (4,76 %)	5 (5,43 %)	54 (7,20 % %)	7 (7,87 %)	6 (4,08 %)
НМЦ	43 (34,13 %)*	29 (31,52 %)*	290 (38,67 %)*	33 (37,08 %)*	14 (9,52 %)
Дисменорея	33 (26,19 %)*	21 (22,82 %)*	228 (30,40 %)*	29 (32,58 %)*	9 (6,12 %)
Лейомиома матки	9 (7,14 %)*	8 (8,70 %)*	78 (10,40 %)*	11 (12,36 %)*	0 (0,00 %)
Эндометриоз	12 (9,50 %)*	4 (4,30 %)*	75 (10,00 %)*	6 (6,75 %)*	0 (0,00 %)
Кисты яичников	2 (1,60 %)	3 (3,30 %)*	25 (3,33 %)*	2 (2,25 %)	0 (0,00 %)
ГЭ	1 (0,80 %)	2 (2,20 %)	15 (2,00 %)	3 (3,37 %)*	0 (0,00 %)
Полипы матки и шейки матки	8 (6,35 %)*	4 (4,35 %)*	52 (6,93 %)*	7 (7,87 %)*	0 (0,00 %)
ПМС	1 (0,79 %)	2 (2,17 %)	7 (0,93 %)	1 (1,12 %)	1 (0,68 %)
СПКЯ	2 (1,59 %)	3 (3,26 %)	22 (2,93 %)	1 (1,12 %)	0 (0,00 %)
Заболевания шейки матки	7 (5,56 %)	6 (6,52 %)*	52 (6,93 %)*	11 (12,36 %)*	1 (0,68 %)
Наличие нескольких заболеваний	51 (40,48 %)*	31 (33,70 %)*	339 (45,20 %)*	49 (55,06 %)*	8 (5,44 %)
Отсутствие гинекологических заболеваний	42 (33,33 %)*	26 (28,26 %)*	185 (24,67 %)*	20 (22,47 %)*	124 (84,35 %)

Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.

Во всех группах пациенток с ДЗМЖ оказалась, как уже говорилось выше, чрезвычайно высокой частота НМЦ: от 31,52 % при галакторее до 38,67 % при дисплазии. Кроме того, достоверно чаще в сравнении с контролем имели место воспалительные заболевания матки и придатков, дисменорея, лейомиома матки, эндометриоз, полипы ($p < 0,05$). В группах I, II и III также достоверно чаще обнаруживались кисты яичников, а в группе IV – гиперплазия эндометрия ($p < 0,05$). Кроме того, для групп II, III и IV доказана достоверно большая частота заболеваний шейки матки в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Показатель наличия у одной пациентки одновременно нескольких гинекологических заболеваний был достоверно выше во всех группах пациенток с ДЗМЖ в сравнении с контролем: в 7,4 раза в группе I, в 6,2 раза в группе II, в 8,3 раза в группе III, в 10,1 раза в группе IV ($p < 0,05$).

Также был проанализирован соматический анамнез пациенток изучаемых групп (Таблица 4.26).

Таблица 4.26 – Соматический анамнез пациенток изучаемых групп (n, %)

Виды заболеваний	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89	Контроль, N = 147
ССС	7 (5,56 %)	2 (2,17 %)	26 (3,47 %)	3 (3,37 %)	5 (3,40 %)
ЖКТ	18 (14,29 %)*	11 (11,96 %)*	121 (16,13 %)*	13 (14,61 %)*	2 (1,36 %)
Органы дыхания	4 (3,17 %)	3 (3,26 %)	23 (3,07 %)	4 (4,49 %)	4 (2,72 %)
Мочевыделительной системы	1 (0,79 %)	2 (2,17 %)	15 (2,00 %)	2 (2,25 %)	0 (0,00 %)
Нервной системы и опорно-двигательного аппарата	10 (7,94 %)	3 (3,26 %)	35 (4,67 %)	3 (3,37 %)	4 (2,72 %)
Аутоиммунные и аллергические	16 (12,70 %)*	11 (11,96 %)*	144 (19,20 %)*	12 (13,48 %)*	3 (2,04 %)
Эндокринные, в т.ч.:	10 (7,94 %)*	3 (3,26 %)*	93 (12,40 %)*	10 (11,24 %)*	0 (0,00 %)
– ЩЖ	7 (5,56 %)*	2 (2,17 %)	84 (11,20 %)*	7 (7,87 %)*	0 (0,00 %)

Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.

Анализ особенностей соматического анамнеза продемонстрировал достоверно больший процент заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) во всех группах пациенток с ДЗМЖ, эндокринных заболеваний, в первую очередь – щитовидной железы, а также аутоиммунных и аллергических состояний в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Мы также проанализировали показатели ИМТ и некоторые параметры, характеризующие образ жизни, в изучаемых группах, данные представлены в Таблице 4.27.

Таблица 4.27 – Показатели ИМТ и особенности образа жизни женщин у женщин исследуемых групп (n, %)

Показатель	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89	Контроль, N = 147
ИМТ (Me (25%; 75%)):	22,49 (20,70; 26,72)	22,51 (20,71; 25,22)	23,13 (21,13; 27,14)	23,03 (21,16; 25,77)	22,22 (20,35; 24,39)
– < 18,5	6 (4,76 %)	5 (5,43 %)	31 (4,13 %)	3 (3,37 %)	7 (4,76 %)
– 18,5–25	83 (65,87 %)	63 (68,48 %)	468 (62,4 %)*	60 (67,42 %)	110 (74,83 %)
– 25–30	29 (23,02 %)	19 (20,65 %)	204 (27,20 %)*	22 (24,72 %)	23 (15,65 %)
– > 30	8 (6,35 %)	5 (5,43 %)	47 (6,27 %)*	4 (4,49 %)	7 (4,76 %)
Малоподвижный образ жизни	75 (59,52 %)*	46 (50,00 %)	411 (54,80 %)*	45 (50,56 %)	57 (38,78 %)
Курение	20 (15,87 %)	17 (18,48 %)	146 (19,47 %)*	23 (25,84 %)*	13 (8,84 %)
Стаж курения, годы (Me (25%; 75%))	2 (2,00; 3,00)	4 (2,00; 5,00)*	5 (3,00; 6,00)*	5 (3,5; 6,00)*	2 (1,00; 3,00)
Количество сигарет в день (Me (25%; 75%))	7 (5,75; 10,00)*	8 (5,00; 10,00)*	5 (4,00; 10,00)*	9 (8,00; 10,00)*	4 (2,00; 5,00)
Употребление алкоголя > 100 мл в неделю	37 (29,37 %)	25 (27,17 %)	168 (22,40 %)	22 (24,72 %)	29 (19,73 %)
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.					

В III группе в сравнении с контролем достоверно больше доля пациенток с избытком массы тела ($25 < \text{ИМТ} \leq 30$) и с ожирением ($\text{ИМТ} > 30$) ($p < 0,05$), тогда как по среднему показателю достоверных отличий не выявлено. Среди пациенток I и III групп достоверно больше доля тех, кто ведет малоподвижный образ жизни ($p < 0,05$).

Нами обнаружено существенное влияние такого фактора, как курение, на развитие ДЗМЖ. Имеет значение как сам факт курения, так и продолжительность (стаж) данной вредной привычки, а также количество ежедневно выкуриваемых сигарет. Так, в группах III и IV доля курящих достоверно больше, чем в контрольной: в 2,2 и в 2,9 раза соответственно ($p < 0,05$). Причем, у курящих групп II, III, и IV в сравнении с курящими контрольной группы оказался достоверно больше стаж курения, а количество выкуриваемых ежедневно сигарет достоверно больше во всех группах пациенток с ДЗМЖ ($p < 0,05$).

Что касается употребления алкоголя, то по данному аспекту достоверных различий между группами не было выявлено.

Анализ показателей семейного анамнеза (Таблица 4.28) выявил достоверно больший процент доброкачественных опухолей и дисгормональных заболеваний молочных желез у родственников больных сравнительно с контролем ($p < 0,05$). Кроме того, для групп I и IV выявлены достоверные различия в отношении злокачественных опухолей других локализаций ($p < 0,05$) (кроме молочных желез и половых органов), что может быть причиной длительного стресса вследствие семейной ситуации.

Таким образом, анализ особенностей жалоб женщин репродуктивного возраста с ДЗМЖ, продолжительности заболевания, семейного, соматического, лактационного, гинекологического анамнеза продемонстрировал наличие тесной взаимосвязи между состоянием МЖ и репродуктивным здоровьем и анамнезом. Такая взаимосвязь может быть различной силы, является многоплановой и неоднозначной, природа ее до сегодняшнего дня большей частью остается невыясненной.

Таблица 4.28 – Отягощенный семейный анамнез женщин обследуемых групп (n, %)

Виды заболеваний	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89	Контроль, N = 147
Доброкачественные опухоли МЖ	1 (0,79 %)	4 (4,35 %)	32 (4,27 %)*	4 (4,49)*	1 (0,68 %)
ДЗМЖ	3 (2,38 %)	5 (5,43 %)*	48 (6,40 %)*	6 (6,74 %)*	1 (0,68 %)
Доброкачественные опухоли половых органов	2 (1,59 %)	1 (1,09 %)	19 (2,53 %)	4 (4,49 %)	3 (2,04 %)
Злокачественные новообразования:	15 (11,9 %)*	10 (10,87 %)	58 (7,73 %)	13 (14,61 %)*	7 (4,76 %)
– РМЖ	5 (3,97 %)	3 (3,26 %)	32 (4,27 %)	4 (4,49 %)	3 (2,04 %)
– Половых органов	2 (1,59 %)	1 (1,09 %)	7 (0,93 %)	2 (2,25 %)	1 (0,68 %)
– Других локализаций	9 (7,14 %)*	6 (6,52 %)	19 (2,53 %)	7 (7,87 %)*	3 (2,04 %)
Эндокринные, в т.ч.:	5 (3,97 %)	3 (3,26 %)	50 (6,67 %)	6 (6,74 %)	10 (6,80 %)
– ЩЖ	2 (1,59 %)	1 (1,09 %)	33 (4,40 %)	5 (5,62 %)	6 (4,08 %)
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.					

Проведенный нами анализ показал, что разнообразные нарушения РЗ являются факторами, приводящими к развитию таких ДЗМЖ, как мастодиния, галакторея и ДМЖ. Выполненный детальный всесторонний анализ с применением различных математических методик позволил выявить существование определенных отличий в факторах риска развития таких ДЗМЖ, как мастодиния, галакторея и ДМЖ. Общими для всех этих нозологических форм ДЗМЖ были нарушения лактации и наличие в анамнезе репродуктивных потерь, в первую очередь, самопроизвольного аборта в I триместре.

В то же время, для ДМЖ значение имели также наличие сопутствующих заболеваний ЩЖ, аутоиммунных и аллергических заболеваний, аборт в анамнезе, гинекологические заболевания, в частности, воспалительные и гиперпролиферативные, а также наличие нескольких гинекологических заболеваний у одной пациентки одновременно.

Кроме того, общими для ДМЖ и мастодинии факторами оказались нерегулярные менструации, отсутствие постоянных брачных и половых отношений. Общим фактором для ДМЖ и галактореи явилось раннее менархе (до 12 лет).

Наличие злокачественных новообразований в семейном анамнезе ассоциировалось с большим риском развития галактореи и мастодинии.

В соматическом анамнезе пациенток с галактореей достоверно чаще имели место сопутствующие заболевания нервной системы.

У пациенток с дисплазией МЖ длительность заболевания была достоверно больше в сравнении с мастодинией и галактореей. Это позволяет сделать предположение, что мастодиния, галакторея и ДМЖ являются лишь разными клиническими формами ДЗМЖ, но имеют общую этиологию и патогенез. Мастодиния и галакторея, которые вначале проявляются как изолированные симптомы, по сути, являются более ранними и/или легкими, функциональными, проявлениями гормональных нарушений в организме женщины. Со временем, без лечения, в большинстве случаев происходит дальнейшее развитие патоморфологических изменений в тканях МЖ, что проявляется уже развернутой клинической картиной ДМЖ.

Учитывая различия в факторах, приводящих к развитию разных нозологических форм ДЗМЖ, можно предположить, что патологическое влияние на состояние МЖ таких факторов, как воспалительные и гиперпролиферативные гинекологические заболевания, аборты в анамнезе, наличие заболеваний ЩЖ, аутоиммунных и аллергических заболеваний, является более глубоким и быстрым, что приводит к развитию не только функциональных, но и структурных и морфологических изменений в виде ДМЖ. В то же время такие факторы, как отсутствие постоянных брачных и половых отношений, наличие злокачественных новообразований в семейном анамнезе – причина длительного стресса, со временем приводящего к гормональным нарушениям, как следствие, приводят к развитию ДЗМЖ и нарушений репродуктивного здоровья.

В нашем исследовании установлено, что наиболее значимое негативное влияние на состояние МЖ оказывают нарушения лактации и наличие в анамнезе репродуктивных потерь (наиболее часто это – ранний СА), которые имели место в анамнезе пациенток с ДЗМЖ в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе.

Таким образом, данные, полученные при детальном анализе особенностей состояния здоровья и анамнеза женщин с ДЗМЖ в сравнении с контролем, позволяют сделать вывод, что, с одной стороны, такие нарушения репродуктивного здоровья, как ряд гинекологических заболеваний, репродуктивные потери, нарушения лактации, оказывают неблагоприятное влияние на состояние МЖ и приводят к развитию ДЗМЖ.

С другой стороны, наличие симптомов ДЗМЖ может быть ранним маркером нарушений гормонального баланса женщины и связанных с этим определенных нарушений репродуктивного здоровья. При более детальном обследовании пациенток с ДЗМЖ выявляются латентные или доклинические формы таких нарушений, без лечения в дальнейшем эти нарушения прогрессируют, но вместе с тем прогрессируют и углубляются патологические изменения МЖ. Таким образом формируется патологический «замкнутый круг».

4.2. Регрессионный анализ основных факторов риска развития неопухолевых заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста

Для более детального анализа влияния нарушений РЗ женщины на состояние МЖ и выделения наиболее значимых факторов риска развития ДЗМЖ мы выполнили логистический регрессионный анализ. Для математической обработки данных использовали парную линейную регрессию (метод наименьших квадратов). При однофакторном анализе проанализированы 63 фактора, из которых 5 – данные социального и семейного статуса, 14 – репродуктивного анамнеза, 9 – становление и характер МФ, 7 – сопутствующие гинекологические заболевания, 20 – лактационный анамнез, 5 – эндокринные заболевания, в

частности щитовидной железы и гиперпролактинемия, 3 – относительно вредных привычек.

Данные логистической регрессии для всех нозологических форм ДЗМЖ (суммарно) и всех возрастных групп представлены в Таблице 4.29. Достоверное влияние ($p < 0,05$) установлено для 42 факторов, из них отрицательное для 37, защитное – для 5.

Регрессионный анализ показал, что наиболее значимыми оказались нарушения лактации, продолжительность лактации и наличие РП. В частности, наибольший коэффициент патологической связи был при таких нарушениях лактации: наличие лактационного мастита в анамнезе, краткосрочный период ГВ (до 6 месяцев, в меньшей степени до 3 и до 1 месяцев), в том числе краткосрочный период ГВ в первых родах, лактостаз. Достоверно наиболее значимым оказалось такое нарушение режима ГВ, как докорм из бутылочки смесью, внезапное немедикаментозное прекращение лактации (ВНПЛ), предупреждение лактации. Зато фактор «продолжительность ГВ больше года», в частности также в первых родах, продемонстрировал значительный защитный эффект.

Таблица 4.29 – Результаты линейного регрессионного анализа влияния основных факторов риска на развитие ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t- статистика	p- значение
Лактационный мастит	0,305	0,129	2,360	0,025
Общая продолжительность ГВ < 6 мес.	0,196	0,025	7,746	< 0,001
Общая продолжительность ГВ > 12 мес.	–0,187	0,028	–6,583	< 0,001
Докорм смесью из бутылочки	0,179	0,085	2,104	0,038
Продолжительность ГВ в 1-х родах до 6 мес.	0,175	0,026	6,820	< 0,001
Продолжительность ГВ в 1-х родах до 1 мес.	0,160	0,043	3,683	0,0002
Продолжительность ГВ в 1-х родах > 12 мес.	–0,153	0,031	–4,962	< 0,001

Продолжение Таблицы 4.29

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t- статистика	p- значение
Общая продолжительность ГВ до 3 мес.	0,151	0,033	4,529	< 0,001
Общая продолжительность ГВ до 1 мес.	0,151	0,046	3,250	0,001
РП до 1-х родов	0,148	0,037	4,037	0,0001
Общая продолжительность ГВ 3–6 мес.	0,146	0,030	4,794	< 0,001
РП и ИА суммарно до 1-х родов	0,134	0,030	4,485	< 0,001
Продолжительность ГВ в 1-х родах до 3 мес.	0,133	0,033	4,019	0,0001
Продолжительность ГВ до 6 мес.	0,128	0,031	4,156	< 0,001
Курение	0,120	0,044	2,735	0,006
ВНПЛ	0,118	0,050	2,341	0,019
СА в I триместре в анамнезе	0,110	0,025	4,381	< 0,001
Дисменорея	0,110	0,048	2,299	0,022
Наличие РП в анамнезе	0,110	0,024	4,589	< 0,001
Предупреждение лактации	0,108	0,047	2,301	0,022
Лактостаз	0,104	0,043	2,426	0,015
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	0,100	0,034	2,929	0,003
СА в анамнезе	0,099	0,033	2,999	0,003
Бесплодие	0,097	0,035	2,807	0,005
Гиперпролактинемия	0,097	0,046	2,093	0,037
СПКЯ	0,095	0,047	2,013	0,044
Полипы эндометрия	0,092	0,043	2,136	0,033
Нарушение функции ЩЖ	0,089	0,023	3,866	0,0001
Высшее образование	0,079	0,035	2,251	0,025
Эндометриоз	0,074	0,035	2,106	0,035
Лейомиома матки	0,074	0,035	2,072	0,038
Наличие заболеваний ЩЖ	0,071	0,027	2,583	0,010

Продолжение Таблицы 4.29

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t- статистика	p- значение
ИА в анамнезе	0,066	0,021	3,166	0,002
Воспалительные заболевания половой сферы	0,060	0,023	2,567	0,010
НМЦ	0,042	0,021	2,060	0,040
Продолжительность курения (лет)	0,032	0,010	3,328	0,001
Продолжительность бесплодия	0,021	0,007	3,035	0,003
Продолжительность ГВ в 1-х родах, мес.	-0,017	0,002	-7,518	< 0,001
Возраст менархе	-0,014	0,006	-2,292	0,022
Общая продолжительность ГВ в мес.	-0,013	0,002	-7,371	< 0,001
Количество сигарет в день	0,012	0,004	2,732	0,006

Среди данных репродуктивного анамнеза самым значимым был коэффициент патологической связи для факторов «наличие репродуктивных потерь до 1-х родов», «наличие в анамнезе РП в I-ом триместре».

Относительно образа жизни, значимое влияние продемонстрировано для курения и (в меньшей степени) – его продолжительности и количества сигарет в день.

Для таких факторов репродуктивного анамнеза, как эктопическая беременность, самопроизвольный и искусственный аборт также доказано негативное влияние.

Среди сопутствующей гинекологической патологии достоверно значимыми оказались: дисменорея, бесплодие (и его продолжительность), СПКЯ, полипы эндометрия, эндометриоз, лейомиома матки, НМЦ, воспалительные заболевания. Среди эндокринных нарушений имели значение наличие ГПРЛ и нарушения функции ЩЖ, в меньшей степени – наличие заболеваний ЩЖ. Высшее образование также оказалась достоверным фактором риска развития ДЗМЖ.

Защитный эффект доказан для продолжительности ГВ в первых родах и в течение жизни. Поздний возраст менархе также продемонстрировал защитный эффект.

Мы дополнительно провели анализ негативного влияния 62 факторов на развитие отдельных нозологических форм ДЗМЖ: диффузной, кистозно-пролиферативной форм дисплазии, мастодинии и галактореи.

В развитии мастодинии (группа I) у женщин репродуктивного возраста достоверное влияние ($p < 0,05$) установлено для 23 фактора из проанализированных 62, из них отрицательное для 20, защитное для 3 (Таблица 4.30).

Таблица 4.30 – Результаты линейного регрессионного анализа влияния основных факторов риска на развитие мастодинии (группа I) у женщин репродуктивного возраста

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t-статистика	p-значение
Продолжительность ГВ в 1-х родах до 1 мес.	0,534	0,155	3,449	0,001
Общая продолжительность ГВ до 1 мес.	0,519	0,163	3,178	0,002
Общая продолжительность ГВ до 3 мес.	0,465	0,108	4,295	0,000
Репродуктивные потери до 1-х родов	0,435	0,144	3,016	0,003
Общая продолжительность ГВ < 6 мес.	0,403	0,083	4,871	0,000
ВНПЛ	0,396	0,158	2,502	0,013
Предупреждение лактации	0,389	0,135	2,890	0,004
Продолжительность ГВ в 1-х родах до 3 мес.	0,373	0,102	3,678	0,0003
Курение	0,343	0,149	2,296	0,022
Продолжительность ГВ в 1-х родах до 6 мес.	0,320	0,079	4,073	0,0001
Общая продолжительность ГВ 3–6 мес.	0,240	0,120	1,995	0,047

Продолжение Таблицы 4.30

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t- статистика	p- значение
Неразвивающаяся беременность	0,239	0,110	2,169	0,031
Спонтанный аборт	0,229	0,080	2,858	0,005
РП в анамнезе	0,207	0,075	2,750	0,006
Общая продолжительность ГВ > 12 мес.	-0,205	0,069	-2,982	0,003
Продолжительность бесплодия	0,145	0,038	3,843	0,002
ИА в анамнезе	0,118	0,058	2,013	0,045
Продолжительность курения, лет	0,116	0,036	3,225	0,001
Количество сигарет в день	0,040	0,015	2,607	0,010
Продолжительность ГВ в 1-х родах, мес.	-0,027	0,006	-4,385	0,000
Общая продолжительность ГВ в мес.	-0,024	0,005	-4,743	0,000

В этой подгруппе сохраняется негативное влияние кратковременного периода ГВ, но с высокой степенью достоверности увеличивается значение негативного воздействия такого фактора риска, как наличие в анамнезе репродуктивных потерь до 1-х родов ($k = 0,435$, $p = 0,003$), ВНПЛ ($k = 0,396$, $p = 0,013$) и предупреждения лактации ($k = 0,389$, $p = 0,004$), наличия СА в анамнезе ($k = 0,229$, $p = 0,005$), в том числе неразвивающейся беременности ($k = 0,239$, $p = 0,031$), а также РП (спонтанного аборта в первом триместре суммарно с ЭБ) ($k = 0,207$, $p = 0,006$).

Следует отметить, что данный анализ не установил существенной роли гинекологических заболеваний в развитии мастодинии, риск достоверно повышается только с увеличением длительности бесплодия ($k = 0,145$, $p = 0,002$).

В I группе также доказано негативное влияние курения, риск увеличивается при увеличении стажа курения и количества сигарет в день.

Достоверное защитное влияние для группы пациенток с мастодинией установлено в отношении фактора длительной лактации.

В группе II (галакторея) достоверное влияние ($p < 0,05$) установлено для 27 факторов из проанализированных 62, из них негативное для 24, защитное для 3 (Таблица 4.31). В данной группе также подтверждено достоверное негативное влияние краткосрочной лактации и некоторых нарушений лактации (в частности, лактостаза), но наибольшее влияние с высокой степенью достоверности и по значению коэффициента установлено для фактора «наличие РП до 1 родов» – $k = 0,504$, $p = 0,0003$.

Таблица 4.31 – Результаты линейного регрессионного анализа влияния основных факторов риска на развитие галактореи (группа II) у женщин репродуктивного возраста

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t- статистика	p- значение
РП до 1-х родов	0,504	0,139	3,619	0,0004
Продолжительность ГВ в 1-х родах до 1 мес.	0,495	0,196	2,520	0,013
Общая продолжительность ГВ до 1 мес.	0,491	0,197	2,496	0,013
Общая продолжительность ГВ < 6 мес.	0,477	0,078	6,146	< 0,001
Гиперпролактинемия	0,451	0,118	3,832	0,0002
Общая продолжительность ГВ 3–6 мес.	0,432	0,097	4,466	< 0,001
Лактостаз	0,424	0,122	3,472	0,001
Общая продолжительность ГВ до 3 мес.	0,408	0,126	3,230	0,001
Продолжительность ГВ в первых родах до 6 мес.	0,391	0,075	5,199	< 0,001
Продолжительность ГВ в 1-х родах до 3 мес.	0,351	0,108	3,243	0,001
Продолжительность ГВ в 1-х родах 3–6 мес.	0,321	0,097	3,303	0,001
СА в I триместре в анамнезе	0,278	0,079	3,513	0,001
Бесплодие	0,273	0,110	2,477	0,014
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	0,273	0,110	2,477	0,014

Продолжение Таблицы 4.31

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t- статистика	p- значение
РП в I триместре в анамнезе	0,262	0,074	3,539	0,0005
Выкидыши в анамнезе	0,243	0,108	2,253	0,025
Высшее образование	0,229	0,105	2,178	0,031
Продолжительность бесплодия	0,175	0,036	4,803	0,0003
Гинекологические воспалительные заболевания	0,170	0,065	2,610	0,010
Общая продолжительность ГВ больше 12 мес.	-0,165	0,069	-2,373	0,019
Нарушение функции ЩЖ	0,162	0,070	2,319	0,021
Продолжительность курения, лет	0,125	0,041	3,087	0,002
РП в I триместре и ИА суммарно	0,123	0,056	2,185	0,030
Количество сигарет в день	0,044	0,020	2,240	0,026
Продолжительность ГВ в первых родах, мес.	-0,028	0,006	-4,511	< 0,001
Общая продолжительность ГВ в мес.	-0,024	0,005	-4,677	< 0,001

Кроме того, более подробный анализ РП продемонстрировал значение всех разновидностей спонтанного аборта, в частности выкидышей и неразвивающейся беременности, а также СА в I триместре суммарно с ЭБ. Отличием этой группы является достоверная связь с ГПРЛ, длительным бесплодием, воспалительными процессами женской половой сферы. Как и в других группах, доказано негативное влияние нарушений функции ЩЖ и курения, и защитное влияние длительной лактации на развитие галактореи.

Для развития ДМЖ у женщин репродуктивного возраста достоверное влияние ($p < 0,05$) установлено для 41 фактора, из них отрицательное для 36, защитное для 5 (Рисунок 4.13).

Общая картина негативного влияния таких факторов, как нарушение лактации, наличие репродуктивных потерь, в том числе до 1-х родов, в целом совпадает с данными анализа для всей группы ДЗМЖ. Дополнительно в группе III

обнаружили достоверную значимость таких факторов: воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) ($k = 0,157$, $p = 0,032$) и наличие в анамнезе лечения бесплодия с использованием методов ВРТ ($k = 0,135$, $p = 0,045$).

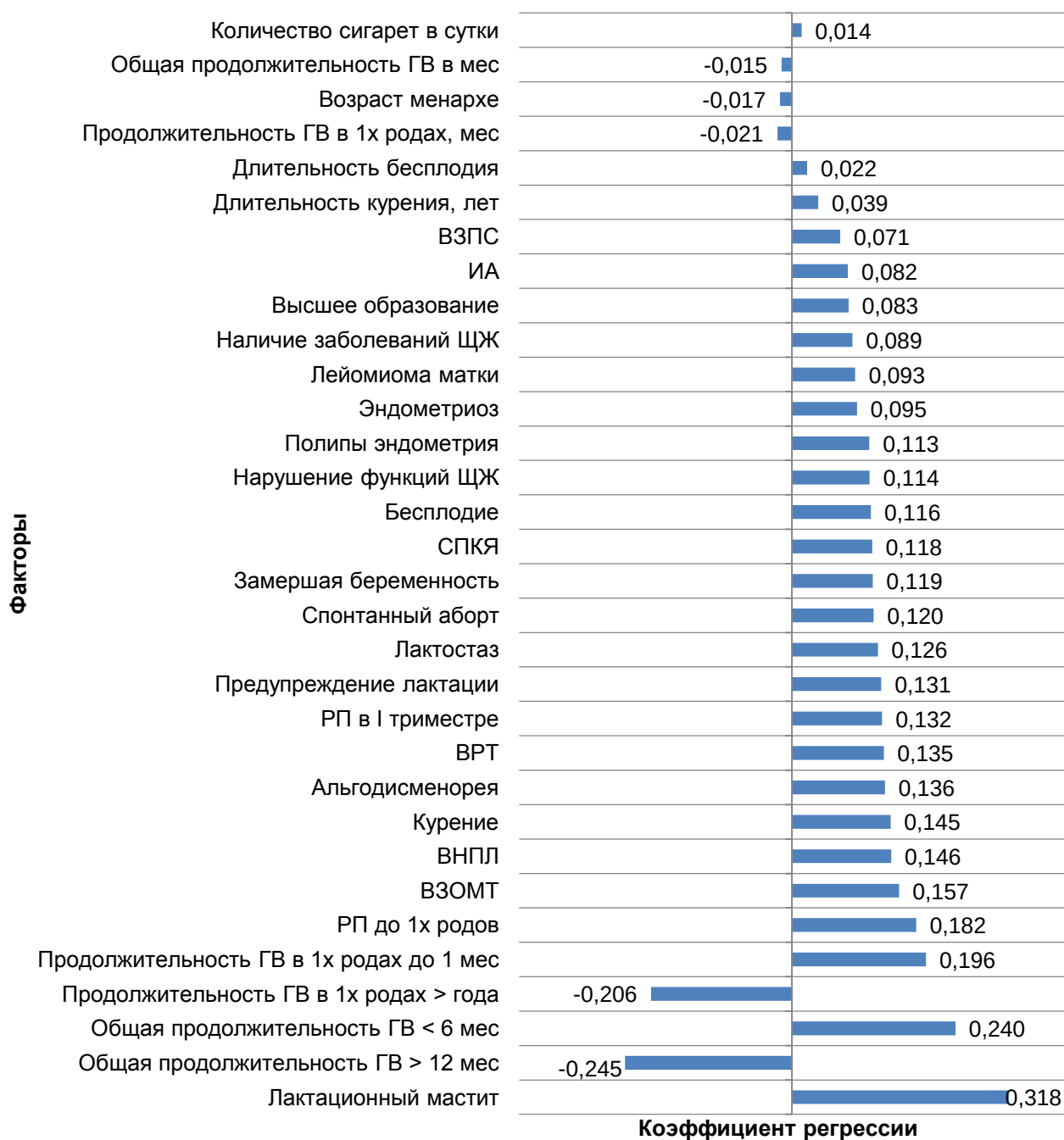


Рисунок 4.13 – Основные результаты линейного регрессионного анализа влияния наиболее значимых факторов риска на развитие дисплазии молочных желез (группа III) у женщин репродуктивного возраста (часть показателей)

Для кистозной формы ДМЖ наиболее значимыми оказались коэффициенты практически всех ГЗ, особенно для миомы матки, гиперплазии эндометрия, кист

яичников, эндометриоза, дисменореи (Таблица 4.32). Нарушения лактации, патологические изменения и нарушение функции ЩЖ также имеют значение, и с более высокими коэффициентами, чем в других группах. Для кистозной формы наличие репродуктивных потерь, как и в других группах, также является значимым фактором риска. Такой социальный фактор, как высшее образование, тоже продемонстрировал роль в развитии данной формы. Относительно образа жизни – в данной группе, как и в других, подтверждена роль курения.

Защитный эффект с отрицательным коэффициентом регрессии доказан для длительного ГВ.

Таблица 4.32 – Результаты линейного регрессионного анализа влияния основных факторов риска на развитие кистозной формы ДМЖ у женщин репродуктивного возраста (IV группа)

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t-статистика	p-значение
Общая продолжительность ГВ < 1 мес.	0,655	0,214	3,057	0,003
Лейомиома матки	0,649	0,152	4,281	< 0,001
Кисты яичников	0,632	0,242	2,610	0,010
РП в анамнезе	0,635	0,216	2,935	0,004
Гиперплазия эндометрия	0,629	0,280	2,247	0,026
Патологические изменения ЩЖ по УЗИ	0,608	0,052	11,783	< 0,001
Нарушение функции ЩЖ	0,560	0,181	3,093	0,004
Наличие заболеваний ЩЖ	0,533	0,150	3,547	0,001
Заболевания ЖКТ	0,521	0,125	4,155	< 0,001
Дисменорея	0,437	0,080	5,437	< 0,001
Эндометриоз	0,398	0,123	3,228	0,001
Неполное высшее образование	–0,389	0,200	–1,945	0,053
Общая продолжительность ГВ > 12 мес.	–0,369	0,077	–4,783	< 0,001
Высшее образование	0,335	0,063	5,295	< 0,001
Наличие РП в анамнезе	0,329	0,078	4,222	< 0,001

Продолжение Таблицы 4.32

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t-статистика	p-значение
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	0,312	0,118	2,649	0,009
Курение	0,307	0,086	3,576	< 0,001
СА в анамнезе	0,284	0,107	2,644	0,009
Гипо-, агалактия в анамнезе	0,233	0,124	1,877	0,062
Количество сигарет в день	0,052	0,010	5,309	< 0,001

С целью поиска возрастных особенностей развития ДЗМЖ мы выполнили отдельно регрессионный анализ в различных возрастных подгруппах.

Учитывая, что возраст первой беременности в основной и контрольной группах был около 24 лет, на данном этапе исследования мы выделили три возрастные подгруппы: Р – ранний репродуктивный возраст, 18–24 года; А – активный репродуктивный возраст, 25–34 года; и П – подгруппа позднего репродуктивного возраста, 35–45 лет.

Достоверное влияние на развитие мастодинии в подгруппе раннего репродуктивного возраста доказано только для нарушений режима ГВ и курения, защитное – для фактора установления регулярного МЦ в течение года (Рисунок 4.14).

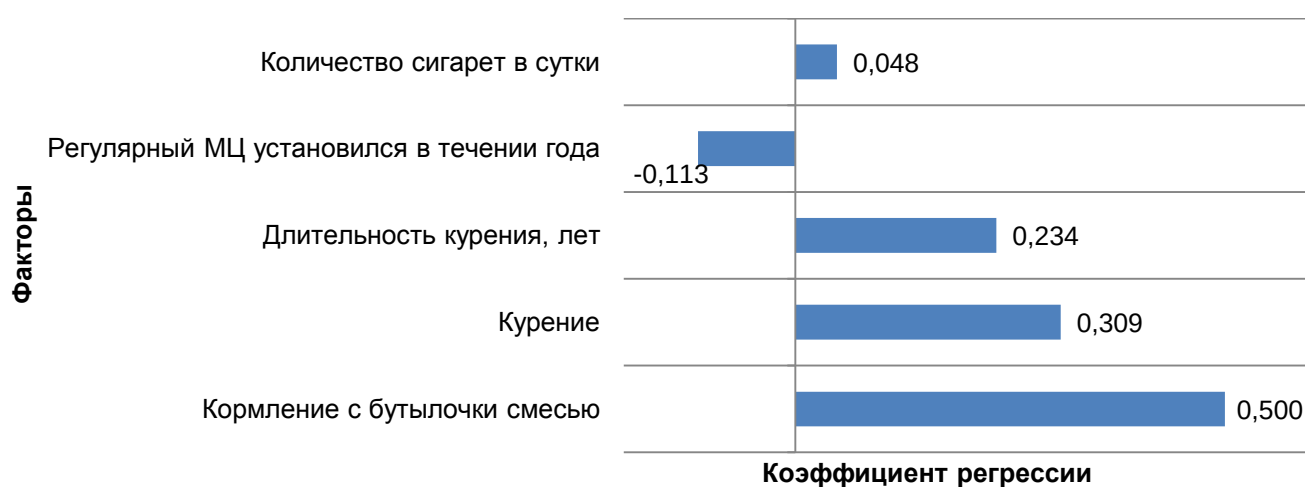


Рисунок 4.14 – Результаты линейного регрессионного анализа влияния наиболее значимых факторов риска на развитие мастодинии у женщин раннего репродуктивного возраста (часть показателей)

В развитии галактореи в возрастной подгруппе женщин раннего репродуктивного возраста наряду с курением, коротким периодом ГВ и нарушениями лактации в виде лактостаза установлено достоверное негативное влияние развода и ГПРЛ, защитное влияние длительного ГВ (Рисунок 4.15).

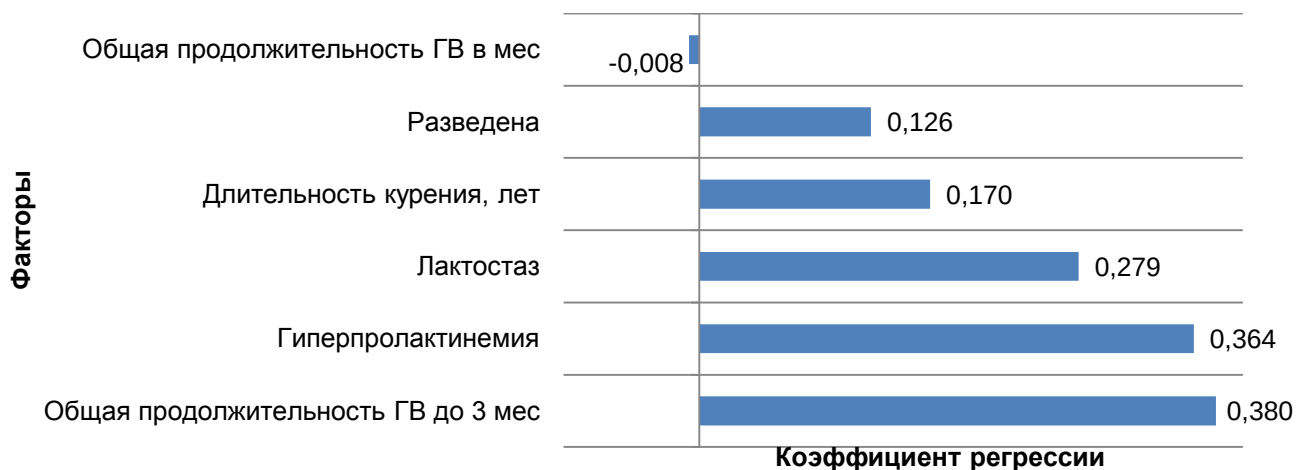


Рисунок 4.15 – Результаты линейного регрессионного анализа влияния факторов риска на развитие галактореи у женщин раннего репродуктивного возраста

В III группе (диффузная дисплазия) в возрастной подгруппе Р (18–24 лет) наибольшее негативное влияние было характерным для нарушений режима ГВ, кратковременной лактации, ВЗОМТ и РП до 1 родов (Рисунок 4.16).

Также установлено негативное влияние курения, ГПРЛ, дисфункции яичников в виде СПКЯ, и также для нарушения функции ЦЖ. Защитное влияние в этой возрастной подгруппе доказано для следующих факторов: установление регулярного МЦ в течение года, поздний возраст менархе и долговременная лактация. Относительно группы ДМЖ для женщин раннего репродуктивного возраста, кроме вышеназванных факторов, дополнительно следует отметить достоверное влияние ВНПЛ ($k = 0,449$, $p = 0,008$).

Для раннего репродуктивного возраста группы IV, неожиданно, оказались значимыми большое количество факторов, практически тех же, что и для всей IV группы. Несмотря на ранний возраст, уже имели значение и миома матки ($k = 0,606$, $p = 0,098$), дисменорея ($k = 0,536$, $p = 0,009$), АМК ($k = 0,606$, $p = 0,098$),

воспалительные заболевания женской половой сферы ($k = 0,625$, $p = 0,037$) и полипы и гиперплазия эндометрия, репродуктивные потери, а также патологические изменения ЩЖ ($k = 0,818$, $p < 0,001$), короткий период ГВ ($k = 0,733$, $p = 0,044$). Защитный эффект доказан только для фактора замужества ($k = -0,357$, $p = 0,037$).

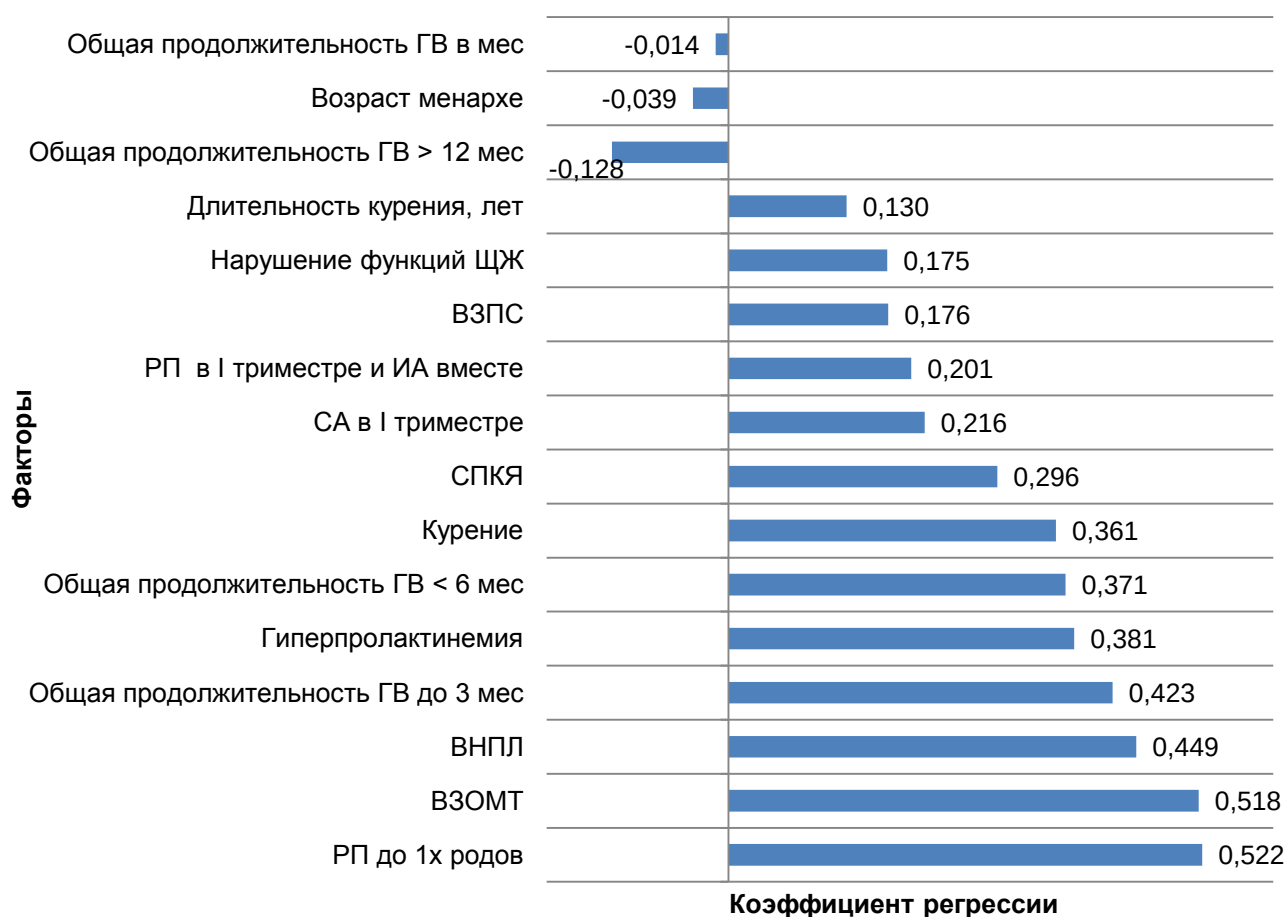


Рисунок 4.16 – Основные результаты линейного регрессионного анализа влияния наиболее значимых факторов риска на развитие ДМЖ у женщин раннего репродуктивного возраста (часть показателей)

В возрастной подгруппе А (25–34 лет) также основными факторами риска развития ДЗМЖ оказались кратковременная лактация, нарушения лактации в виде мастита и лактостаза, наличие РП в I триместре, особенно до 1-х родов, бесплодия и использования ВРТ, курение, высшее образование, наличие дисменореи, ГПРЛ, СПКЯ, заболеваний и нарушений функции ЩЖ,

воспалительных заболеваний женской половой сферы, НМЦ. Однако имеют место определенные различия в зависимости от нозологической формы ДЗМЖ.

Так, в подгруппе женщин активного репродуктивного возраста (25–34 лет) группы I (мастодиния) значимым является увеличение коэффициента влияния репродуктивных потерь (Рисунок 4.17).

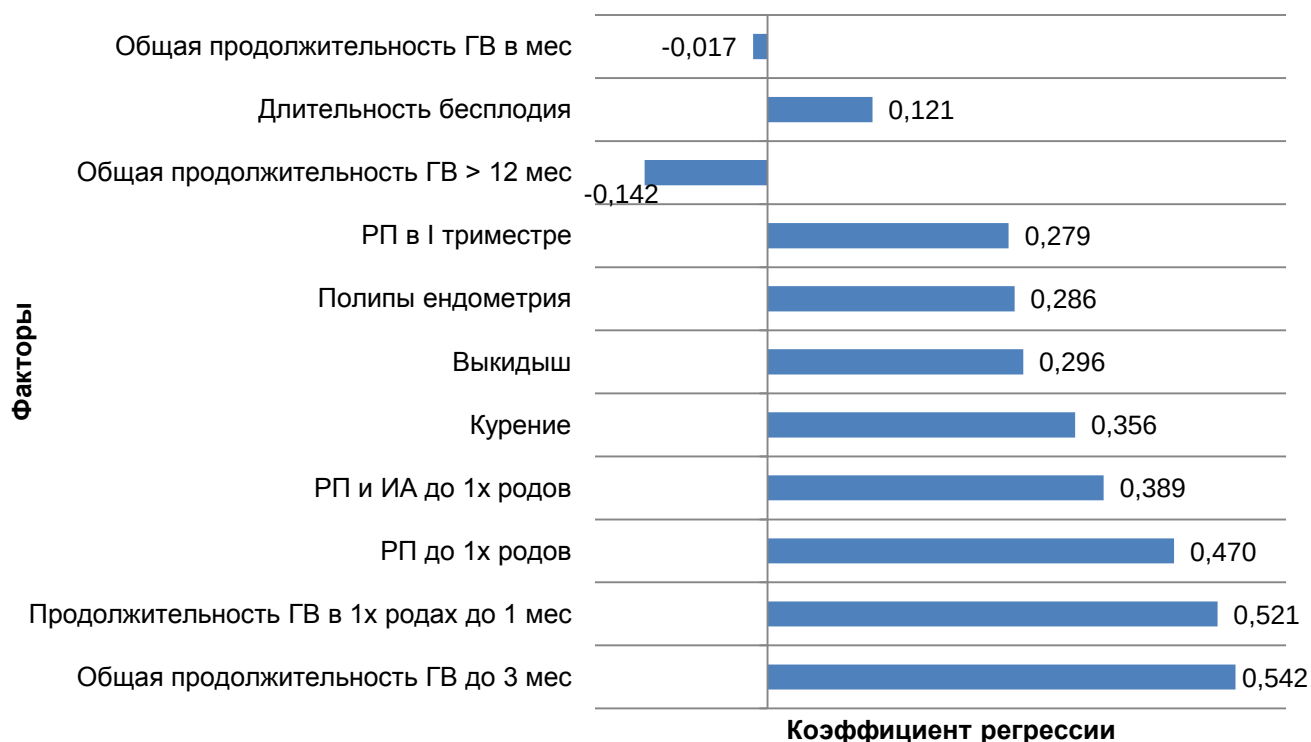


Рисунок 4.17 – Результаты линейного регрессионного анализа влияния факторов риска на развитие мастодинии у женщин активного репродуктивного возраста (часть показателей)

Кроме того, следует отметить, что в качестве оценки ГЗ как факторов риска в этой подгруппе удалось доказать достоверное влияние только для полипов эндометрия.

В подгруппе женщин активного репродуктивного возраста (25–34 лет) группы II большее количество факторов продемонстрировали достоверную значимость (Таблица 4.33). Причем, наибольшее влияние было характерно для миомы матки, короткого периода грудного вскармливания, заболеваний ЩЖ, НМЦ и гиперпролактинемии. Защитный эффект достоверно доказан только для продолжительности грудного вскармливания в 1-х родах.

Таблица 4.33 – Результаты линейного регрессионного анализа влияния основных факторов риска на развитие галактореи (группа II) у женщин активного репродуктивного возраста (25–34 лет)

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t-статистика	p-значение
Лейомиома матки	0,656	0,339	1,934	0,056
Продолжительность ГВ в первых родах до 1 мес.	0,596	0,288	2,070	0,043
Заболевания ЩЖ	0,583	0,238	2,449	0,031
НМЦ	0,428	0,173	2,470	0,015
Гиперпролактинемия	0,410	0,244	1,681	0,096
Бесплодие, длительность (лет)	0,382	0,157	2,435	0,017
Лактостаз	0,298	0,175	1,703	0,093
Дисменорея	0,250	0,137	1,819	0,072
Высшее образование	0,227	0,105	2,174	0,032
Продолжительность ГВ в 1-х родах, мес.	–0,025	0,010	–2,339	0,023
ИА в анамнезе	0,223	0,107	2,080	0,040

В возрастной подгруппе А (25–34 лет) группы III (диффузная дисплазия) основными факторами риска развития также были кратковременная лактация, нарушения лактации в виде мастита и лактостаза, наличие РП в I триместре, особенно до 1-х родов, бесплодия и использования ВРТ, курение, высшее образование, наличие дисменореи, ГПРЛ, заболеваний и нарушений функции ЩЖ, воспалительных заболеваний женской половой сферы, НМЦ (Рисунок 4.18).

Факторы, достоверно значимые в развитии кистозной формы дисплазии для активного репродуктивного возраста группы IV, представлены в Таблице 4.34. На первый план в этом возрасте при этой форме выходит патология ЩЖ и гипотиреоз, среди ГЗ – эндометриоз и дисменорея, а также курение, высшее образование, ИА и РП, причем имеет статистически достоверное значение и количество ИА. Защитный эффект достоверно доказан только для длительного ГВ.

В возрастной подгруппе 35–45 лет (поздний репродуктивный период) достоверное влияние ($p < 0,05$) установлено для наибольшего количества

факторов: 38 из проанализированных 62, из них отрицательное для 33, защитное для 5 (Таблица 4.35).



Рисунок 4.18 – Результаты линейного регрессионного анализа влияния некоторых наиболее значимых факторов риска на развитие ДМЖ у женщин активного репродуктивного возраста (часть показателей)

Для этой возрастной подгруппы характерно основное влияние тех же факторов, что и в других возрастных подгруппах: кратковременная лактация, нарушения лактации и режима ГВ, наличие РП в анамнезе (причем, наибольшее влияние имеет фактор наличия РП до 1-х родов), курение, нарушение функции ЩЖ, бесплодие. Кроме того, доказано достоверное негативное влияние наличия в анамнезе ЭБ, а отрицательное значение искусственного прерывания беременности в анамнезе оказалось более весомым (самый большой среди всех возрастных подгрупп коэффициент регрессии). В этой возрастной подгруппе перечень ГЗ,

оказывающих достоверно негативное влияние на состояние МЖ, наибольший. Защитное влияние в этой возрастной подгруппе установлено для следующих факторов: поздний возраст менархе и долговременная лактация.

Таблица 4.34 – Результаты линейного регрессионного анализа влияния основных факторов риска на развитие кистозной формы дисплазии (группа IV) у женщин активного репродуктивного возраста (25–34 лет)

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t-статистика	p-значение
Патология ЩЖ по УЗИ	0,609	0,081	7,479	0,000
Эндометриоз	0,497	0,212	2,341	0,021
Продолжительность ГВ в 1-х родах > 12 мес.	–0,433	0,121	–3,566	0,001
Курение	0,431	0,122	3,521	0,001
Гипотиреоз	0,354	0,194	1,822	0,075
Высшее образование	0,353	0,097	3,649	< 0,001
Дисменорея	0,284	0,134	2,112	0,037
ИА в анамнезе	0,265	0,105	2,528	0,013
Количество ИА	0,229	0,112	2,034	0,053
РП в анамнезе	0,172	0,126	1,363	0,176

Таблица 4.35 – Основные результаты линейного регрессионного анализа влияния наиболее значимых факторов риска на развитие ДЗМЖ у женщин позднего репродуктивного возраста (часть показателей)

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t-статистика	p-значение
Лактационный мастит	0,534	0,188	2,840	0,011
Кормление смесью из бутылочки	0,323	0,140	2,311	0,025
Общая продолжительность ГВ < 6 мес.	0,313	0,038	8,131	< 0,001
Общая продолжительность ГВ > 12 мес.	–0,281	0,043	–6,591	< 0,001
Общая продолжительность ГВ до 1 мес.	0,252	0,070	3,583	0,0004
Общая продолжительность ГВ до 3 мес.	0,246	0,052	4,705	< 0,001

Продолжение таблицы 4.35

Фактор	Коэффициент k	Стандартная ошибка	t-статистика	p- значение
РП до 1-х родов	0,244	0,057	4,317	< 0,001
Продолжительность ГВ в 1-х родах больше года	-0,238	0,047	-5,080	< 0,001
ИА в анамнезе	0,232	0,034	6,788	< 0,001
Лейомиома матки	0,219	0,049	4,452	< 0,001
РП в I триместре в анамнезе	0,209	0,040	5,178	< 0,001
СА в I триместре в анамнезе	0,203	0,043	4,682	< 0,001
Табакокурение	0,199	0,085	2,355	0,019
ВНПЛ	0,197	0,077	2,558	0,011
Предупреждение лактации	0,189	0,069	2,745	0,006
Дисменорея	0,187	0,089	2,097	0,036
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	0,185	0,059	3,144	0,002
Выкидыш в I триместре в анамнезе	0,181	0,057	3,169	0,002
Полипы эндометрия	0,176	0,074	2,381	0,018
Нарушение функции ЩЖ	0,166	0,039	4,230	< 0,001
Эктопическая беременность	0,164	0,077	2,143	0,032
Лактостаз	0,157	0,071	2,228	0,026
Эндометриоз	0,154	0,059	2,626	0,009
Наличие заболеваний ЩЖ	0,149	0,046	3,261	0,001
Воспалительные гинекологические заболевания	0,096	0,041	2,358	0,019
Длительность курения, лет	0,058	0,019	3,057	0,002
Длительность бесплодия	0,039	0,015	2,551	0,015
Продолжительность ГВ в первых родах, мес.	-0,028	0,003	-8,145	< 0,001
Возраст менархе	-0,025	0,010	-2,467	0,014
Количество сигарет в день	0,019	0,008	2,518	0,012
Общая продолжительность ГВ в мес.	-0,017	0,003	-6,822	< 0,001

Относительно данных регрессионного анализа в группах I и III (мастодиния и ДМЖ) у женщин в возрасте 35–45 лет принципиальных отличий от ДЗМЖ в целом не найдено. Следует только отметить, что достоверное негативное влияние двух следующих факторов в этой возрастной подгруппе доказано только для женщин с мастодинией: 1 – лечение бесплодия с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий ($k = 0,405$, $p = 0,026$); 2 – НМЦ ($k = 0,114$, $p = 0,030$). В группе галакторея, в отличие от вышеописанных, влияние фактора наличия РП до первых родов оказалось наиболее значимым (Рисунок 4.19). Дополнительно, достоверное значение имело наличие ГПРЛ, всех разновидностей РП, ЭБ и ИА в анамнезе.



Рисунок 4.19 – Основные результаты линейного регрессионного анализа влияния наиболее значимых факторов риска на развитие галактореи у женщин позднего репродуктивного возраста (часть показателей)

В IV группе для женщин позднего репродуктивного возраста имели значение следующие факторы: короткий период ГВ ($k = 0,638$, $p = 0,005$), наличие ряда ГЗ (лейомиомы матки с $k = 0,629$ ($p = 0,001$), кист яичников с $k = 0,604$ ($p = 0,037$),

укороченного МЦ, который является косвенным признаком гиперэстрогении с $k = 0,604$ ($p = 0,037$), гиперпластических процессов эндометрия с $k = 0,598$ ($p = 0,091$), эндометриоза с $k = 0,351$ ($p = 0,025$), дисменореи с $k = 0,479$ ($p < 0,001$). Как и в других возрастных подгруппах, с высокой степенью достоверности имели значение РП в анамнезе с $k = 0,479$ ($p < 0,001$), нарушения лактации, курение, высшее образование и заболевания ЖКТ.

Таким образом, проведение регрессионного анализа показало достоверное наибольшее негативное влияние на состояние МЖ таких факторов, как наличие РП в анамнезе, особенно до 1-х родов, нарушений лактации, кратковременная лактация, нарушений режима ГВ, практически всех ГЗ, бесплодия, лечение бесплодия с использованием ВРТ, заболеваний ЩЖ, ГПРЛ, факторов развода, курения. Защитное влияние имели поздний возраст менархе, установление регулярного МЦ в течение года, долговременная (более 12 месяцев) лактация.

Дополнительный анализ возрастных особенностей факторов негативного влияния обнаружил, что для раннего репродуктивного периода свойственно наибольшее влияние РП, ВЗОМТ, нарушений режима ГВ, курения, кратковременной лактации, ГПРЛ. Для активного репродуктивного возраста наибольшее негативное влияние отмечено также для РП и кратковременной лактации, бесплодия, заболеваний ЩЖ, искусственного прерывания беременности и курения. Следует сказать, что мы не выявили существенных различий в факторах риска между возрастными подгруппами Р и А: наиболее значимые факторы риска (РП, нарушения длительности и режима ГВ, курение) совпадают. В подгруппе А дополнительно доказано достоверно значимое влияние для бесплодия и заболеваний ЩЖ. Особенностью результатов регрессионного анализа для женщин с ДЗМЖ позднего репродуктивного возраста является более значимое по сравнению с предыдущими возрастными группами влияние ряда ГЗ и ИА в анамнезе, хотя негативное влияние тех же факторов, которые имеют значение для молодых женщин, также свойственно.

Анализ возрастных особенностей позволил нам выдвинуть следующие гипотезы.

1) Так как матка, яичники и МЖ являются органами-мишенями одних и тех системных влияний, например, гормональных, развитие ряда ГЗ и ДЗМЖ имеет общий патогенез, а клиническая манифестация может быть чрезвычайно разнообразной, широко варьировать от индивидуума к индивидууму, и зачастую МЖ являются первым органом, «заявляющим» в виде клинической симптоматики о наличии таких нарушений, причем еще тогда, когда они носят функциональный характер. С годами же данные нарушения усугубляются, изменения становятся более глубокими и уже проявляются на морфологическом уровне как в МЖ, так и в матке и яичниках.

2) Потеря желанной беременности, как и ИА, имеет негативное влияние на состояние здоровья женщины, которое может проявляться не только в виде непосредственных осложнений, но и в виде дисгормональных нарушений как в не очень отдаленный период (в течение первых месяцев или лет после прерывания беременности, но и спустя многие годы).

Выявлено также некоторые различия по факторам риска различных клинико-морфологических форм ДЗМЖ. На развитие ДМЖ доказано негативное влияние наибольшего количества факторов, прежде всего: РП, кратковременная лактация, нарушения лактации и режима ГВ, бесплодие, заболевания ЩЖ, ГЗ и курение. Для мастодинии и галактореи наиболее характерным является влияние РП, кратковременной лактации, лечения бесплодия с использованием методов ВРТ и курения. Кроме того, для галактореи также доказано негативное влияние ГПРЛ и заболеваний ЩЖ. Для кистозной формы имеют значение все вышеперечисленные факторы, но влияние РП и патологии ЩЖ проявляется уже в раннем репродуктивном возрасте, а влияние ГЗ более выраженное.

Следует отметить, что такие факторы, как наличие в анамнезе раннего СА, нарушений лактации, табакокурения и заболеваний ЩЖ имели наибольший коэффициент во всех возрастных подгруппах и для всех клинико-морфологических форм ДЗМЖ. Защитный эффект во всех группах и во всех возрастных подгруппах доказан для длительной лактации и более позднего возраста менархе.

ГЛАВА 5

СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА И ФАКТОРОВ РОСТА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

5.1. Состояние и функция щитовидной железы у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез и нарушениями репродуктивного здоровья

Учитывая доказанное влияние состояния и функции щитовидной железы как на РЗ женщины, так и на состояние МЖ, нами проведен сравнительный анализ состояния ЩЖ и тиреоидного статуса в исследуемых группах. После сбора анамнеза патологические изменения состояния и/или функции ЩЖ имели место у 203 (19,21 %) пациенток с ДЗМЖ и 20 (13,61 %) в контроле. Данные по группам представлены на Рисунке 5.1. В структуре патологии преобладал, в соответствии с диагнозом эндокринолога, АИТ, на втором месте – диффузный зоб, следующим по частоте был диагноз «узловой зоб». На этапе сбора анамнеза существенной разницы между группами установлено не было.

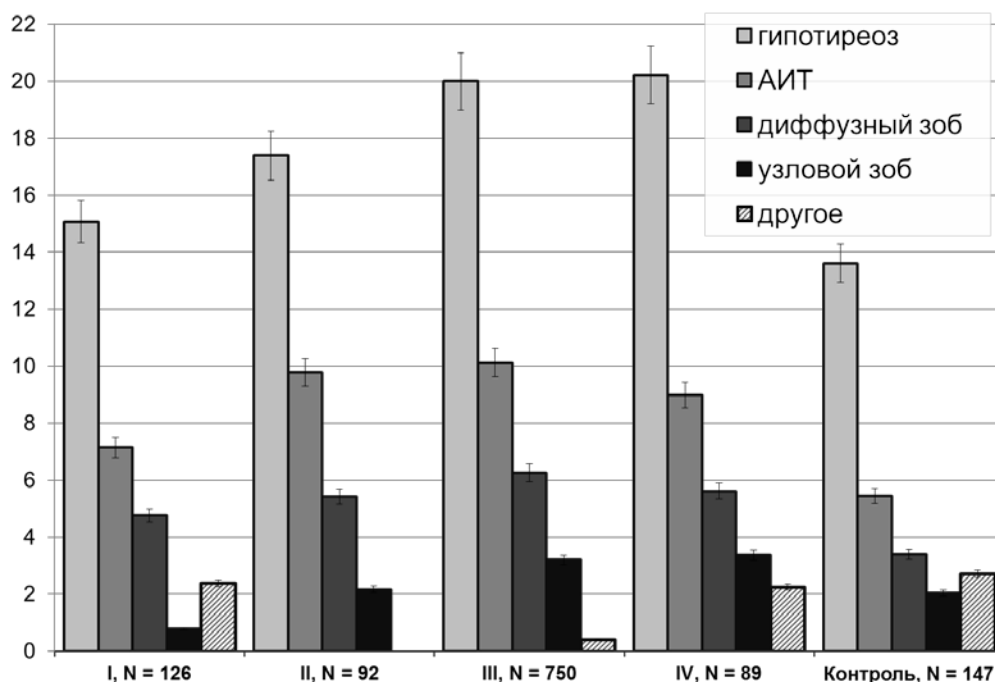


Рисунок 5.1 – Состояние щитовидной железы у пациенток с ДЗМЖ
по данным анамнеза (%)

С целью оценки необходимости проведения скринингового обследования ЩЖ (УЗИ и лабораторное) мы выполнили его женщинам всех групп в нашем исследовании. После обследования показатель «патологические изменения состояния и/или функции ЩЖ» увеличился практически в 4 раза: 72,00 % у пациенток с ДЗМЖ ($n = 761$) и 14,29 % ($n = 21$) в контроле ($p < 0,05$). Данный показатель во всех группах пациенток с ДЗМЖ был достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,001$): в группе I – 52,75 %, II – 54,56 %, III – 76,47 %, IV – 61,24 %.

По данным УЗИ ЩЖ (обследовано 94,8 % пациенток), патологические изменения зарегистрированы у большинства женщин с ДЗМЖ – 67,92 %, что достоверно ($p < 0,05$) больше, чем в контроле – 11,59 % (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Особенности состояния щитовидной железы обследованных женщин по данным УЗИ (n, %)

Показатель	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89	Контроль, N = 147
Обследовано	101 (80,16 %)	87 (94,57 %)	595 (79,33 %)	80 (89,89 %)	138 (93,88 %)
Объем, см ³ (Me (25%; 75%))	12,4 (8,5; 13,4)*	10,7 (8,0; 12,8)	13,2 (8,4; 15,6)*	13,3 (8,2; 15,5)	9,2 (8,2; 14,0)
Наличие узловых изменений	19 (18,81 %)*	18 (20,69 %)*	145 (24,37 %)*	16 (20,00 %)*	6 (4,35 %)
Диффузные изменения	48 (47,52 %)*	43 (49,43 %)*	308 (51,76 %)*	44 (55,00 %)*	14 (10,14 %)
Признаки АИТ	35 (34,65 %)*	33 (37,93 %)*	198 (33,28 %)*	32 (40,00 %)*	4 (2,90 %)
Увеличена	9 (8,91 %)*	8 (9,20 %)*	61 (10,25 %)*	6 (7,50 %)*	2 (1,45 %)
Уменьшена	2 (1,98 %)	1 (1,15 %)	8 (1,34 %)	2 (2,50 %)	0 (0,00 %)
УЗИ без патологии	50 (49,51 %)*	40 (45,98 %)*	149 (25,04 %)*	15 (18,75 %)*	122 (88,41 %)
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.					

Также мы установили, что для пациенток всех групп было характерно увеличение частоты патологии ЩЖ с возрастом (Рисунок 5.2). Достоверные

отличия подтверждены между возрастными подгруппами всех групп пациенток с ДЗМЖ практически для всех характеристик, оцениваемых при УЗИ.

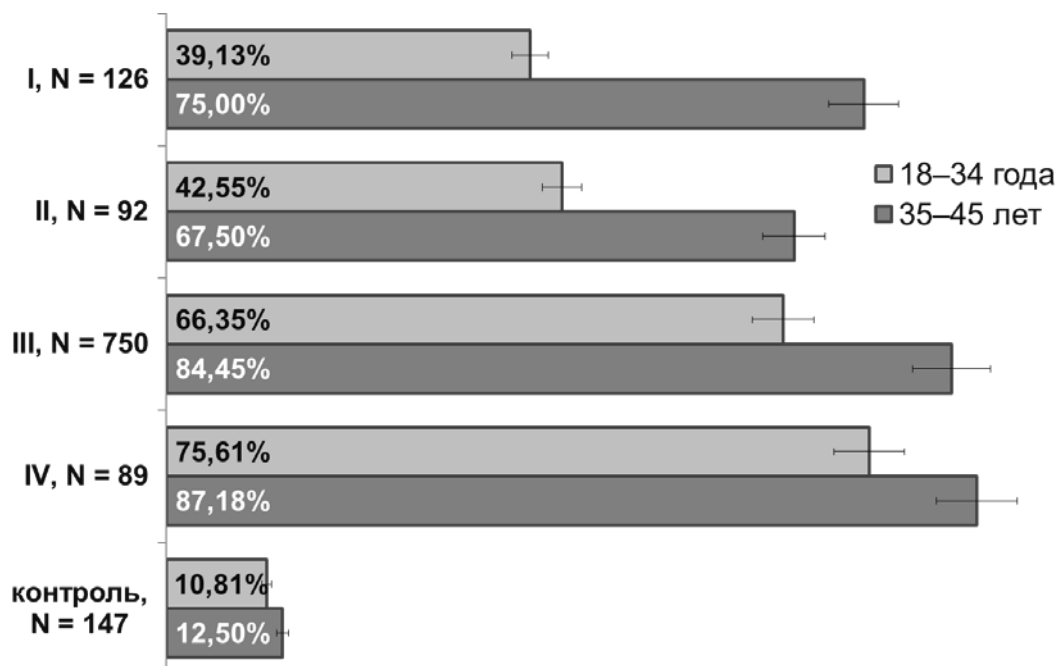


Рисунок 5.2 – Патологические изменения щитовидной железы по данным УЗИ в зависимости от возраста

Анализ показателей йодурии продемонстрировал, что в группах пациенток с ДЗМЖ йоддефицит имел место достоверно чаще, чем в контроле, преимущественно за счет легкого йоддефицита (Таблица 5.2). Умеренный йоддефицит имел место у достоверно большей доли пациенток IV группы в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Показатели йодурии, характеризующие тяжелую степень йодного дефицита, в группе I и контрольной не выявлены, в остальных группах – единичные случаи.

После дополнительного обследования наличие антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину (суммарно) зарегистрировано у 25 (19,84 %) пациенток с мастодинией, у 14 (15,22 %) в группе II (галакторея), у 244 (32,53 %) в группе III (дисплазия), у 31 (34,83 %) в группе IV и у 10 (11,49 %) из 87 обследованных в контрольной группе. Для групп I, III и IV различие с контролем достоверно ($p < 0,05$). Кроме того, следует отметить, что в III и IV группах доказано достоверное поградиентное увеличение с возрастом числа женщин с

носителем тиреоидных антител (всех АТ суммарно и АТ-ТПО отдельно) выше референтных значений нормы (Таблица 5.3).

Таблица 5.2 – Показатели йоддефицита у женщин исследуемых групп (n, %)

Показатель	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89	Контроль, N = 147
Обследовано	99	84	340	64	129
Йодурия (Me (25%; 75%))	97,4 (75,4; 123,8)*	100,2 (72,0; 128,4)*	95,3 (80,5; 122,0)*	102,8 (65,1; 137,7)*	149,5 (98,8; 155,7)
Наличие йоддефицита, в т.ч.:	72 (72,73 %)*	60 (71,43 %)*	265 (77,94 %)*	50 (78,13 %)	57 (44,19 %)
– Легкий (50–99 мкг/л)	60 (60,61 %)*	51 (60,71 %)*	225 (66,18 %)*	32 (50,00 %)*	45 (34,89 %)
– Умеренный (20–49 мкг/л)	12 (12,12 %)	6 (7,14 %)	30 (8,82 %)	14 (21,88 %)*	12 (9,30 %)
– Тяжелый (< 20 мкг/л)	0 (0,00 %)	3 (3,57 %)	10 (2,94 %)	4 (6,25 %)	0 (0,00 %)
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.					

Таблица 5.3 – Показатели носительства тиреоидных антител у женщин исследуемых групп

Группа, N	Возрастная подгруппа, N	АТ к ТПО больше нормы			АТ к ТПО + АТ к ТГ больше нормы		
		n	%	p	n	%	p
I N = 126	18–34 года, N = 75	10	13,33	> 0,05	12	16,00	> 0,05
	35–45 лет, N = 51	12	25,53		13	25,49	
II N = 92	18–34 года, N = 52	6	11,54	> 0,05	6	11,54	> 0,05
	35–45 лет, N = 40	7	17,50		8	20,00	
III N = 750	18–34 года, N = 412	100	24,27	0,040	102	24,76	0,031
	35–45 лет, N = 338	128	37,87		142	42,01	
IV N = 89	18–34 года, N = 46	10	21,74	0,012	11	23,91	0,007
	35–45 лет, N = 43	18	41,86		20	46,51	
Контроль N = 147	18–34 года, N = 85	4	4,71	> 0,05	4	4,71	> 0,05
	35–45 лет, N = 62	5	8,06		6	9,68	

При изучении гормональных показателей функции ЩЖ в исследуемых группах мы обнаружили ряд закономерностей (Таблица 5.4). Средний показатель ТТГ в группах пациенток с ДЗМЖ достоверно превышала показатель контроля, при этом оставаясь в пределах нормальных референтных значений. Показатели уровня общего T_3 также достоверно превышали показатель контрольной группы.

Показатель $свT_3$ в группах I – IV достоверно выше такового в контроле. Что касается $свT_4$, то во всех группах пациенток с ДЗМЖ он был достоверно ниже, чем в контроле. Согласно некоторым данным, более ранняя диагностика латентного гипотиреоза возможна при помощи подсчета коэффициента $свT_3/свT_4$ [334; 348; 352; 354]. В нашем исследовании в группах пациенток с ДЗМЖ данный коэффициент был достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,05$).

Таблица 5.4 – Показатели тиреоидного статуса в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель, ед. изм.	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89	Контроль, N = 147
ТТГ, мкМЕ/мл	$2,1 \pm 0,1^*$	$2,1 \pm 0,2^*$	$2,3 \pm 0,1^*$	$2,2 \pm 0,1^*$	$1,4 \pm 0,1$
T_3 , нмоль/л	$2,8 \pm 0,1^*$	$2,6 \pm 0,2^*$	$2,7 \pm 0,1^*$	$2,6 \pm 0,2^*$	$1,9 \pm 0,1$
T_4 , нмоль/л	$73,8 \pm 3,1$	$70,6 \pm 5,2$	$72,9 \pm 7,9$	$69,6 \pm 8,2$	$78,0 \pm 4,8$
$свT_3$, нмоль/л	$4,6 \pm 0,2^*$	$4,7 \pm 0,2^*$	$4,5 \pm 0,1^*$	$4,6 \pm 0,3^*$	$4,1 \pm 0,1$
$свT_4$, нмоль/л	$13,2 \pm 0,3^*$	$13,3 \pm 0,5^*$	$13,4 \pm 0,2^*$	$13,0 \pm 1,3^*$	$18,2 \pm 2,9$
$свT_3 / свT_4$	$0,42 \pm 0,01^*$	$0,43 \pm 0,02^*$	$0,42 \pm 0,01^*$	$0,43 \pm 0,02^*$	$0,29 \pm 0,01$
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.					

Таким образом, в группах пациенток с ДЗМЖ после проведения целенаправленного скрининга доля патологии ЩЖ оказалась чрезвычайно высокой – 72,00 %, что существенно выше (в 5 раз, $p < 0,001$) в сравнении с контролем. Следует отметить, что проведение углубленного обследования у пациенток с ДЗМЖ увеличило данный показатель в 3,8 раза по сравнению с данными, полученными только при сборе анамнеза ($p < 0,05$).

Мы также установили некоторые возрастные особенности состояния ЩЖ в основной группе: увеличение патологии ЩЖ, в особенности это касается узловых

изменений, а также поградиентное увеличение числа женщин с носительством повышенного показателя тиреоидных АТ ($p < 0,05$).

Данные результаты свидетельствуют о существенном негативном патогенетическом влиянии патологии ЩЖ, в том числе латентной, на развитие дисгормональных нарушений у пациенток с ДЗМЖ. В первую очередь в патогенезе данных нарушений имеет значение йодный дефицит, АИТ и развивающийся у части пациенток на этом фоне латентный ГТ.

Учитывая столь высокие показатели патологии ЩЖ у пациенток с ДЗМЖ, считаем обоснованным и целесообразным проведение обследования состояния и функции ЩЖ в качестве скрининга для этой категории пациенток.

5.2. Характеристика показателей гипофизарных, яичниковых и некоторых надпочечниковых гормонов пациенток с различными нозологическими вариантами дисгормональных заболеваний молочных желез в сравнении со здоровыми женщинами

С целью более углубленного изучения патогенетических механизмов развития различных нозологических вариантов дисгормональных заболеваний МЖ у женщин репродуктивного возраста мы провели ряд лабораторных исследований гормонального гомеостаза.

При изучении средней арифметической основных гипофизарных гормонов мы обнаружили достоверно более высокие показатели ЛГ ($p = 0,02$) и ФСГ ($p = 0,03$) в ФФ в IV группе по сравнению с контролем (Таблица 5.5). При этом статистически достоверных различий между I, II, III группами и контролем не зарегистрировано.

В отношении показателей данных гормонов в ЛФ получены более выраженные отличия между группами (Таблица 5.6). Показатель ФСГ достоверно ниже, чем в контроле, как в III группе, так и в IV группе ($p < 0,05$). ЛГ в ЛФ оказался достоверно выше в III группе, чем аналогичный показатель группы контроля ($p < 0,05$). Очевидно, что для пациенток с ДЗМЖ характерен широкий

спектр отличий гонадотропной функции гипофиза, который, на наш взгляд, в первую очередь характеризует нестабильность регуляторных взаимоотношений в гипофизарно-яичниковой системе.

Таблица 5.5 – Показатели уровня гипофизарных и яичниковых гормонов в сыворотке крови женщин исследуемых групп в I фазу МЦ ($M \pm m$)

Группа, N	ФСГ, мМе/мл	ЛГ, мМе/мл	Эстрадиол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л
I, N=126	$8,4 \pm 1,5$	$7,2 \pm 1,4$	$69,3 \pm 4,7^*$	$4,7 \pm 1,0$
II, N=92	$8,0 \pm 0,8$	$7,7 \pm 0,9$	$75,3 \pm 4,1^*$	$5,1 \pm 1,3$
III, N=750	$7,7 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,7$	$68,3 \pm 2,8^*$	$4,2 \pm 0,9$
IV, N=89	$11,2 \pm 1,0^*$	$10,4 \pm 0,9^*$	$90,4 \pm 3,6^*$	$3,7 \pm 1,1^*$
Контроль, N=147	$7,8 \pm 0,5$	$7,8 \pm 0,4$	$49,7 \pm 1,8$	$6,2 \pm 0,3$
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.				

Показатель уровня Э в ФФ во всех группах пациенток с ДЗМЖ достоверно более высокий, чем в контроле ($p < 0,05$). Уровень ЛГ имеет статистически достоверные отличия с контролем только в IV группе ($p < 0,05$). Уровень Э в ЛФ во всех группах пациенток с ДЗМЖ оказался достоверно выше, чем в контроле (Таблица 5.6) ($p < 0,05$).

Таблица 5.6 – Показатели уровня гипофизарных и яичниковых гормонов в сыворотке крови женщин исследуемых групп во II фазу МЦ ($M \pm m$)

Группа, N	ФСГ, мМе/мл	ЛГ, мМе/мл	Эстрадиол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л
I, N=126	$5,5 \pm 0,3$	$9,1 \pm 1,8$	$126,6 \pm 10,4^*$	$52,1 \pm 7,5$
II, N=92	$5,6 \pm 0,6$	$8,3 \pm 1,2$	$112,1 \pm 9,1^*$	$49,8 \pm 4,8$
III, N=750	$5,0 \pm 0,3^*$	$12,1 \pm 0,8^*$	$130,5 \pm 7,0^*$	$42,1 \pm 4,5^*$
IV, N=89	$4,9 \pm 0,5^*$	$9,9 \pm 1,5$	$172,3 \pm 11,2^*$	$40,3 \pm 5,1^*$
Контроль, N=147	$6,3 \pm 0,2$	$7,8 \pm 0,4$	$67,5 \pm 3,4$	$56,3 \pm 1,4$
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.				

Уровень Э, превышающий верхнюю границу референтных значений нормы (абсолютная гиперэстрогения), выявлен у 23,7 % пациенток в группе I, у 19,2 % в группе II, у 25,6 % женщин III-й группы, и у 35,3 % IV-й группы, что достоверно больше, чем 4,5 % случаев в контроле ($p < 0,001$). Данные представлены на Рисунке 5.3.

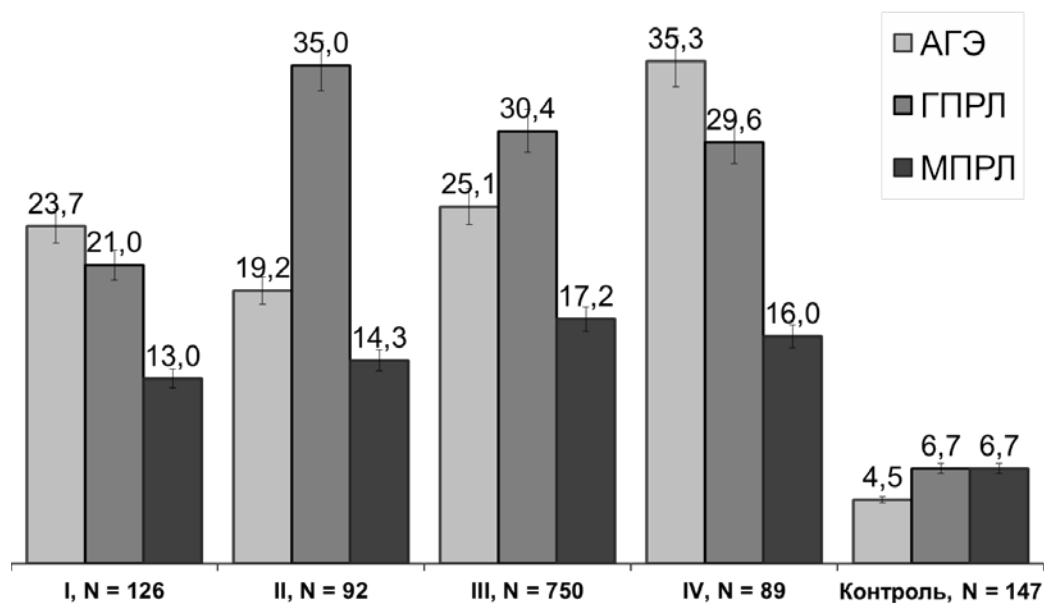


Рисунок 5.3 – Доля абсолютной гиперэстрогении, гиперпролактинемии и макропролактинемии в исследуемых группах (%)

Показатели Пг в ЛФ в группах III и IV продемонстрировали достоверно меньшие значения в сравнении с аналогичными показателями у женщин контрольной группы ($p < 0,05$).

В отношении уровня ПРЛ (Таблица 5.7) необходимо отметить, что зарегистрировано достоверное его более высокое значение во всех группах пациенток с ДЗМЖ в сравнении с контролем ($p < 0,0001$). Так, уровень ПРЛ, превышающий верхнюю границу референтных значений нормы (абсолютная ГПРЛ), выявлен в I группе в 21,0 % случаев, во II группе в 35,0 % случаев, в III группе в 30,4 % случаев и в группе IV в 29,6 %, что достоверно больше, чем в контрольной, где данный показатель составил 6,7 % ($p < 0,001$).

Таблица 5.7 – Показатели уровня некоторых гормонов в сыворотке крови женщин исследуемых групп в первую фазу менструального цикла ($M \pm m$)

Группа, N	Пролактин, нг/мл	Кортизол, нмоль/л	СТГ, нг/мл
I, N=126	19,3 $\pm$ 2,9*	347,2 $\pm$ 22,4	2,2 $\pm$ 0,9
II, N=92	27,2 $\pm$ 2,2*	332,1 $\pm$ 19,7	1,7 $\pm$ 0,7
III, N=750	20,3 $\pm$ 0,8*	321,0 $\pm$ 19,9	4,2 $\pm$ 0,4*
IV, N=89	27,6 $\pm$ 1,1*	348,4 $\pm$ 28,3	4,5 $\pm$ 0,6*
Контроль, N=147	13,5 $\pm$ 0,7	344,4 $\pm$ 37,6	1,8 $\pm$ 0,1
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.			

Учитывая, что ряд работ указывает на важность дифференцированного определения показателей ПРЛ с различной молекулярной массой, мы выполнили такое исследование у 23-х пациенток группы I, 21-й – группы II, 29-и пациенток группы III, 25-и – группы IV и у 24-х женщин в контрольной группе. Значимые количества макропролактина были обнаружены, соответственно, в 3-х случаях (13,0 %), в 3-х (14,3 %), в 5-и случаях (17,2 %), в 4-х (16,0 %) и в 1-м (6,7 %) случае, достоверных различий между группами и контролем не выявлено (Рисунок 5.3). При этом существенных отличий между средними показателями общего и базального ПРЛ обнаружено не было. Таким образом, в нашем исследовании не подтверждена важность дифференцированного исследования фракций ПРЛ с различной молекулярной массой для пациенток с ДЗМЖ. Также не было выявлено статистически достоверных отличий в средних показателях уровня ПРЛ у пациенток с различными клинико-морфологическими формами ДЗМЖ.

Графически сравнительные данные гипофизарных и яичниковых гормонов в лютеиновую и фолликулиновую фазы МЦ у женщин исследуемых групп представлены на лепестковой диаграмме (Рисунок 5.4). Следует отметить, что абсолютная гипопрогестеронемия выявлена лишь у 4,2 % пациенток III группы, в остальных группах и в контроле таких женщин не было.



Рисунок 5.4 – Показатели гипофизарных и яичниковых гормонов в сыворотке крови женщин с ДЗМЖ, нормированные по показателям контрольной группы

Как уже описывалось ранее, НЛФ по совокупности критериев была выявлена в I группе у 31,75 % пациенток, во II группе у 22,83 %, в III группе у 37,07 %, и у 40,45 % пациенток IV группы. Уровень Пг явился одним из этих критериев. Уровень Пг в ЛФ менее 28 нмоль/л (один из критериев НЛФ) выявлен в группах пациенток с ДЗМЖ от 32,54 до 40,00 % случаев, в контроле таких случаев не было ($p < 0,001$). По данному показателю различия с контролем достоверны для всех групп (Таблица 5.8). Кроме того, при всех клинимоρφологических формах ДЗМЖ достоверно чаще, чем в контроле, было выявлено соотношение Пг в ЛФ к Пг в ФФ менее чем в 7 раз (также один из критериев НЛФ).

Учитывая, что в основе патогенеза ДЗМЖ лежит не только абсолютная, но и относительная гиперэстрогения (ОГЭ), мы дополнительно провели анализ такого показателя, как коэффициент Эстрадиол / Прогестерон (ЭПК) как в первую, так и во вторую фазы цикла. ЭПК высчитывался после приведения показателей Э и Пг к общей единице измерения – нг/л. Результаты представлены в Таблице 5.9.

Таблица 5.8 – Частота абсолютной гипопрогестеронемии и НЛФ (включая отдельные критерии НЛФ) в исследуемых группах

Показатель	I, N = 126	II, N = 92	III, N = 750	IV, N = 89	Контроль, N = 147
НЛФ по совокупности критериев (n, %)	40 31,75 %*	21 22,83 %*	278 37,07 %*	36 40,45 %*	9 6,12 %
Абсолютная гипопрогестеронемия (n/N, %)	0 0,00 %	0 0,00 %	32 4,27 %	0 0,00 %	0 0,00 %
Уровень Пг в ЛФ < 28 нмоль/л (n/N, %)	41 32,54 *	36 39,13 %*	300 40,00 %*	35 39,33 *	0 0,00 %
Соотношение Пг в ЛФ к Пг в ФФ < 7 (n/N, %)	27 21,43 %*	28 30,43 %*	263 35,07 %*	26 29,21 %*	5 3,40 %
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.					

Таблица 5.9 – Коэффициент эстрадиол/прогестерон в фолликулиновую и лютеиновую фазы МЦ в изучаемых группах ($M \pm m$)

Группа, N	ЭПК в ФФ	ЭПК в ЛФ
I, N = 126	0,108 $\pm$ 0,052*	0,016 $\pm$ 0,003*
II, N = 92	0,077 $\pm$ 0,084*	0,015 $\pm$ 0,004*
III, N = 750	0,110 $\pm$ 0,024*	0,017 $\pm$ 0,003*
IV, N = 89	0,112 $\pm$ 0,043*	0,016 $\pm$ 0,008*
Контроль, N = 147	0,037 $\pm$ 0,006	0,004 $\pm$ 0,0002
Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.		

Во всех группах пациенток с ДЗМЖ ЭПК оказался достоверно выше, чем в контрольной, как в первую, так и во вторую фазу цикла ($p < 0,05$).

Так, в ФФ в I группе ЭПК превышал контрольный показатель в 2,9 раза, в группе II – в 2,1 раза, в группе III и в группе IV – в 3,0 раза ($p < 0,05$) (Рисунок 5.5). Различия ЭПК с показателем контрольной группы при всех нозологических вариантах ДЗМЖ в ЛФ были еще более выражены: в I группе и в группе IV – в 4,0 раза, в группе II – в 3,8 раза, в группе III – в 4,3 раза ($p < 0,05$). Для удобства графического изображения на Рисунке 5.5 показатель ЭПК в ЛФ

представлен в степени М-1. Как видно, более выражены различия между группами пациенток с ДЗМЖ и контролем по данному показателю в ЛФ.

Таким образом, показатель ЭПК в ЛФ является более информативным при оценке гормонального фона пациенток со всеми клинико-морфологическими формами ДЗМЖ.

Как и в отношении ПРЛ, мы не выявили статистически существенных отличий в показателях Э и Пг между группами пациенток с диффузной, кистозной ДМЖ, мастодинией и галактореей.

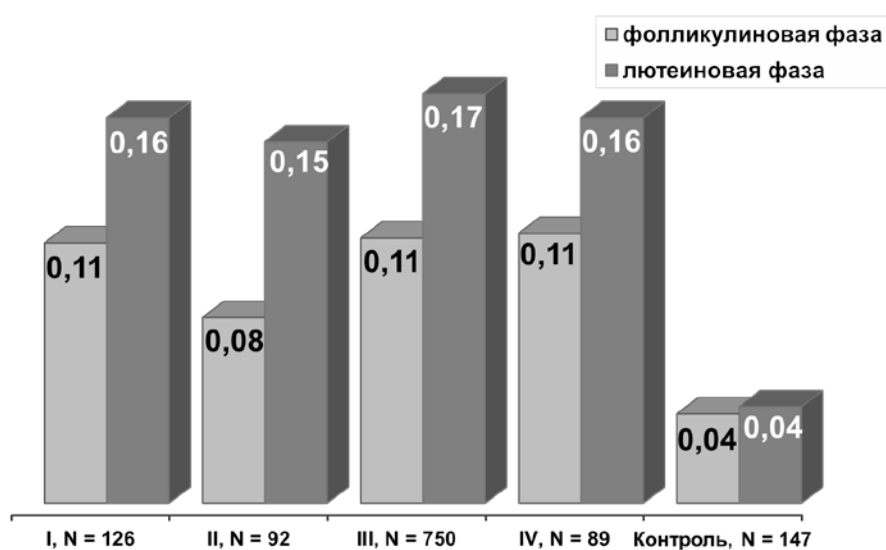


Рисунок 5.5 – Коэффициент Эстрадиол / Прогестерон в фолликулиновую и лютеиновую фазы цикла в изучаемых группах

Таким образом, по нашим данным, как АГЭ, так и ОГЭ в различной степени (от 19 до 40 %) характерны для всех клинико-морфологических форм ДЗМЖ.

Мы получили достоверно более высокий уровень СТГ в сравнении с контролем в III и IV группах (Таблица 5.7): в 2,3 и в 2,5 раза соответственно. Однако, при этом показатель находился в пределах референтных значений нормы.

Результаты исследования показателей андрогенов (Т, Тсв и ДГЭА-с) представлены в Таблице 5.10. Статистически достоверных различий между группами пациенток с ДЗМЖ и контролем зарегистрировано не было.

Таблица 5.10 – Показатели уровня андрогенов в сыворотке крови

женщин исследуемых групп в первую фазу менструального цикла ($M \pm m$)

Группа, N	T (нмоль/л)	Tсв (пг/мл)	ДГЭА-с (мкмоль/л)
I, N = 126	$2,2 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,8$	$2,9 \pm 1,1$
II, N = 92	$1,9 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,7$	$3,0 \pm 0,7$
III, N = 750	$2,0 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,7$
IV, N = 89	$2,3 \pm 1,1$	$2,2 \pm 0,9$	$3,3 \pm 1,2$
Контроль, N = 147	$2,0 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,6$

По данным литературы, существенную роль в развитии ДЗМЖ играет повышение уровня кортизола, который является маркером хронического стресса. Однако в литературе не описаны патогенетические механизмы влияния повышенного уровня К в данных патологических процессах. В нашем исследовании в отношении показателя кортизола не зарегистрировано достоверных различий между группами.

Таким образом, при анализе гормональных показателей в исследуемых группах выявлено, что для пациенток с ДЗМЖ характерен широкий спектр разнообразных нарушений гонадотропной функции гипофиза и регуляторных взаимоотношений в гипофизарно-яичниковой системе, более высокий уровень Э и более низкий уровень Пг как в первую, так и во вторую фазу цикла. Наиболее информативным в отношении характеристики функции яичников во всех группах пациенток с ДЗМЖ оказался показатель ЭПК: он был достоверно выше, чем в контрольной группе, как в первую, так и во вторую фазы цикла, причем, различия более выражены в ЛФ. Как АГЭ, так и ОГЭ, в том числе НЛФ, были в различной степени характерны для всех клинко-морфологических форм ДЗМЖ.

Одновременно существует несколько патогенетических вариантов гормональных нарушений при ДЗМЖ. Однако, значимость тех или иных гормональных нарушений в группах различна. Так, для пациенток с мастодинией (группа I) наибольшую значимость имела ОГЭ (33,0 %), на втором месте – АГЭ (23,7 %) пациенток, и только на третьем месте – ГРПЛ (21,0 %). В группе II

(галакторея) ОГЭ также имела первостепенное значение, но уже у 39,0 % пациенток. ГПРЛ, напротив, на втором месте по значимости (35,0 %), и АГЭ на третьем месте (19,2 %). В группе III ОГЭ также на первом месте (40,0 % пациенток), ГПРЛ на втором месте по значимости (30,4 %), и АГЭ на третьем месте (25,6 %) женщин. В IV группе ОГЭ также на первом месте (40,0 % пациенток), АГЭ по значимости на втором месте, (35,3 %), и на третьем месте ГПРЛ (29,6 %).

Для всех групп женщин с ДЗМЖ нами подтвержден более высокий средний уровень ПРЛ, а также доля пациенток с ГПРЛ. Кроме того, в группах III и IV выявлен более высокий уровень СТГ, однако, показатель не превышал верхней границы нормы.

В нашем исследовании не обнаружено достоверных отличий в уровнях андрогенов как яичникового, так и надпочечникового происхождения для пациенток с различными клинико-морфологическими вариантами ДЗМЖ в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, в дальнейшем, при разработке диагностических алгоритмов, нами предложено определение уровней ПРЛ, Э и Пг в ЛФ цикла, а также расчет ЭПК, как наиболее информативных показателей, отражающих гормональные нарушения в женской репродуктивной сфере у пациенток с различными клинико-морфологическими вариантами ДЗМЖ, для определения индивидуального патогенетического варианта развития ДЗМЖ и, соответственно, дальнейшей тактики лечения.

5.3. Показатели факторов роста у пациенток исследуемых групп

Учитывая, что многочисленные исследования реакции клеток на гормональное воздействие позволили выявить сложную систему влияния Э и Пг на клеточную пролиферацию опосредованно через факторы роста, с целью поиска наиболее информативных и доступных для рутинного исследования маркеров пролиферации мы провели ряд дополнительных исследований – определяли в

сыворотке крови женщин исследуемых групп некоторые ФР, а именно: ИПФР-1 и ИПФР-2, известные как стимуляторы пролиферативной активности клеток, а также ТФР- β 1 и ТФР- β 2, которые могут выступать и как стимуляторы, и как ингибиторы пролиферации. Согласно данным литературы, ИПФР-1 – фактор «прогрессии», присутствие которого необходимо в G1-фазе деления клетки, а также для вступления в S-фазу (интерфазу), когда происходит наиболее активный синтез ДНК. Считается также, что ТФР- β является ингибитором роста, так как блокирует переход из фазы G0 в фазу G1 [148–160].

В периферических тканях именно ИПФР-1, называемый также соматомедин-С, обеспечивает практически все физиологические эффекты СТГ. ИПФР осуществляют эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Так же, как и СТГ, оба ИПФР действуют на гипоталамус и аденогипофиз по принципу обратной связи, контролируя синтез соматолиберина и соматостатина и секрецию СТГ. Уровень ИПФР-1 в крови зависит от действия на печень не только СТГ, но и половых стероидов и тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, инсулина [148–160].

Мы обнаружили, что среднее значение ИПФР-1 в сыворотке крови женщин III и IV групп было достоверно выше такового у женщин группы контроля: в группе III в 2,1 раза, в группе IV в 2,8 раза ($p < 0,05$). В группах I и II достоверных различий данного показателя с контролем не обнаружено (Таблица 5.11, Рисунок 5.6). При определении ИПФР-2 достоверных отличий не выявлено.

ТФР- β , который, согласно данным литературы, является стимулятором апоптоза и ингибитором роста эпителиальных клеток МЖ, определялся в двух формах: ТФР- β 1 и ТФР- β 2 (Таблица 5.11). В нашем исследовании доказано достоверное превышение среднего показателя ТФР- β 1 в III и IV группах по отношению к показателю контрольной группы (в 2,1 и в 2,6 раза соответственно, $p < 0,05$), тогда как в группах I и II достоверных отличий ТФР- β 1 с контролем не выявлено. Для ТФР- β 2 доказано его достоверное отличие с контролем для групп

III и IV (в 1,3 раза). Достоверных отличий между группами I, II и контрольной группой мы не обнаружили (Рисунок 5.6).

Таблица 5.11 – Показатели некоторых факторов роста в сыворотке крови женщин исследуемых групп ($M \pm m$)

Группа, N	ТФР- β 1, пг/мл	ТФР- β 2, нг/мл	ИПФР-1, нг/мл	ИПФР-2, нг/мл
I, N=126	38524,2 $\pm$ 544,6	1576,4 $\pm$ 122,2	152,2 $\pm$ 15,2	403,1 $\pm$ 22,6
II, N=92	33440,5 $\pm$ 441,1	1428,7 $\pm$ 204,5	135,5 $\pm$ 9,9	387,5 $\pm$ 21,4
III, N=750	61553,3 $\pm$ 247,5*	1769,4 $\pm$ 124,3*	260,7 $\pm$ 5,9*	453,7 $\pm$ 19,4
IV, N=89	75252,7 $\pm$ 824,3*	1806,5 $\pm$ 223,7*	342,4 $\pm$ 13,3*	449,4 $\pm$ 25,2
Контроль, N=147	29159,8 $\pm$ 212,5	1377,3 $\pm$ 114,9	121,9 $\pm$ 2,2	394,8 $\pm$ 4,6

Примечание – * – различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.

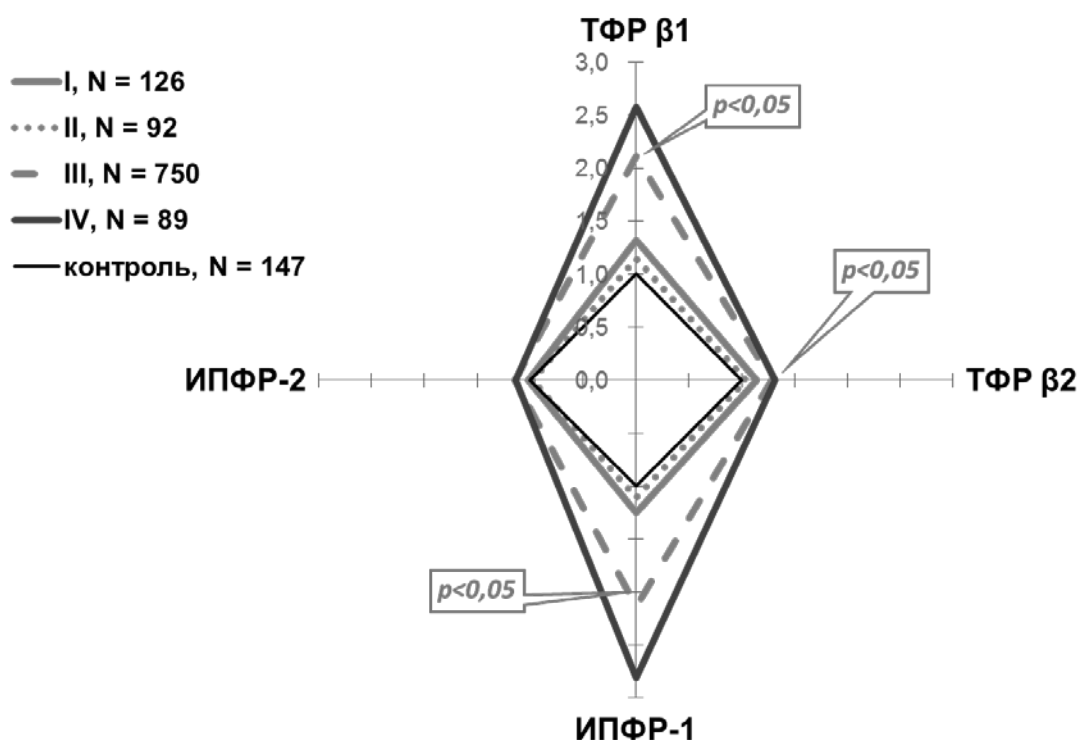


Рисунок 5.6 – Показатели некоторых факторов роста в сыворотке крови женщин с ДЗМЖ, нормированные по показателям контрольной группы

Таким образом, в нашем исследовании при определении некоторых факторов роста наиболее информативным у пациенток III и IV групп было повышение, в первую очередь, показателя ТФР- β 1, а также ИПФР-1.

При мастодинии и галакторее (группы I и II) достоверного повышения факторов роста не выявлено.

Полученные данные в отношении ИПФР-1 совпадают с результатами других исследований, данные по увеличению показателя ТФР- β 1 у пациенток с ДЗМЖ получены впервые. В отношении ИПФР-2 и ТФР- β 2 результаты противоречивы.

В дальнейшем, нами изучена взаимосвязь уровней ТФР- β 1 и ИПФР-1 с маркерами апоптоза и пролиферации в ткани МЖ. При разработке диагностических алгоритмов нами предложено определение уровней ТФР- β 1 и ИПФР-1 как наиболее информативных показателей, отражающих пролиферативные процессы у пациенток III и IV групп (с диффузной ДМЖ, и с кистозной формой ДМЖ с эпителиальной пролиферацией). Для пациенток с мастодинией и галактореей определение уровня факторов роста считаем нецелесообразным, поскольку не было выявлено достоверных отличий данных показателей со здоровыми женщинами при этих нозологических формах ДЗМЖ.

ГЛАВА 6

РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС И ПОКАЗАТЕЛИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ В ТКАНИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПАЦИЕНТОК С ДИСПЛАЗИЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

6.1. Результаты определения уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам, прогестерону и пролактину в ткани молочной железы пациенток с дисплазией

У части пациенток III и IV групп при наличии клинических показаний к выполнению биопсии или к оперативному лечению имелась возможность получения материала для ИГХ и ИЦХ исследования. Материал получали в случае выполнения тонкоигольной биопсии кист для ИЦХ исследования, при выполнении трепан-биопсии или взятии гистологического материала при оперативном лечении по поводу узловой дисплазии или фиброаденомы на фоне ДМЖ получали материал для ИГХ исследования. Материал для сравнения был получен у 24 пациенток во время иссечения доброкачественной опухоли фиброаденомы, с их согласия, из соседних, здоровых долек молочной железы, подтвержденных гистологически как «нормальная ткань молочной железы».

Гистологически ткань молочной железы при дисплазии описывалась как участки с увеличением количества и просвета протоков, вплоть до «кистозного расширения протоков», а также увеличением количества правильно сформированных желез в сочетании с кистами и микрокистами (до 1 см в диаметре), иногда кисты располагались группами, имели плотную утолщенную капсулу. Также в паренхиме МЖ описывались очаги фиброза с избыточным развитием соединительной ткани. В отдельных участках, где описывались расширенные протоки в большом количестве и скопление жидкости в них, отмечалась деформация, или «сдавление» долек. При пролиферативной форме имело место увеличение количества альвеол и мелких протоков, альвеолярные пузырьки в пределах дольки располагались плотно, в отдельных случаях просвет

альвеол заполнен клеточными элементами. Проплиферация протокового эпителия иногда приводила к формированию сосочкоподобных эпителиальных структур. Кисты чаще выстланы атрофическим, или с признаками апокриновой метаплазии, эпителием. В некоторых случаях при пролиферативной форме эпителий выстилки кист также формировал пролифераты вплоть до сосочкоподобных эпителиальных структур. Как уже говорилось выше при описании критериев исключения, в случаях обнаружения атипических изменений эпителия пациентки были исключены из данного исследования.

Иммуногистохимическим методом в железах определяли экспрессию PRL-R, AR, кроме того, в железах и строме определяли ER- α , PR. Также в ткани МЖ определяли экспрессию некоторых маркеров апоптоза и пролиферации. Определяли как процент положительных клеток (LI – label index, или индекс окрашивания), так и интенсивность окрашивания, или оптическую плотность (SI) при ИГХ исследовании. SI определяли в условных баллах, где 0 баллов – окрашивание практически отсутствует, 1 балл – слабое, 2 балла – умеренное, 3 балла соответствуют интенсивному окрашиванию.

Показатель положительной экспрессии PRL-R в ткани МЖ женщин с дисплазией был достоверно выше в сравнении с контролем: в III группе положительная экспрессия имела место в среднем в $36,2 \pm 2,0$ % клеток, в группе IV в $39,8 \pm 2,3$ % клеток, различие с показателем контрольной группы ($20,6 \pm 3,2$ %) достоверно для обеих групп ($p < 0,05$). Интенсивность окрашивания в группе III преобладала умеренно интенсивная и интенсивная, как и в группе IV, в контроле же – слабая и умеренная (Рисунок 6.1). На Рисунке 6.1, где представлены примеры микрофотографий ИГХ окрашивания с моноклональными антителами к PRL-R, четко видны срезы желез различного размера округлой и овальной формы в дольках МЖ. Клетки, экспрессирующие искомые рецепторы, окрашены в более темный цвет. На рисунке представлены все варианты по степени интенсивности окрашивания.

Различия контроля и групп пациенток с ДМЖ в отношении показателя «Интенсивность окрашивания 3 балла» достоверны ($p < 0,05$). Данные представлены в Таблицах 6.1, 6.2.

Полученные результаты могут свидетельствовать о повышенной чувствительности ткани МЖ к воздействию ПРЛ у пациенток с дисплазией в сравнении со здоровыми женщинами.

Мы не обнаружили статистически достоверных различий в отношении показателей экспрессии и интенсивности окрашивания AR у пациенток с ДМЖ в сравнении со здоровыми женщинами.

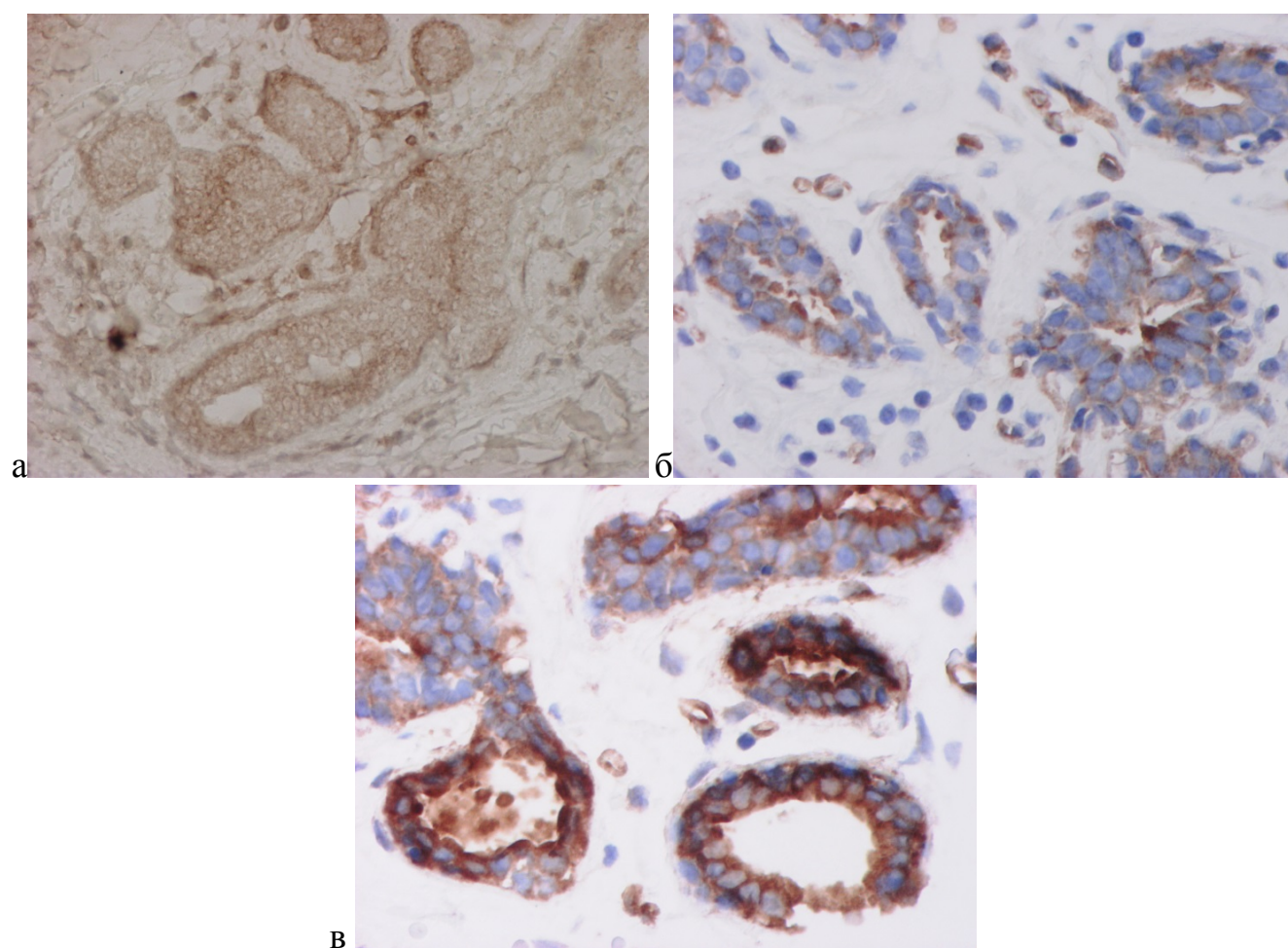


Рисунок 6.1 – Экспрессия PRL-R в ткани МЖ при ИГХ исследовании:

- а – слабая интенсивность окрашивания
(ИГХ с моноклональными антителами к PRL-R. $\times 200$),
- б – умеренная интенсивность окрашивания
(ИГХ с моноклональными антителами к PRL-R. $\times 200$),
- в – высокая интенсивность окрашивания
(ИГХ с моноклональными антителами к PRL-R. $\times 200$)

Таблица 6.1 – Показатели экспрессии рецепторов к пролактину и рецепторов к андрогенам в ткани МЖ женщин III и IV групп (LI – % положительных клеток, $M \pm m$)

Группа, N	PRL-R	AR
III, N = 70	$36,2 \pm 2,0^*$	$35,8 \pm 1,8$
IV, N = 54	$39,8 \pm 2,3^*$	$35,6 \pm 2,0$
Контроль, N = 24	$20,6 \pm 3,2$	$35,4 \pm 4,4$
Примечание – * – различие с показателем контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.		

Таблица 6.2 – Показатели интенсивности ИГХ окрашивания PRL-R, AR, ER- α и PR в ткани МЖ пациенток исследуемых групп (n, %)

Показатель	SI, баллы	III, N = 70	IV, N = 54	Контроль, N = 24
PRL-R	Отсутствует – 0 баллов	2 (2,86 %)	2 (3,70 %)	6 (25,00 %)
	Слабая – 1 балл	8 (11,43 %)	8 (14,81 %)	8 (33,33 %)
	Умеренная – 2 балла	32 (45,71 %)	16 (26,63 %)	10 (41,67 %)
	Интенсивная – 3 балла	28 (40,00 %)*	28 (51,85 %)*	0 (0,00 %)
AR	Отсутствует – 0 баллов	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	Слабая – 1 балл	4 (5,71 %)	14 (25,94 %)	8 (33,3 %)
	Умеренная – 2 балла	36 (51,43 %)	20 (37,04 %)	8 (33,3 %)
	Интенсивная – 3 балла	30 (42,86 %)	20 (37,04 %)	8 (33,3 %)
ER- α в железах	Отсутствует – 0 баллов	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (8,33 %)
	Слабая – 1 балл	10 (14,29 %)	4 (7,40 %)	4 (16,67 %)
	Умеренная – 2 балла	28 (40,00 %)	24 (44,44 %)	10 (41,67 %)
	Интенсивная – 3 балла	32 (45,71 %)	26 (48,15 %)	8 (33,33 %)
ER- α в строме	Отсутствует – 0 баллов	6 (8,57 %)	4 (7,41 %)	4 (16,67 %)
	Слабая – 1 балл	64 (91,43 %)	46 (85,19 %)	20 (83,33 %)
	Умеренная – 2 балла	0 (0,00 %)	4 (7,41 %)	0 (0,00 %)
	Интенсивная – 3 балла	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

Продолжение Таблицы 6.2

Показатель	SI, баллы	III, N = 70	IV, N = 54	Контроль, N = 24
PR в железах	Отсутствует – 0 баллов	2 (2,86 %)	2 (3,70 %)	2 (8,33 %)
	Слабая – 1 балл	8 (11,42 %)	6 (11,11 %)	2 (8,33 %)
	Умеренная – 2 балла	30 (42,86 %)	22 (40,74 %)	10 (41,67 %)
	Интенсивная – 3 балла	30 (42,86 %)	24 (44,44 %)	10 (41,67 %)
PR в строме	Отсутствует – 0 баллов	4 (5,71 %)	4 (7,41 %)	2 (8,33 %)
	Слабая – 1 балл	66 (94,29 %)	50 (92,59 %)	22 (91,67 %)
	Умеренная – 2 балла	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	Интенсивная – 3 балла	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Примечание – * – различие с показателем контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.				

Мы также определяли экспрессию ER- α в ткани МЖ, данные представлены в Таблице 6.3. Как и при определении экспрессии рецепторов к ПРЛ, позитивная экспрессия ER- α имела более чем в трети клеток в железах в группах III и IV, в контроле – достоверно меньше, менее чем в четверти (23,5 %, $p < 0,05$).

Таблица 6.3 – Показатели экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани МЖ женщин исследуемых групп (LI – % положительных клеток, $M \pm m$)

Группа, N	ER- α		PR	
	в железах	в строме	в железах	в строме
III, N = 70	34,8 $\pm$ 1,9*	5,0 $\pm$ 1,2	38,0 $\pm$ 1,9*	8,1 $\pm$ 0,9
IV, N = 54	35,7 $\pm$ 2,0*	6,3 $\pm$ 1,7	34,0 $\pm$ 2,4*	7,1 $\pm$ 1,5
Контроль, N = 24	23,5 $\pm$ 1,8	6,4 $\pm$ 1,2	24,3 $\pm$ 3,1	6,7 $\pm$ 1,2
Примечание – * – различие с показателем контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.				

В строме МЖ уровень экспрессии ER- α был значительно ниже во всех группах, достоверных отличий с контролем не выявлено. При этом в железах преобладало интенсивное и умеренное окрашивание, в то время как в строме,

наоборот, во всех группах в большинстве клеток интенсивность окрашивания охарактеризована как слабая (Рисунок 6.2, Таблица 6.2). На Рисунке 6.2 представлены примеры микрофотографий, демонстрирующих различную интенсивность окрашивания при ИГХ исследовании экспрессии ER- α в ткани МЖ. Четко видны железы округлой и овальной формы, по периметру расположены эпителиальные клетки; те из них, которые экспрессируют искомые рецепторы, имеют более темную окраску различной интенсивности.

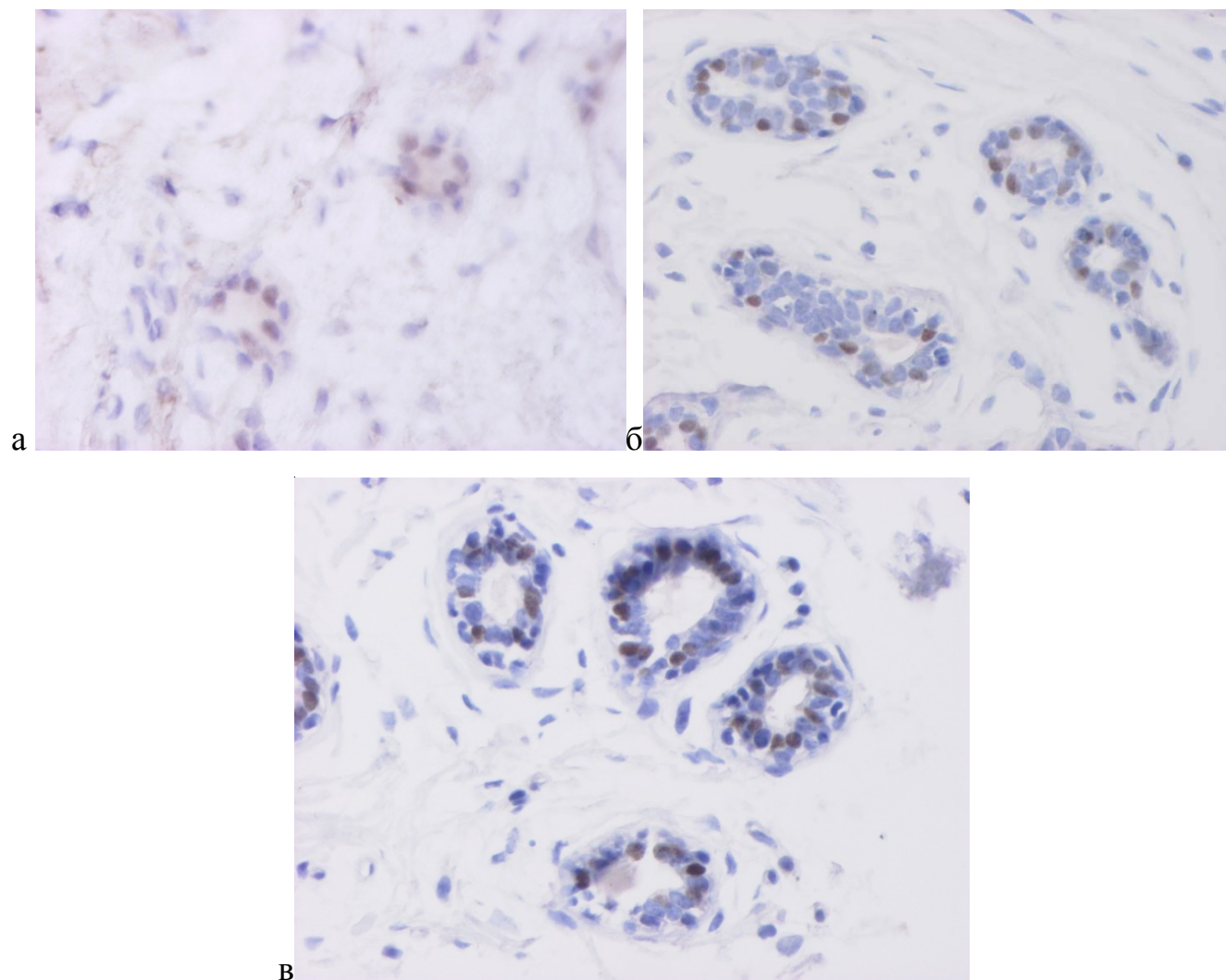


Рисунок 6.2 – Экспрессия ER- α в ткани МЖ (железы) при ИГХ исследовании:

- а – слабая интенсивность окрашивания
(ИГХ с моноклональными антителами к ER- α . $\times 200$),
- б – умеренная интенсивность окрашивания
(ИГХ с моноклональными антителами к ER- α . $\times 200$),
- в – высокая интенсивность окрашивания
(ИГХ с моноклональными антителами к ER- α . $\times 200$)

Экспрессия PR в железах МЖ имела более чем в $38,0 \pm 1,9$ % клеток в группе III и в $34,0 \pm 2,4$ % клеток в группе IV, в контроле – достоверно меньше, $24,3 \pm 3,1$ % ($p < 0,05$) (Таблица 6.3). Пример микрофотографии ИГХ исследования экспрессии PR с высокой интенсивностью окрашивания представлен на Рисунке 6.3.

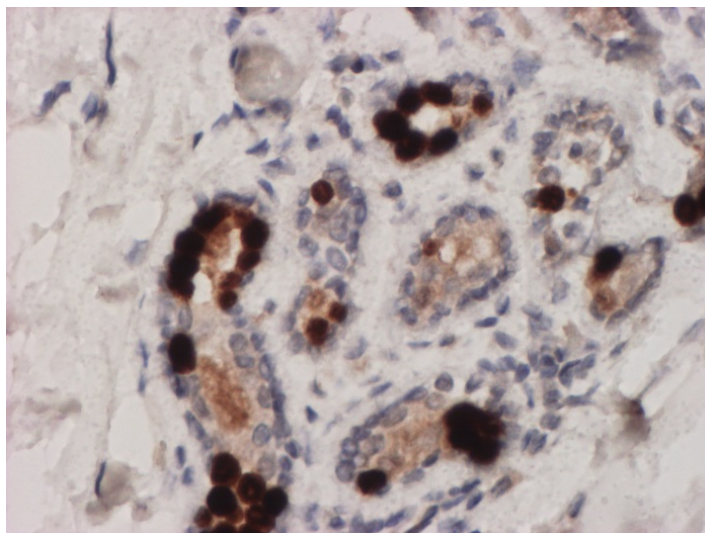


Рисунок 6.3 – Экспрессия PR в ткани МЖ (железы) при ИГХ исследовании:
высокая интенсивность окрашивания
(ИГХ с моноклональными антителами к PR. $\times 200$)

В строме МЖ уровень экспрессии PR, как и ER- α , был значительно ниже во всех группах, чем в железах, но достоверных отличий с контролем не выявлено. По интенсивности окрашивания для PR получены схожие данные с ER- α : в железах преобладало интенсивное и умеренное окрашивание, в то время как в строме, наоборот, в большинстве клеток интенсивность окрашивания охарактеризована как слабая (Таблица 6.2, Рисунок 6.4).

Таким образом, в проведенном исследовании при различных формах дисплазии МЖ имело место достоверное в сравнении с контролем повышение экспрессии PRL-R, ER- α и PR в железах МЖ. Полученные результаты могут свидетельствовать о повышенной чувствительности железистых клеток МЖ к воздействию ПРЛ, Э и Пг у пациенток с дисплазией в сравнении со здоровыми женщинами.

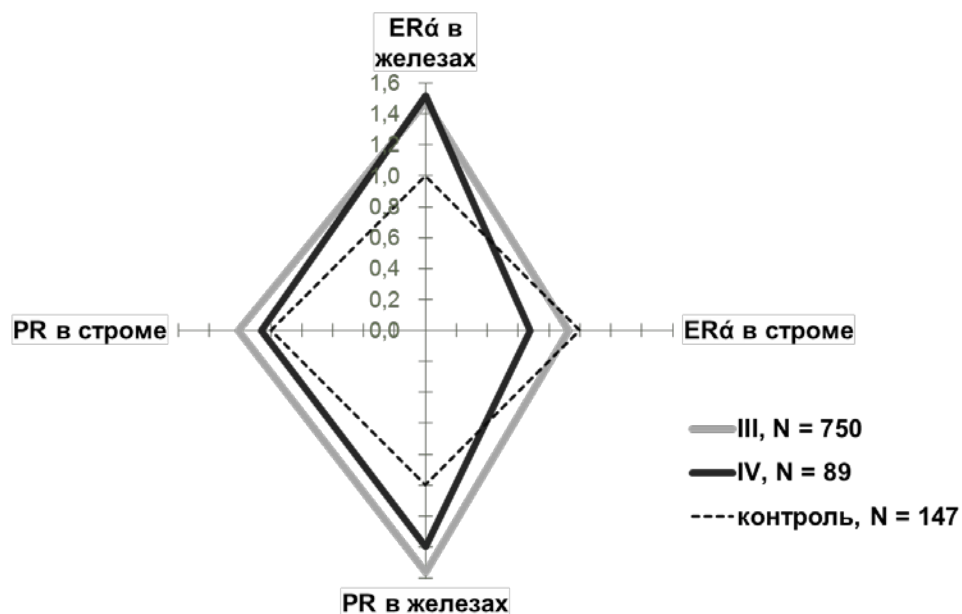


Рисунок 6.4 – Показатели экспрессии рецепторов стероидных гормонов в железистой ткани МЖ женщин с ДМЖ, нормированные относительно показателей контрольной группы

Достоверных отличий с контролем в отношении экспрессии ER- α и PR в строме МЖ не выявлено, данные показатели были низкими во всех группах. Кроме того, в нашем исследовании не выявлено достоверных отличий с контролем в отношении экспрессии AR в железах МЖ.

6.2. Показатели маркеров апоптоза и пролиферации в ткани молочных желез пациенток с дисплазией

Как видно из таблицы 6.4, в группах III и IV достоверно выше LI позитивной экспрессии маркеров апоптоза bcl-2 и патологического апоптоза p53 в сравнении с контролем. Показатели экспрессии bcl-2 у пациенток с дисплазией выше таковых в контроле практически в два раза. Различия показателей p53 еще более выражены: в группе III выше, чем в контрольной, практически в 11 раз, а в группе IV – в 17,4 раза ($p < 0,05$).

При определении bcl-2 в группе III преобладала слабая интенсивность окрашивания, в группе IV – умеренная (Таблица 6.5, Рисунок 6.5). В контроле отмечено равномерное распределение данного показателя.

Таблица 6.4 – Показатели экспрессии некоторых маркеров апоптоза и пролиферации в железистой ткани МЖ женщин III и IV групп в сравнении с контролем (LI – % положительных клеток, $M \pm m$)

Группа, N	bcl-2	p53	Ki-67
III, N = 70	$39,2 \pm 3,0^*$	$22,2 \pm 2,2^*$	$10,5 \pm 1,0$
IV, N = 54	$42,4 \pm 3,4^*$	$33,1 \pm 3,4^*$	$14,9 \pm 1,5^*$
Контроль, N = 24	$20,1 \pm 3,0$	$1,9 \pm 0,8$	$8,2 \pm 1,5$
Примечание – * –различие с показателем контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.			

Доля препаратов, продемонстрировавших умеренную (2 балла) интенсивность ИГХ для маркера патологического апоптоза p53 в группах III и IV достоверно больше, чем в контроле ($p < 0,05$). В то же время, в контроле достоверно больше доля препаратов, не давших окрашивание по данному маркеру (0 баллов, $p < 0,05$) (Таблица 6.5).

Средний LI для маркера пролиферации Ki-67 в группе IV достоверно выше такового в контроле в 1,8 раза ($14,9 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$)). В III группе данный показатель составил $10,5 \pm 1,0\%$, достоверных отличий от показателя контрольной группы не выявлено (Таблица 6.4).

Полученные результаты совпадают с данными других исследований этого маркера пролиферации при ДЗМЖ. Интенсивность окрашивания в группе III приблизительно в половине случаев охарактеризована как 1 балл (слабая), и в 42,9 % как 2 балла (умеренная), в единичных случаях 0 и 3 балла. В группе IV доля препаратов с умеренной интенсивностью окрашивания выше – 57,1 %, и в 14,3 % высокая, имеется достоверное отличие с контролем ($p < 0,05$). В контроле в большинстве препаратов окрашивание отсутствует или слабое (Таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Показатели интенсивности ИГХ окрашивания маркеров апоптоза и пролиферации в ткани МЖ в исследуемых группах (n, %)

Маркер	SI, баллы	III, N = 70	IV, N = 54	Контроль, N = 24
bcl-2	Отсутствует – 0 баллов	3 (4,3 %)	8 (14,8 %)	0 (0,0 %)
	Слабая – 1 балл	30 (42,9 %)	4 (7,4 %)	8 (33,3 %)
	Умеренная – 2 балла	22 (31,4 %)	26 (48,2 %)	8 (33,3 %)
	Интенсивная – 3 балла	15 (21,4 %)	16 (29,6 %)	8 (33,3 %)
p53	Отсутствует – 0 баллов	12 (17,1 %)*	8 (14,8 %)*	16 (66,7 %)
	Слабая – 1 балл	40 (57,2 %)	24 (44,5 %)	8 (33,3 %)
	Умеренная – 2 балла	14 (20,0 %)*	16 (29,6 %)*	0 (0,0 %)
	Интенсивная – 3 балла	4 (5,7 %)	6 (11,1 %)	0 (0,0 %)
Ki-67	Отсутствует – 0 баллов	4 (5,7 %)*	2 (3,7 %)*	10 (41,7 %)
	Слабая – 1 балл	34 (48,6 %)	14 (25,9 %)	14 (58,3 %)
	Умеренная – 2 балла	30 (42,9 %)*	30 (55,6 %)*	0 (0,0 %)
	Интенсивная – 3 балла	2 (2,9 %)	8 (14,8 %)*	0 (0,0 %)
Примечание – * –различие с показателем контрольной группы достоверно, $p < 0,05$.				

На Рисунке 6.5 представлены примеры микрофотографий ИГХ определения маркеров апоптоза и пролиферации. В примерах «а» и «б» представлена умеренная интенсивность окрашивания, четко видны железы овальной формы, по периметру которых расположены эпителиальные клетки. В примере «в» структура желез прослеживается, но не так четко, просвет некоторых желез заполнен клеточными элементами, часть клеток имеет хорошо выраженную интенсивную темную окраску.

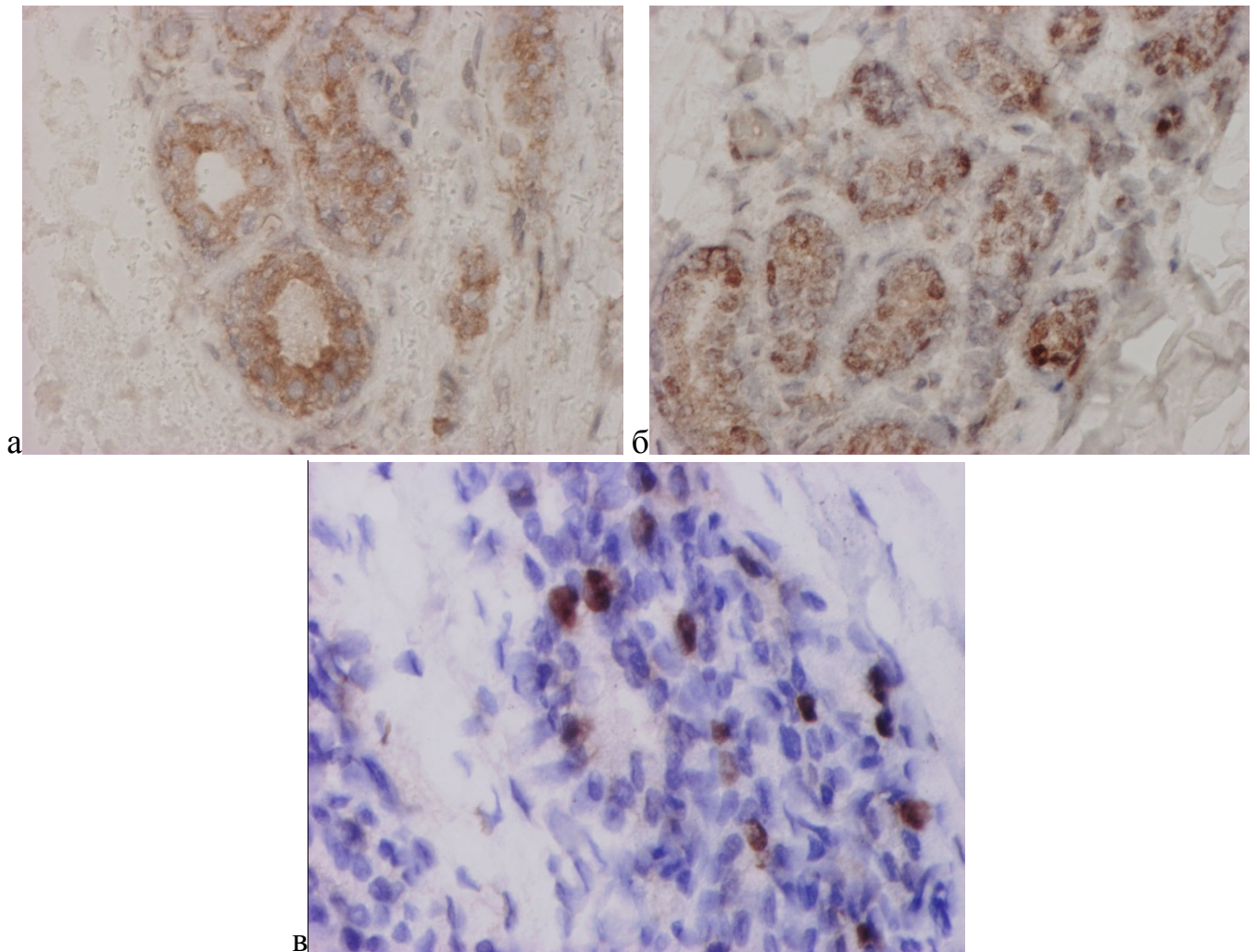


Рисунок 6.5 – Экспрессия маркеров апоптоза и пролиферации в ткани МЖ при ИГХ исследовании:

- а – bcl-2 – умеренная интенсивность окрашивания (ИГХ с моноклональными антителами к bcl-2. $\times 200$),
- б – p53 – умеренная интенсивность окрашивания (ИГХ с моноклональными антителами к p53. $\times 200$),
- в – Ki-67 – высокая интенсивность окрашивания (ИГХ с моноклональными антителами к Ki-67. $\times 200$)

Таким образом, как для диффузной, так и для кистозно-пролиферативной форм дисплазии МЖ характерно увеличение активности апоптоза, определяемой посредством маркера bcl-2. Более выраженное повышение активности маркера апоптоза p53 и маркера пролиферации Ki-67 были характерны для кистозно-пролиферативной формы дисплазии и расценены нами как неблагоприятный

признак, свидетельствующий о выраженных пролиферативных процессах и одновременной активации и нарушении процессов апоптоза в эпителии МЖ.

В IV группе при ТАБ кист в 72 случаях после центрифугирования имелось достаточно клеточного материала для выполнения ИЦХ исследования. Результаты представлены в Таблице 6.6.

В эпителиальных клетках выстилки кисты определяли экспрессию ER- α , PR, AR, p53, Ki-67. Для всех рецепторов уровень экспрессии 1–30 % расценивался как слабо-позитивная реакция, 31–60 % – умеренно-позитивная, 61–100 % – выраженно-позитивная реакция.

Для Ki-67 уровень экспрессии ≤ 14 % расценивался как низкая пролиферативная активность, ≥ 15 % как высокая пролиферативная активность.

Для p53 уровень экспрессии ≤ 10 % расценивался как отрицательная реакция, > 10 % как позитивная реакция.

Учитывая, что в литературе отсутствуют критерии данных показателей для доброкачественных процессов МЖ, мы использовали стандартные для ИЦХ исследования при РМЖ критерии.

Таблица 6.6 – Показатели экспрессии рецепторов стероидных гормонов и маркеров апоптоза и пролиферации в кистах МЖ женщин IV группы (LI – % положительных клеток, $M \pm m$)

Группа, N/n	ER- α	PR	AR	p53	Ki-67
IV, N = 89/72	32,7 $\pm$ 2,5	26,8 $\pm$ 2,4	41,1 $\pm$ 3,2	13,6 $\pm$ 1,9	17,4 $\pm$ 1,5

Следует отметить, что в доступной литературе практически отсутствуют данные ИЦХ исследований для доброкачественных процессов в МЖ, поэтому использовались стандартные для РМЖ критерии. У 8 пациенток (11,1 %) экспрессия ER- α при ИЦХ исследовании отсутствовала, у 30 (31,7 %) оказалась низкой, у 26 (36,1 %) – умеренной, и у 8 пациенток (11,1 %) – высокой.

Экспрессия PR отсутствовала у 12 пациенток (16,7 %), у 32 (44,4 %) оказалась низкой, у 26 (36,1 %) – умеренной, а у 2 пациенток (2,8 %) – высокой.

Экспрессия AR отсутствовала у 10 пациенток (13,9 %), у 6 (8,3 %) оказалась низкой, у 30 (41,7 %) – умеренной, и у 26 пациенток (36,2 %) – высокой.

В отношении экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 получены следующие данные: отсутствие у 6 пациенток (8,3 %), у 30 (41,7 %) низкая пролиферативная активность, у 36 (50,0 %) – высокая.

Для p53, экспрессия которого является неблагоприятным признаком нарушения процессов апоптоза, получены такие данные: отсутствие у 34 пациенток (47,4 %) и позитивная реакция у 38 (52,6 %).

Средние показатели экспрессии AR, ER-α и PR в эпителии выстилки кисты при проведении нами ИЦХ исследования оказались примерно такими же, как и при ИГХ исследовании в железах. Средний LI для Ki-67 при этих двух видах исследования также сопоставим, а вот уровень p53 при ИЦХ исследовании оказался несколько ниже.

Таким образом, проведение ИЦХ исследования биопсийного материала кист может быть важным маркером не только пролиферативной активности эпителия, но и его чувствительности к гормональному воздействию.

Однако для выводов о возможности сопоставления ИГХ и ИЦХ методов требуются более широкомасштабные исследования. В нашем исследовании такая задача не ставилась, ИЦХ исследование проводилось исключительно с диагностической целью для определения морфологического варианта дисплазии, поиска возможных корреляционных взаимосвязей, и, в последующем, оценки эффективности терапии (критерий – снижение пролиферативной активности). Исследования такого рода считаем перспективными.

Таким образом, при ИХГ и ИЦХ исследовании уровня маркеров апоптоза и пролиферации в группах пациенток III и IV в сравнении со здоровыми женщинами выявлены существенные различия, характеризующие одновременное усиление, как процессов пролиферации, так и процессов апоптоза, при дисплазии МЖ, особенно при ее кистозно-пролиферативной форме.

ГЛАВА 7

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

7.1. Корреляционные взаимосвязи клинических, гормональных, иммуногистохимических показателей и факторов роста

Основная научная гипотеза данного исследования заключается в том, что у значительной части женщин репродуктивного возраста развитие ДЗМЖ и нарушений репродуктивного здоровья имеет единый патогенетический механизм, основой которого является гормональный дисбаланс. С одной стороны, нарушения репродуктивного здоровья являются факторами риска развития ДЗМЖ. В то же время, гормональный дисбаланс в женской репродуктивной системе, приводящий к развитию ДЗМЖ, возникает как на фоне гинекологических заболеваний, так и, в ряде случаев, является вторичным вследствие других причин (заболевания щитовидной железы, прерывание беременности, гиперпролактинемия, курение, социальные факторы и др.). Клинические симптомы со стороны МЖ могут быть более ранними проявлениями системных нарушений, и при углубленном обследовании таких пациенток улучшается ранняя диагностика ряда гинекологических заболеваний (НМЦ, АМК, полипы и гиперплазия эндометрия, миома матки, эндометриоз), что расширяет возможности и может быть использовано для более качественной первичной и вторичной профилактики и реабилитации.

Мастодиния, галакторея, диффузная дисплазия и кистозная форма дисплазии МЖ с пролиферацией эпителия являются лишь разными клиническими формами ДЗМЖ, но имеют общую этиологию и патогенез. В основе патогенеза развития всех нозологических форм ДЗМЖ лежат гормональные нарушения, которые при различных вариантах гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции проявляются в итоге абсолютным либо

относительным преобладанием эстрогенов и дефицитом прогестерона. Повышенный уровень ПРЛ также оказывает не только опосредованное, но и прямое влияние на клетки МЖ. Все эти нарушения, в свою очередь, приводит к морфофункциональным изменениям в МЖ и формированию дисгормональных заболеваний молочных желез.

В то же время, имеются определенные патогенетические различия в развитии различных нозологических вариантов ДЗМЖ. И хотя они являются следствием одних и тех же гормональных нарушений, степень выраженности тех или иных симптомов со стороны МЖ различна, как и хронология их манифестации.

Предлагаемая новая патогенетически обоснованная система организационных, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, разработанная на основе полученных результатов исследования, позволит как снизить частоту развития ДЗМЖ и, в особенности, узловой и пролиферативной формы дисплазии МЖ, у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья, так и частоту ряда ГЗ у данной категории.

В предыдущих главах при проведении статистического анализа полученных данных мы подтвердили данное предположение. Действительно, факторы риска различных ДЗМЖ едины. По нашим данным, в первую очередь имеют значение репродуктивные потери, гинекологические заболевания, нарушения грудного вскармливания, бесплодие. Однако, у пациенток с более выраженными морфологическими изменениями МЖ (дисплазия и кистозная форма с пролиферацией эпителия) число статистически достоверных ФР больше в сравнении с мастодинией и галактореей, как и длительность воздействия этих факторов. Кроме того, при проведении математического анализа значимости влияния ФР нами выявлен ряд различий в группах.

Мастодиния и галакторея, которые вначале проявляются как изолированные симптомы, являются, по сути, более ранними и/или легкими (функциональными) проявлениями гормонального дисбаланса. Со временем, при отсутствии лечения, гормональные нарушения усугубляются, и в большинстве случаев происходит

дальнейшее развитие патоморфологических изменений в тканях МЖ, что проявляется уже развернутой картиной ДМЖ, имеющей не только такие функциональные проявления, как отек, боль и повышение секреторной активности эпителия, но и пролиферативные изменения эпителия, нарушение соотношения эпителиального и соединительнотканного компонента, дилатация протоков. В наиболее неблагоприятном варианте формируется кистозно-пролиферативная или узловая форма дисплазии.

По нашим данным, изложенным ранее, у 40,6–50,0 % пациенток с первоначальным диагнозом «мастодиния» и «галакторея» при наблюдении с интервалом 3 года без лечения развивались объективные изменения структуры МЖ, определяемые при УЗИ и маммографии, характеризующие дисплазию МЖ. Кроме того, было показано, что доля пациенток, нуждающихся в оперативном лечении по поводу узловых форм дисплазии, увеличилась на 50 % за тот же трехлетний период, и достигла 29,97 %. Таким образом, без сомнения, в значительной части случаев без лечения ДЗМЖ прогрессируют.

Нами выявлен также ряд возрастных особенностей в развитии ДЗМЖ: для позднего репродуктивного возраста доказано ухудшение клинической картины ДМЖ в баллах по шкале Сидоренко и повышение тенденции к узловым и пролиферативным изменениям на фоне уменьшения выраженности болевого синдрома и его циклической зависимости в соответствии с фазами МЦ.

При оценке гормонального статуса также имелся ряд общих закономерностей, характеризующих гормональный дисбаланс, но в то же время и ряд отличий гормональных показателей в группах. Так, у пациенток с мастодинией имелись наименее выраженные гормональные нарушения, при галакторее преобладающими нарушениями явились дисфункция ЩЖ и ГПРЛ, а при диффузной и кистозно-пролиферативной формах дисплазии наибольшее значение имели абсолютная и относительная гиперэстрогения.

При определении факторов роста также выявлен ряд отличий между группами: достоверное повышение ИПФР-1 и ТФР- β 1 в сравнении с контрольной группой доказано только при диффузной и кистозно-пролиферативной формах

дисплазии, в то время как для мастодинии и галактореи повышение факторов роста не характерно.

Для доказательства научной гипотезы данного исследования, уточнения и научного обоснования основных звеньев патогенеза различных нозологических вариантов ДЗМЖ мы провели более углубленный математический анализ всех клинико-лабораторных данных и попытались найти ответы на следующие вопросы:

1. Существуют ли зависимость между показателями возраста пациентки, степени выраженности дисплазии МЖ и чувствительностью ткани МЖ к гормональным воздействиям?

2. Влияет ли уровень гормонов, факторов роста, экспрессии рецепторов на те или иные клинические проявления ДЗМЖ?

3. Каким образом влияет уровень гипофизарных, тиреоидных и яичниковых гормонов на уровень экспрессии гормональных рецепторов в ткани МЖ и маркеров апоптоза и пролиферации?

4. Существует ли взаимосвязь между уровнями факторов роста в сыворотке крови и полученными с применением инвазивных методик ИГХ и ИЦХ показателями, и могут ли уровни факторов роста служить более доступными индикаторами происходящих в ткани МЖ процессов?

С целью поиска патогенетических взаимосвязей, объясняющих высокий уровень развития различных форм ДЗМЖ у пациенток с нарушениями РЗ, а также новых доступных маркеров, позволяющих разработать схемы профилактики, мы провели всесторонний корреляционный анализ изучаемых клинических и лабораторных показателей.

Анализ взаимосвязи клинических показателей и данных лабораторных исследований продемонстрировал следующие закономерности.

Показатель «возраст» продемонстрировал обратную корреляцию с уровнем СТГ ($R = -0,32$, $p < 0,01$), а также уровнем общего и свободного тестостерона ($R = -0,37$, $p < 0,01$, $R = -0,35$, $p < 0,01$), что вполне логично и соответствует данным литературных источников. Из других лабораторных показателей значимая корреляционная взаимосвязь (средней силы) с возрастом была обнаружена только

для показателя % PRL-R+ клеток в ткани МЖ ($R = 0,31$, $p < 0,01$), также с возрастом уменьшалось значение % PR+ клеток в железах ($R = -0,31$, $p < 0,01$).

Таким образом, по-видимому, с возрастом уменьшается чувствительность клеток МЖ к Пг, но увеличивается чувствительность к воздействию ПРЛ на фоне уменьшения влияния СТГ и андрогенов.

Клиническая оценка степени выраженности ДМЖ в баллах по шкале Сидоренко продемонстрировала определенные тенденции во взаимосвязях с ИГХ показателями стероидных рецепторов в ткани МЖ, а именно: по мере нарастания степени выраженности ДМЖ уменьшалась интенсивность ИГХ окрашивания чувствительных к PRL клеток, а также % ER- α + клеток в железах. Коэффициенты приведены в Таблице 7.1.

Таблица 7.1 – Наличие корреляционных взаимосвязей между некоторыми клиническими и лабораторными показателями

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

Таким образом, по мере нарастания степени выраженности ДМЖ уменьшается чувствительность ткани МЖ к гормональным воздействиям, патологические процессы, происходящие в МЖ, становятся более «автономными».

При анализе взаимосвязи клинических данных и лабораторных показателей выявлен ряд закономерностей. Так, показана прямая зависимость наличия выделений из сосков с % ER- α + клеток в железах.

Показатель «наличие пролиферации в морфологических препаратах» продемонстрировал достоверную корреляцию с показателем «ИПФР-1 больше нормы». Также, показатели пролиферации в морфологических препаратах ткани МЖ возрастали при повышении ЛГ в первую фазу ($R = 0,33$). Кроме того, показатель «наличие пролиферации в морфологическом материале» продемонстрировал прямую корреляционную взаимосвязь с уровнем Пг как в ФФ ($R = 0,39$, $p < 0,01$), так и в ЛФ ($R = 0,39$, $p < 0,01$). Данные приведены в Таблице 7.2. Данные литературы о влиянии Пг на пролиферативные процессы также противоречивы: при недостатке Пг пролиферация возрастает, но показатели апоптоза снижаются. При высоких уровнях Пг в ряде исследований также продемонстрирован высокий уровень пролиферации эпителия, но при этом также высокий уровень показателей апоптоза [161; 166].

Таблица 7.2 – Наличие корреляционных взаимосвязей между показателем «наличие пролиферации в морфологических препаратах» и некоторыми лабораторными показателями

Показатель	ЛГ ФФ	Пг ФФ	Пг ЛФ	ИПФР-1 больше нормы
Наличие пролиферации в морфологических препаратах	0,33	0,39	0,39	0,34

Что касается взаимосвязей уровня гонадотропных гормонов и ИГХ показателей, данные довольно противоречивы (Таблица 7.3). Так, показатель ЛГ в ЛФ продемонстрировал отрицательную корреляцию с маркером апоптоза bcl-2 (% положительных клеток) в ткани МЖ ($R = -0,43$), а для SI достоверный коэффициент средней силы получен как в ФФ, так и в ЛФ. Исходя из этих данных, можно предположить, что с повышением ЛГ уровень апоптоза в ткани МЖ уменьшается.

Таблица 7.3 – Корреляционные взаимосвязи между некоторыми гормональными и иммуногистохимическими показателями

Показатель	ЛГ		ФСГ		ПРЛ	СТГ
	ФФ	ЛФ	ФФ	ЛФ		
bcl-2 (LI)	-0,11	-0,43	-0,14	-0,23	-0,14	-0,44
bcl-2 (SI)	-0,40	-0,32	-0,11	-0,20	-0,04	-0,54
Ki-67 (LI)	-0,12	-0,15	0,11	-0,22	0,22	-0,41
Ki-67 (SI)	0,24	-0,09	0,53	-0,56	0,05	-0,87
p53 (LI)	0,04	-0,31	–	-0,47	-0,03	-0,28
p53 (SI)	0,06	0,09	0,35	-0,47	-0,03	-0,50
PRL-R (LI)	-0,50	-0,94	-0,54	-0,71	-0,52	-0,81
PRL-R (SI)	-0,32	-0,90	-0,30	-0,64	-0,18	-0,68
ER-α в железах (LI)	-0,25	-0,49	-0,23	-0,48	0,37	0,56
ER-α в железах (SI)	-0,37	-0,50	-0,54	-0,49	0,49	0,58
ER-α в строме (LI)	0,72	-0,11	0,49	-0,03	-0,18	-0,18
ER-α в строме (SI)	0,26	-0,04	0,48	0,09	-0,06	-0,16
PR в железах (LI)	-0,71	-0,88	-0,13	-0,73	0,12	-0,95
PR в железах (SI)	-0,48	0,17	-0,44	-0,14	0,46	0,03
PR в строме (LI)	0,70	0,42	0,51	0,39	-0,17	-0,18
PR в строме (SI)	0,25	0,43	0,47	0,61	-0,07	-0,23
AR в железах МЖ (LI)	0,07	-0,97	0,43	-0,99	0,05	-0,61
AR в железах МЖ (SI)	0,24	0,33	0,43	-0,99	0,25	-0,84

При повышении ЛГ снижается также число PRL-R+, PR+ и ER+ клеток в железах МЖ, но увеличивается число чувствительных к яичниковым гормонам клеток в строме МЖ. Для ФСГ как в I-ю, так и во II-ю фазу выявлена обратная корреляционная зависимость с количеством PRL-R+ клеток, ER+ и PR+ клеток в железах, но положительная корреляция с числом ER+ и PR+ клеток в строме МЖ ($R = 0,51$ в ФФ и $R = 0,39$ в ЛФ). Также для ФСГ отмечена отрицательная корреляция с показателем патологического апоптоза p53 ($R = -0,47$) в ЛФ. С показателем AR уровень ФСГ в ФФ демонстрирует положительную корреляцию ($R = 0,43$), но в ЛФ

– отрицательную ($R = -0,99$). SI соответственно $R = 0,47$ и $R = 0,61$. По-видимому, данные взаимосвязи имеют более сложную, нелинейную структуру и требуют более масштабных исследований.

Уровень ПРЛ продемонстрировал отрицательную корреляцию с числом собственных рецепторов (Рисунок 7.1), но положительную корреляцию с числом ER-α в железах МЖ (Рисунок 7.2).

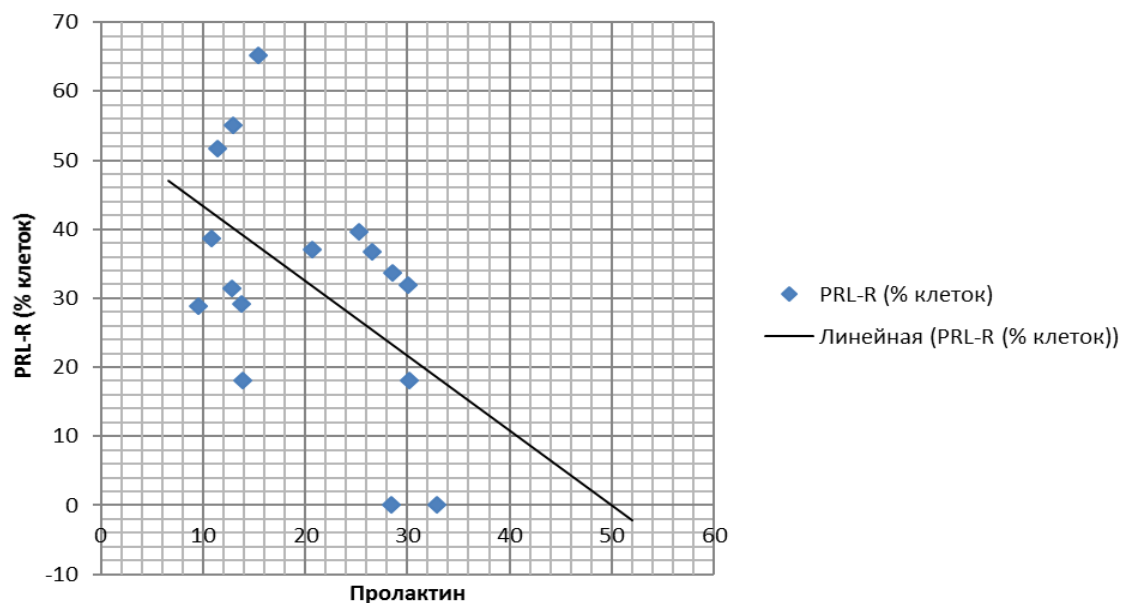


Рисунок 7.1 – Отрицательная корреляционная зависимость между показателями уровня ПРЛ в сыворотке крови и % PRL-R+ клеток, $R = -0,52$

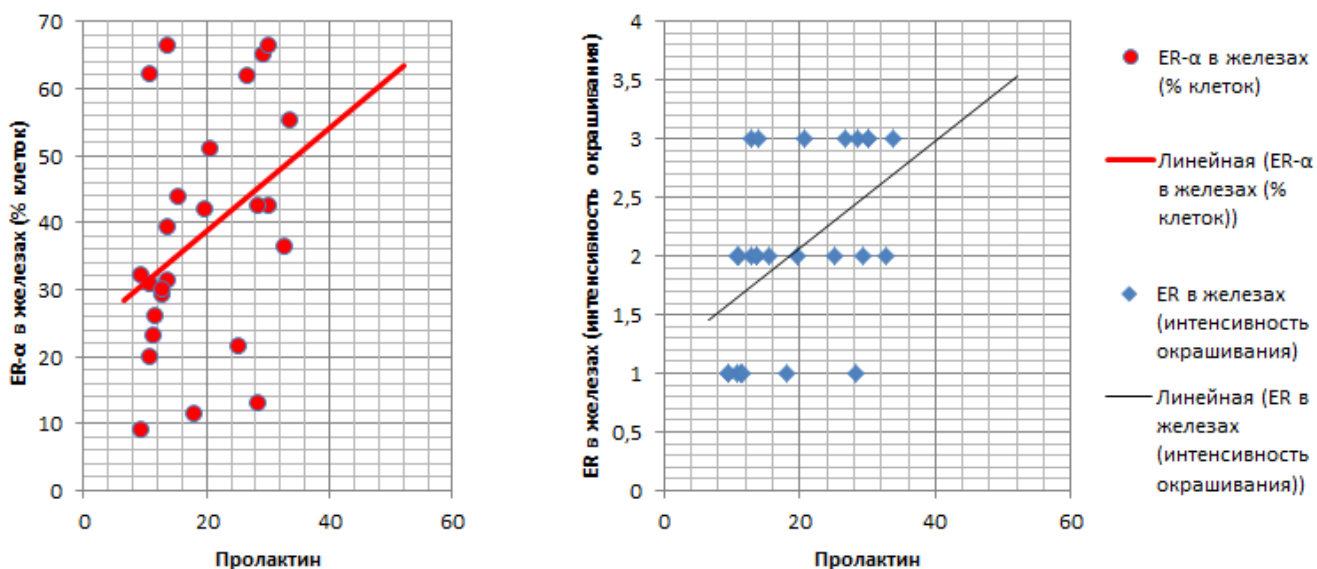


Рисунок 7.2 – Положительная корреляционная зависимость между показателями уровня ПРЛ в сыворотке крови и ИГХ показателями ER-α (для %ER+ клеток $R = 0,37$, для SI $R = 0,49$)

Интересно также, что показатель положительной корреляции уровня ПРЛ и LI Ki-67 оказался слабой силы, $R = 0,22$, но при оценке диаграммы рассеивания обращает на себя внимание форма полиномиальной кривой: 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 7.3). На основании этих данных мы в дальнейшем выделили пациенток с уровнем ПРЛ 16–30 нг/мл в отдельную так называемую «фокус»-подгруппу ($n = 45$) и изучили более детально.

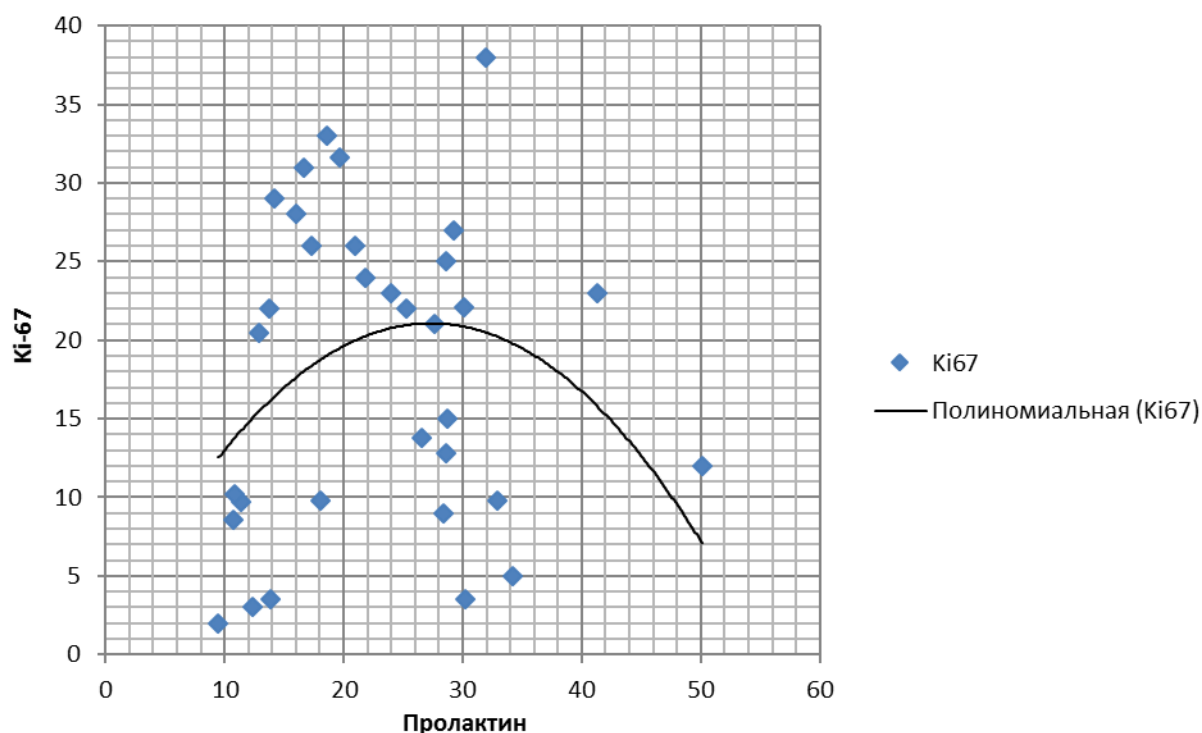


Рисунок 7.3 – Кривая распределения зависимости между показателями уровня ПРЛ в сыворотке крови и ИГХ показателем % Ki-67+ клеток

При гиперпролактинемии выявлено снижение показателя маркера апоптоза bcl-2 (для LI $R = -0,38$, для SI $R = -0,24$), и повышение числа AR в железах МЖ (прямая корреляция средней силы, для LI AR+ клеток $R = 0,50$, для показателя SI $R = 0,50$). Полученные результаты не противоречат данным имеющихся публикаций: для пациенток с гиперпролактинемией описаны характерные пролиферативные изменения МЖ, а также клинические проявления вторичной гиперандрогении [184-188].

Выявлен ряд закономерностей для СТГ ($n = 59$): отрицательная корреляция с маркером апоптоза bcl-2 (для % bcl-2+ клеток $R = -0,44$, для SI $R = -0,54$) и маркером апоптоза p53 (для % p53+ клеток $R = -0,28$, для SI $R = -0,50$). Данные также представлены в Таблице 7.3. Однако с маркером пролиферации Ki-67 для СТГ также имеет место отрицательная корреляция (для % Ki-67+ клеток $R = -0,41$, для SI $R = -0,87$). Интересные данные получены в отношении СТГ и ИГХ показателей экспрессии рецепторов: отрицательная корреляция с PRL-R (для % PRL-R+ клеток $R = -0,81$, для SI $R = -0,68$), AR (для % AR+ клеток $R = -0,61$, для SI $R = -0,84$), PR в железах (для % PR+ клеток $R = -0,95$, для SI $R = 0,03$), но положительная корреляция с ER в железах (для % ER+ клеток $R = 0,57$, для SI $R = 0,58$). Кроме того, СТГ продемонстрировал положительную корреляционную взаимосвязь средней силы с ТФР- $\beta 2$ ($R = 0,38$).

При анализе взаимосвязей гормональных показателей была обнаружена прямая корреляция $T_{3\text{св}}$ и уровня Э в ЛФ, $R = 0,34$. Мы обнаружили прямую корреляционную зависимость между уровнем ТТГ и показателем апоптоза bcl-2 (% bcl-2+ клеток, $R = 0,39$), графически данные представлены на Рисунке 7.4.

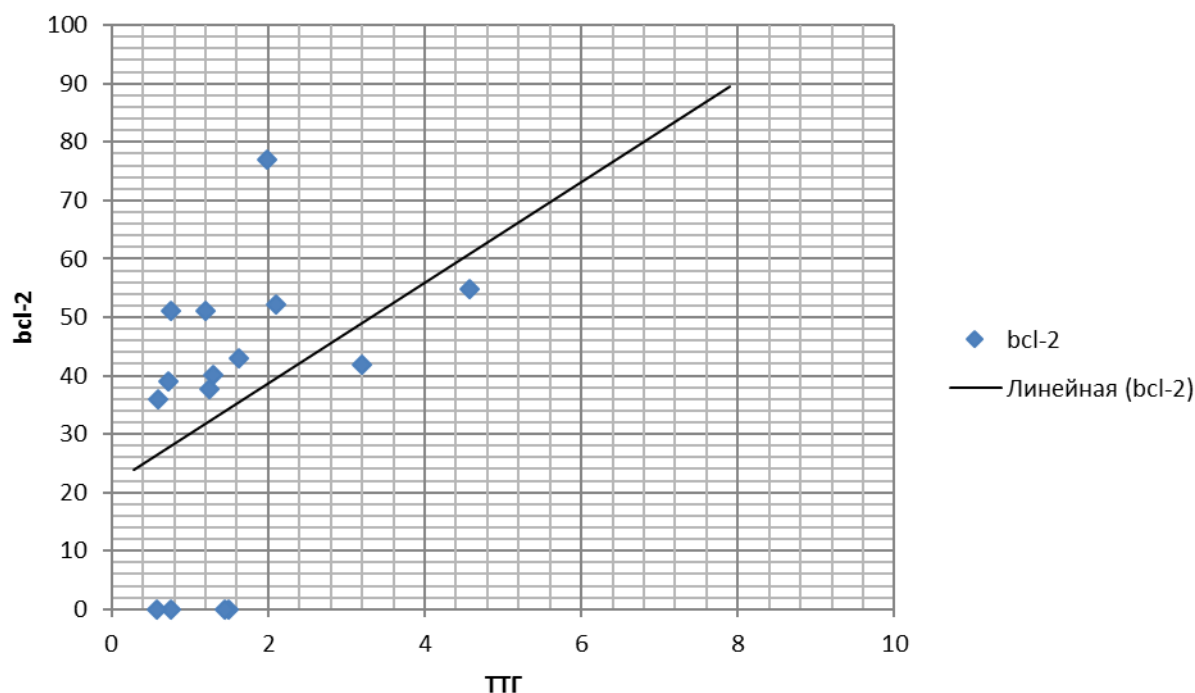


Рисунок 7.4 – Корреляционная взаимосвязь ТТГ и количества bcl-2+ клеток в ткани молочной железы, $R = 0,39$

Кроме того, при повышении ТТГ возрастала чувствительность ткани МЖ к ПРЛ (Рисунок 7.5).

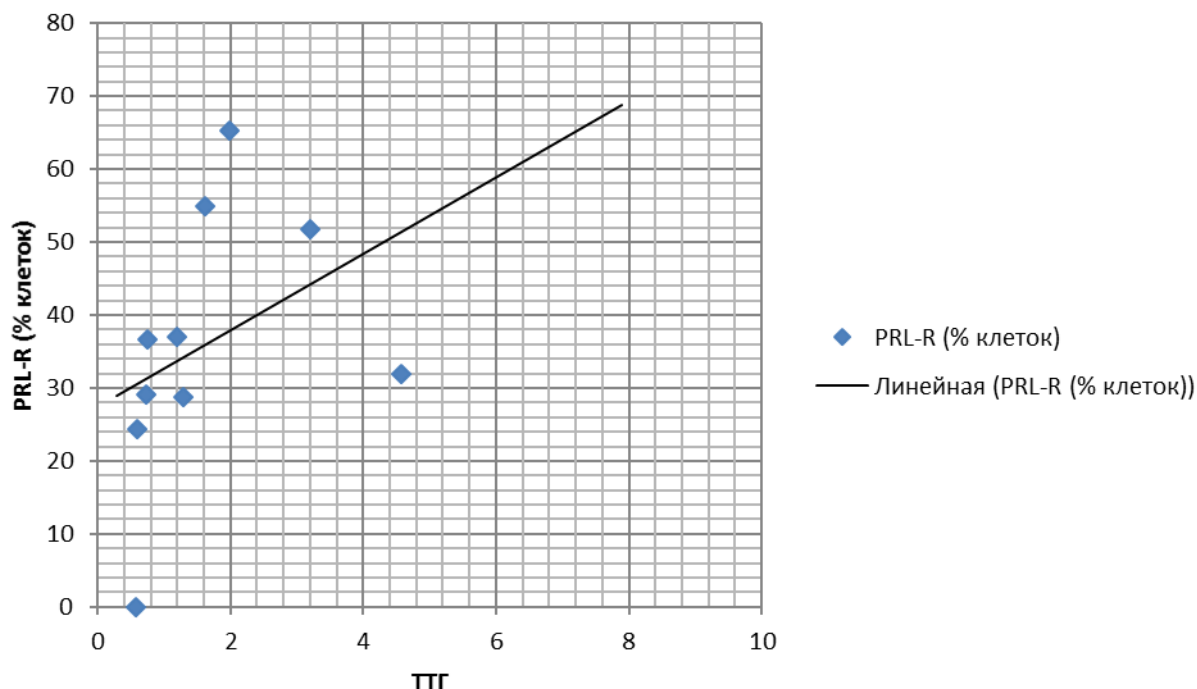


Рисунок 7.5 – Корреляционная взаимосвязь ТТГ и % PRL-R+ клеток в ткани МЖ, $R = 0,37$

При наличии патологических изменений ЩЖ возрастало число ER+ клеток в строме с коэффициентом $R = 0,47$, и число PR+ клеток в строме с коэффициентом $R = 0,45$. Но при этом уменьшалось число AR+ клеток в железах с коэффициентом $R = -0,36$.

При наличии лабораторно подтвержденного АИТ снижался % bcl-2+ клеток в ткани МЖ ($R = -0,33$), а также % AR+ клеток в ткани МЖ, но повышался % PRL-R+ клеток ($R = 0,55$) (Таблица 7.4). Кроме того, у пациенток с АИТ показатели T_3 коррелировали с уровнем ЛГ во вторую фазу ($R = 0,56$), но для показателя св T_3 коэффициент был менее значимым ($R = 0,28$).

Анализ имеющихся взаимосвязей уровня яичниковых гормонов продемонстрировал наличие сильной прямой корреляционной зависимости показателя Э в ФФ с % PRL-R+ клеток в МЖ – $R = 0,75$ (SI $R = 0,45$).

Таблица 7.4 – Анализ корреляционных взаимосвязей уровня яичниковых гормонов и иммуногистохимических показателей

Показатель	Э		Пг	
	ФФ	ЛФ	ФФ	ЛФ
bcl-2 (LI)	0,31	0,34	0,67	-0,46
bcl-2 (SI)	0,37	0,14	0,43	-0,53
Ki-67 (LI)	0,03	-0,38	-0,42	-0,24
Ki-67 (SI)	0,26	-0,32	-0,18	-0,44
p53 (LI)	0,32	-0,30	0,40	-0,41
p53 (SI)	0,58	-0,23	-0,14	-0,45
PRL-R (LI)	0,75	0,12	0,42	-0,92
PRL-R (SI)	0,55	0,04	0,56	-0,93
ER-α в железах (LI))	0,11	-0,63	0,26	0,39
ER в железах (SI)	0,71	-0,51	0,30	-0,01
ER в строме (LI)	-0,47	-0,26	-0,30	0,04
ER в строме (SI)	-0,34	-0,30	-0,27	-0,50
PR в железах (LI)	0,20	0,11	0,14	0,12
PR в железах (SI)	0,49	-0,23	0,06	-0,08
PR в строме (LI)	-0,52	-0,11	-0,40	0,10
PR в строме (SI)	-0,53	0,04	-0,23	-0,49
AR в железах МЖ (LI)	-0,64	-0,73	-0,04	-0,25
AR в железах МЖ (SI)	-0,55	-0,56	0,54	-0,78

При повышении уровня Э в ФФ возрастали показатели апоптоза и патологического апоптоза, однако, данные по повышению маркера пролиферации неубедительны (Таблица 7.4).

Представляют интерес данные о уменьшении числа AR⁺ клеток в железах МЖ, а также числа ER-α⁺ и PR⁺ клеток в строме МЖ при повышении Э в ФФ. Однако, данные о повышении ER-α⁺ и PR⁺ клеток в железах МЖ были малоубедительными, так как значимые коэффициенты корреляции R получены только для показателя интенсивности окрашивания. Что касается уровня Э в ЛФ,

то с большинством ИГХ показателей получена отрицательная взаимосвязь, но наиболее убедительны коэффициенты уменьшения экспрессии собственных ER- α в железах МЖ и AR.

В отношении Пг в ФФ получены следующие наблюдения: повышение экспрессии маркера апоптоза bcl-2 и уменьшение экспрессии маркера пролиферации Ki-67 при повышении Пг. В меньшей степени – увеличение маркера патологического апоптоза p53. Кроме того, возрастала экспрессия PRL-R, и уменьшалась экспрессия ER- α и PR в строме МЖ (Таблица 7.4).

При повышении уровня Пг в ЛФ получены очень похожие данные, как и с Э в ЛФ: отрицательные корреляции практически по всем ИГХ показателям. Наиболее убедительны снижение экспрессии PRL-R, AR в железах, ER- α и PR в строме, снижение всех маркеров апоптоза и пролиферации.

При изучении взаимосвязи между ИГХ показателями обнаружено, что с увеличением Ki-67 – интенсивности окрашивания клеток возрастали и ИГХ показатели патологического апоптоза (маркер p53). Взаимосвязь ИГХ показателей пролиферативного маркера Ki-67 и апоптотического bcl-2 также продемонстрировала тенденцию к наличию положительной корреляции, однако, с низким коэффициентом ($R = 0,22$). Также, между показателями апоптоза bcl-2 и патологического апоптоза p53 выявлена положительная корреляционная взаимосвязь средней силы (Таблица 7.5).

С возрастанием интенсивности маркера пролиферации Ki-67 отмечено увеличение как % AR-позитивных клеток в железах МЖ, так и SI. Достоверной взаимосвязи данного маркера с другими рецепторами не выявлено.

Выявлена положительная корреляция средней силы между показателем апоптоза bcl-2 и % PRL-R+ клеток ($R = 0,35$), и ИГХ показателями AR в клетках желез МЖ. Четко продемонстрирована обратная корреляционная зависимость ИГХ показателей bcl-2 и стероидных рецепторов (ER- α и PR) в строме, хотя в железах достоверных взаимосвязей данных показателей не выявлено.

Таблица 7.5 – Данные корреляционного анализа взаимосвязей иммуногистохимических показателей маркеров пролиферации и апоптоза и данных экспрессии рецепторов

Показатель	bcl-2		Ki-67		p53	
	LI	SI	LI	SI	LI	SI
bcl-2 (SI)	0,61	1				
Ki-67 (LI)	0,22	0,20	1			
Ki-67 (SI)	0,06	0,24	0,33	1		
p53 (LI)	0,37	0,49	0,21	0,53	1	
p53 (SI)	0,11	0,36	0,12	0,47	0,70	1
PRL-R (LI)	0,35	0,23	0,15	–0,07	0,08	0,15
PRL-R (SI)	0,13	0,20	0,18	0,01	–0,16	–0,07
ER- α в железах (LI)	0,10	0,09	0,22	0,07	0,11	–0,13
ER в железах (SI)	0,28	0,20	0,09	–0,11	0,05	–0,11
ER в строме (LI)	–0,41	–0,58	0,08	0,07	–0,16	–0,11
ER в строме (SI)	–0,36	–0,53	0,13	0,00	–0,21	–0,16
PR в железах (LI)	0,08	0,12	0,28	0,09	0,13	–0,20
PR в железах (SI)	0,14	0,36	0,25	0,26	0,45	0,13
PR в строме (LI)	–0,40	–0,52	0,02	0,23	–0,18	–0,13
PR в строме (SI)	–0,36	–0,38	0,13	0,06	–0,29	–0,27
AR в железах МЖ (LI)	0,45	0,36	0,24	0,41	0,57	0,45
AR в железах МЖ (SI)	0,30	0,26	0,32	0,50	0,60	0,48

При анализе взаимосвязей ИГХ показателей и ФР выявлена положительная корреляция экспрессии маркера апоптоза bcl-2 с ИПФР-1 и ИПФР-1 больше нормы. Повышение экспрессии маркера патологического апоптоза p53 коррелировало с уровнем ИПФР-1, ИПФР-2 и было характерно для пациенток с ИПФР больше нормы. Наиболее убедительная положительная корреляция для маркера пролиферации Ki-67 получена с уровнем ТФР- β 1, а также с показателем «ИПФР-1 больше нормы» (Таблица 7.6). Наиболее значимый коэффициент представлен графически на Рисунке 7.6.

Таблица 7.6 – Данные корреляционного анализа взаимосвязей показателей факторов роста в сыворотке крови и иммуногистохимических показателей

Показатель	ТФР-β1	ТФР-β2	ИПФР-1	ИПФР-1 больше нормы	ИПФР-2
bcl-2 (LI)	–0,28	0,10	0,21	0,32	–0,24
bcl-2 (SI)	–0,06	–0,10	0,41	0,38	–0,19
Ki-67 (LI)	0,54	0,16	0,11	0,36	–0,23
Ki-67 (SI)	–0,14	–0,11	0,08	–0,05	0,40
p53 (LI)	–0,32	–0,06	0,47	0,32	0,34
p53 (SI)	–0,21	–0,02	0,42	–0,05	0,13
PRL-R (LI)	–0,11	–	0,45	0,29	–0,27
PRL-R (SI)	0,29	–0,09	–0,33	0,37	–0,28
ER-α в железах (LI)	–0,18	0,08	0,04	0,04	0,31
ER-α в железах (SI)	–0,09	0,13	0,04	0,60	0,02
ER-α в строме (LI)	0,24	0,007	–0,11	0,05	0,24
ER-α в строме (SI)	0,12	0,19	–0,33	–0,18	0,17
PR в железах (LI)	–0,47	–0,37	–0,60	–0,33	–0,07
PR в железах (SI)	–0,12	0,28	–0,10	0,16	0,06
PR в строме (LI)	0,28	0,08	–0,26	–0,15	0,19
PR в строме (SI)	0,29	0,10	–0,42	–0,22	0,09

В то же время, LI для PR в ткани МЖ (железы) продемонстрировал обратную корреляцию средней силы как с уровнем ИПФР-1, так и с уровнем ТФР-β1 в сыворотке крови (Таблица 7.6, Рисунки 7.7 и 7.8).

При анализе корреляционных взаимосвязей иммуногистохимических показателей экспрессии PRL-R выявлена только обратная зависимость в рецепторами стероидных гормонов в строме МЖ (Таблица 7.7)

Интересные данные получены о взаимоотношении рецепторов к яичниковым гормонам в ткани МЖ (Таблица 7.8). Так, LI ER-α в железах имеет прямую корреляцию с показателями экспрессии PR в железах, но обратную с тем же показателем в строме.

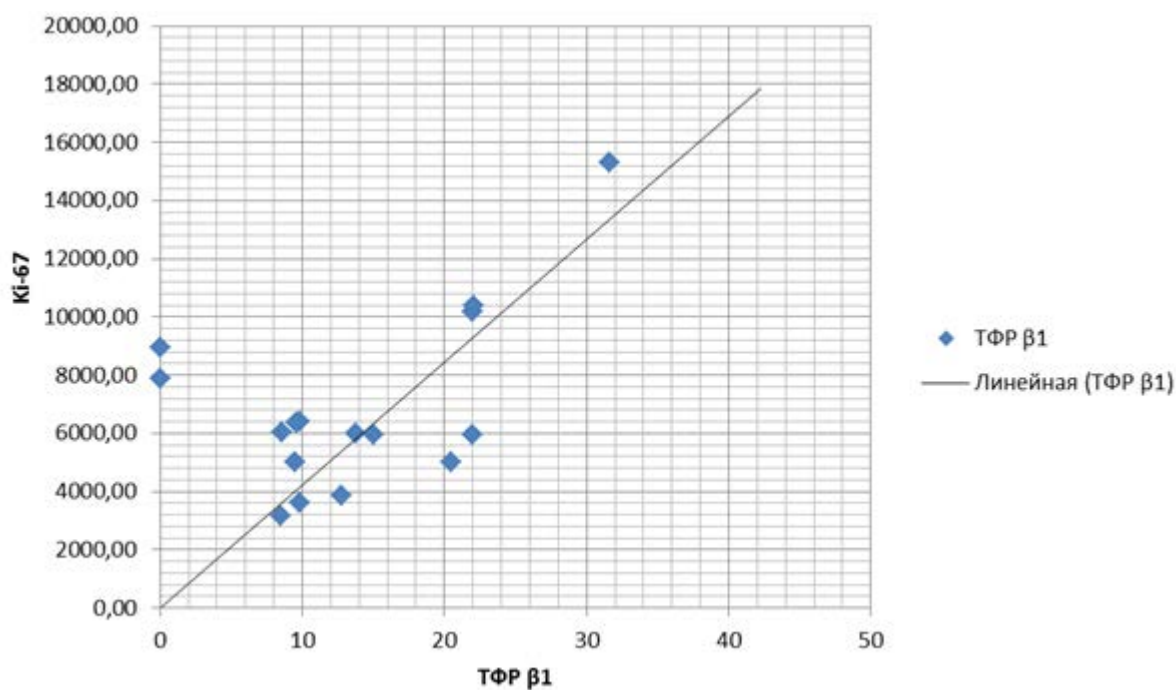


Рисунок 7.6 – Корреляционная зависимость между уровнем экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в ткани молочной железы и показателем ТФР-β1 в сыворотке крови, $R = 0,54$

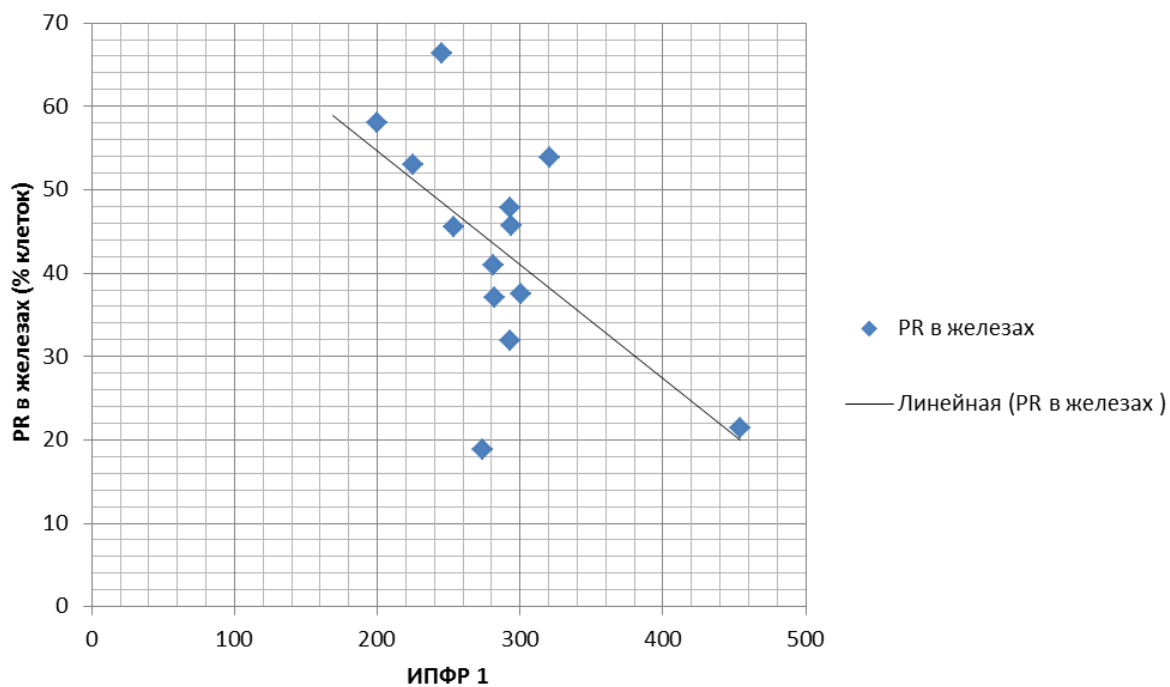


Рисунок 7.7 – Корреляционная зависимость между уровнем экспрессии PR в ткани молочной железы (железы) и показателем ИПФР-1 в сыворотке крови, $R = -0,60$

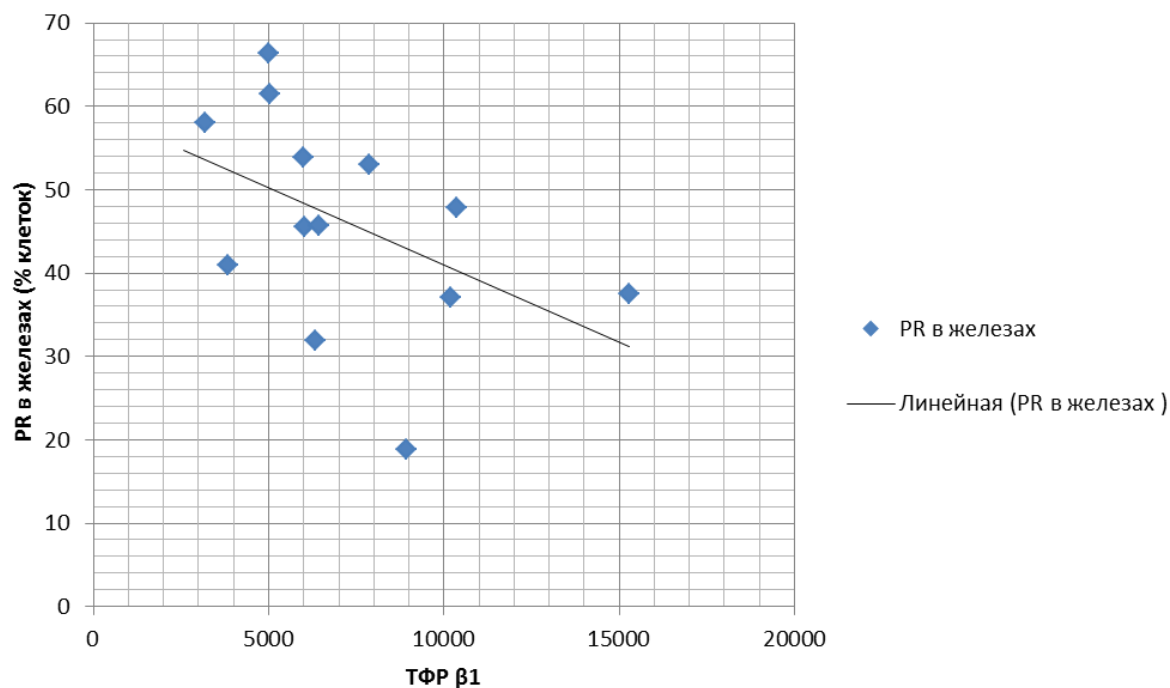


Рисунок 7.8 – Корреляционная зависимость между уровнем экспрессии PR в ткани молочной железы (железы) и показателем ТФР-β1 в сыворотке крови, $R = -0,47$

Таблица 7.7 – Данные корреляционного анализа взаимосвязей показателей экспрессии PRL-R и стероидных рецепторов в ткани молочной железы

Показатель	PRL-R (LI)	PRL-R (SI)
PRL-R (SI)	0,60	
ER-α в железах (LI)	-0,17	0,03
ER-α в железах (SI)	0,03	0,26
ER-α в строме (LI)	-0,40	-0,53
ER-α в строме (SI)	-0,28	-0,54
PR в железах (LI)	-0,27	-0,34
PR в железах (SI)	-0,23	-0,26
PR в строме (LI)	-0,35	-0,51
PR в строме (SI)	-0,14	-0,36

В свою очередь, при повышении в строме МЖ ИГХ показателей экспрессии ER-α повышалась и экспрессия PR, причем с коэффициентом $R = 0,92$,

свидетельствующим о сильной степени взаимосвязи. При этом SI PR в железах и строме имеет обратную зависимость.

Таблица 7.8 – Данные корреляционного анализа взаимосвязей иммуногистохимических показателей экспрессии стероидных рецепторов в ткани молочной железы пациенток с ДМЖ

Показатель	ER-α в железах		ER-α в строме		PR в железах		PR в строме (LI)
	LI	SI	LI	SI	LI	SI	
ER-α в железах (SI)	0,57						
ER-α в строме (LI)	–0,05	–0,40					
ER-α в строме (SI)	0,16	–0,22	0,71				
PR в железах (LI)	0,51	0,31	–0,24	0,17			
PR в железах (SI)	0,16	0,45	–0,56	–0,41	0,43		
PR в строме (LI)	–0,19	–0,49	0,92	0,63	–0,27	–0,47	
PR в строме (SI)	–0,09	–0,38	0,65	0,79	0,07	–0,37	0,78

Как уже говорилось ранее, пациенток с уровнем ПРЛ 16–30 нг/мл мы выделили в отдельную так называемую «фокус»-подгруппу (n = 45) в связи с тем, что для них оказалось характерным максимальное повышение уровня экспрессии маркера пролиферации клеток Ki-67. В данной «фокус»-подгруппе (ФП) мы также выполнили корреляционный анализ изучаемых клинических и лабораторных показателей с целью поиска патогенетических взаимосвязей, объясняющих высокий уровень развития ДЗМЖ у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья, и поиска новых доступных маркеров.

В ФП были обнаружены следующие интересные закономерности. Показатель «возраст» продемонстрировал прямую корреляцию с маркерами как нормального, так и патологического апоптоза ($R = 0,44$; $R = 0,33$). Степень выраженности клинических проявлений ДМЖ в соответствии со шкалой Сидоренко возрастала с повышением ЭПК в ЛФ ($R = 0,31$).

Интересно, что определенные корреляционные взаимосвязи морфологических и ИГХ показателей маркеров пролиферации и апоптоза в нашем исследовании имелись, вопреки распространенному мнению, с уровнем яичниковых гормонов не в ЛФ, а в ФФ. Коэффициенты приведены в Таблице 7.9.

Таблица 7.9 – Наличие корреляционных взаимосвязей между некоторыми ИГХ и лабораторными показателями у пациенток «фокус»-подгруппы

Показатель	Э ФФ	Пг ФФ	ЭПК ФФ
Наличие пролиферации в морфологических препаратах	–	–	0,46
Ki67 (LI)	–	–	0,34
p53 (LI)	0,46	0,33	–
bcl-2 (LI)	0,48	0,65	–

Так, при повышении как Э, так и Пг в ФФ, повышались уровни экспрессии маркеров как нормального, так и патологического апоптоза, а при повышении ЭПК в ФФ увеличивался уровень экспрессии Ki-67. Показатель «наличие пролиферации в морфологических препаратах» продемонстрировал прямую корреляцию средней силы с ЭПК в ФФ ($R = 0,34$) и прямую корреляцию слабой силы с показателем маркера пролиферации Ki-67 ($R = 0,28$). Из приведенных в Таблице 7.9 коэффициентов наиболее значимым оказалось повышение уровня экспрессии маркера нормального апоптоза bcl-2 с повышением показателя Пг в ФФ, графически данная зависимость продемонстрирована на Рисунке 7.9.

С повышением уровня ТФР- β 1 в сыворотке крови пациенток ФП повышались ИГХ показатели маркера пролиферации Ki-67 ($R = 0,49$) (Рисунок 7.10).

Уровень экспрессии p53 оказался в прямой корреляционной зависимости с показателем ИПФР-1 ($R = 0,51$) (Рисунок 7.11).

С повышением экспрессии маркера нормального апоптоза bcl-2 у пациенток данной ФП также повышался уровень экспрессии маркера патологического апоптоза p53 ($R = 0,37$) (Рисунок 7.12).

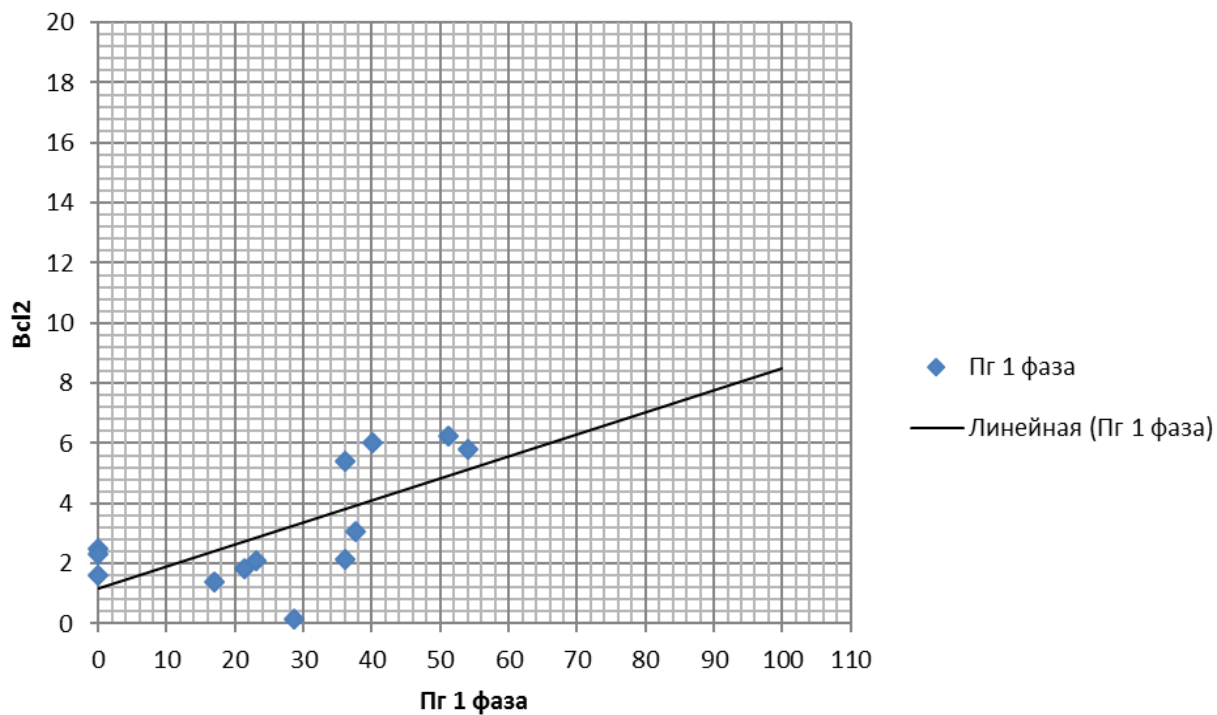


Рисунок 7.9 – Наличие прямой корреляционной взаимосвязи между показателем Пг в ФФ и уровнем LI bcl-2, $R = 0,65$

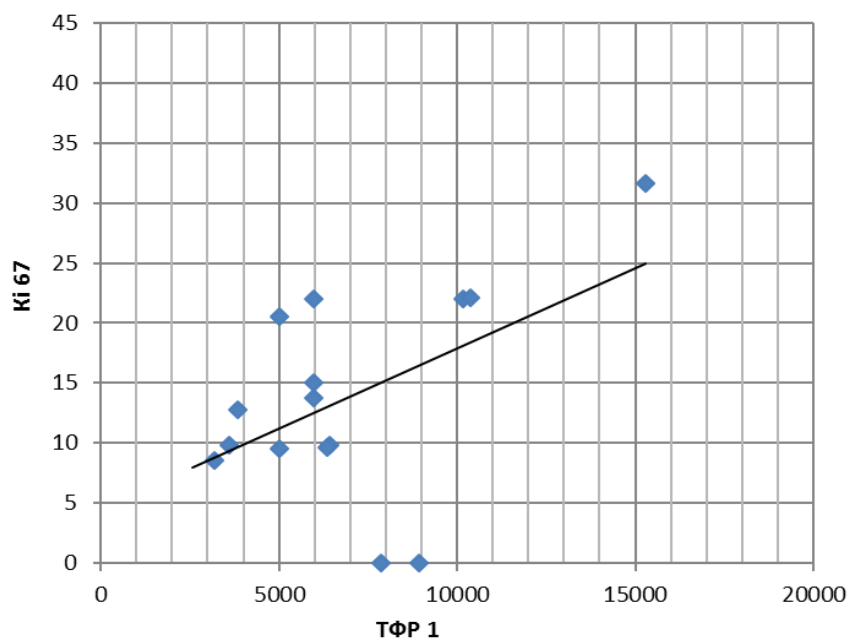


Рисунок 7.10 – Наличие прямой корреляционной взаимосвязи между показателем ТФР-β1 в сыворотке крови и уровнем LI Ki-67, $R = 0,49$

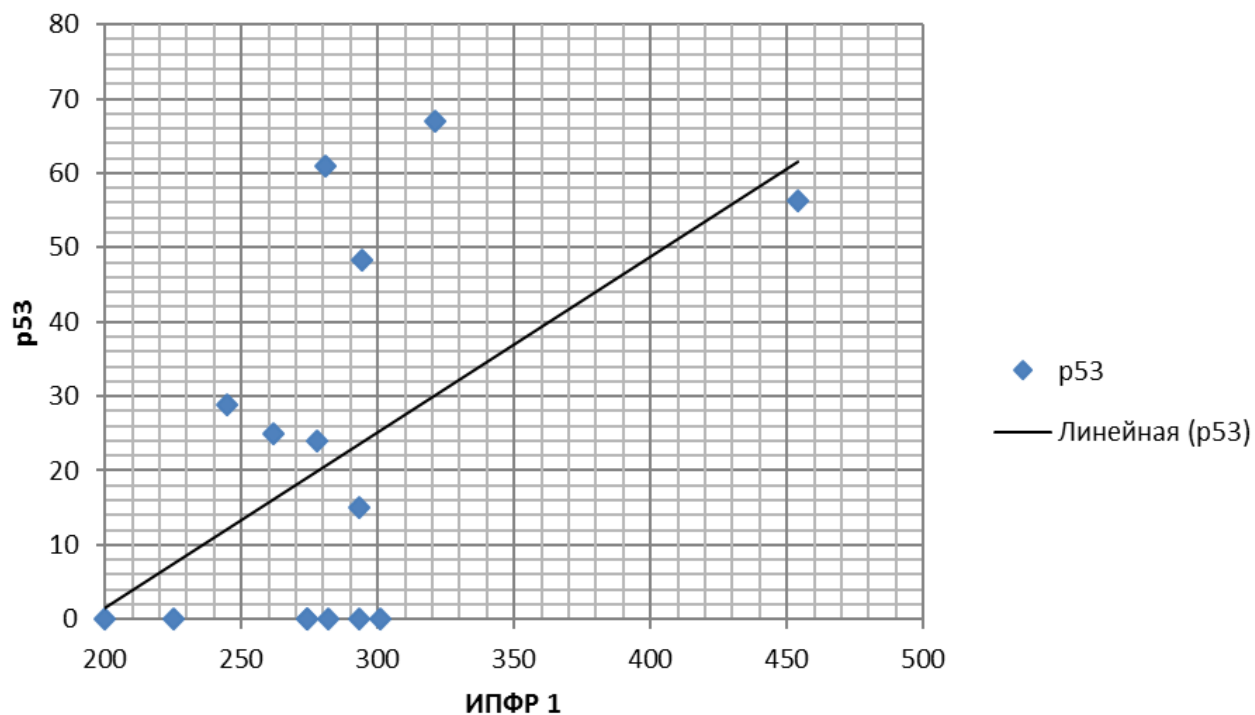


Рисунок 7.11 – Наличие прямой корреляционной взаимосвязи между показателем ИПФР-1 в сыворотке крови и уровнем LI p53, $R = 0,51$

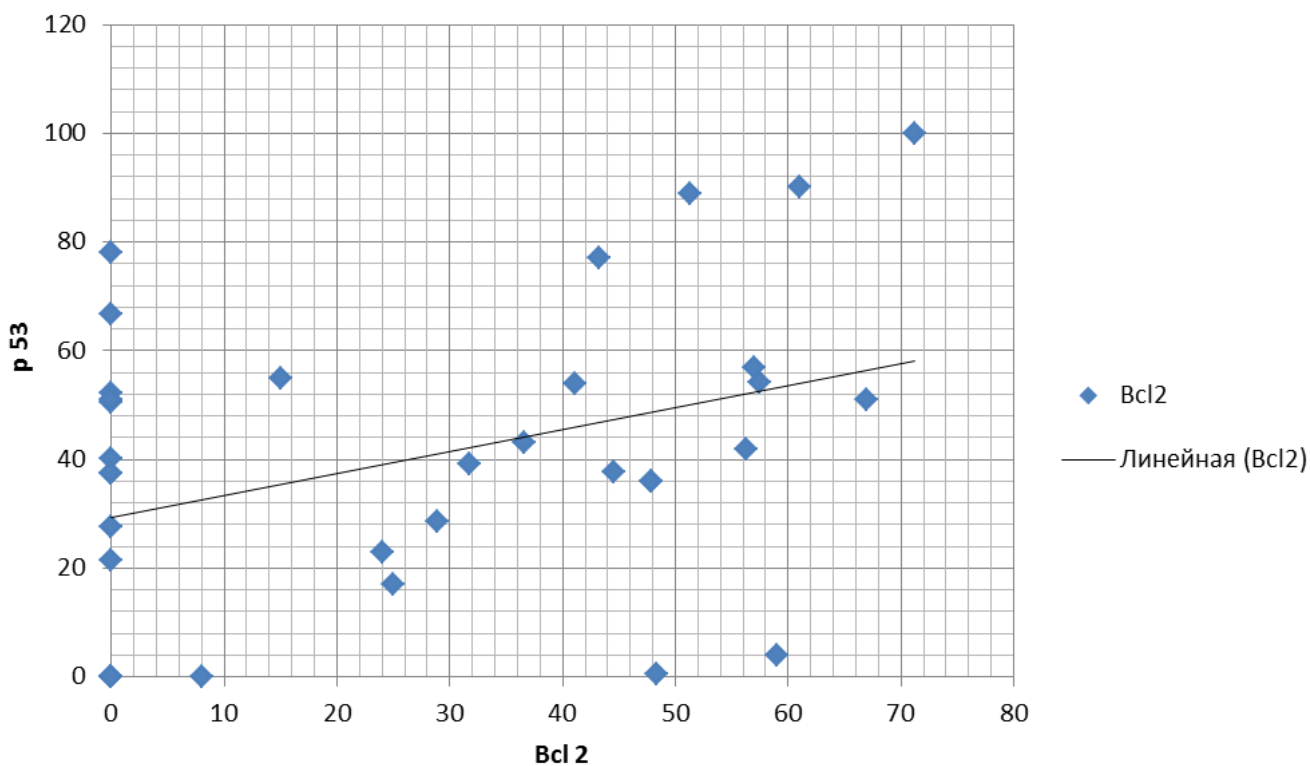


Рисунок 7.12 – Наличие прямой корреляционной взаимосвязи между показателями LI bcl-2 и LI p53, $R = 0,37$

Таким образом, для ФП характерны те же закономерности, что и для всех пациенток с ДМЖ, но также выявлено несколько дополнительных: повышение показателей нормального и патологического апоптоза с возрастом, повышение степени выраженности ДЗМЖ с увеличением ЭПК в ЛФ. Более убедительные коэффициенты получены в отношении зависимости ИГХ показателей маркеров пролиферации и апоптоза с уровнем яичниковых гормонов и ЭПК получены не в ЛФ, а, вопреки распространенному мнению, в ФФ.

Установленные нами некоторые корреляционные связи и их анализ позволили нам сделать следующие выводы: по мере увеличения степени выраженности ДЗМЖ уменьшается чувствительность ткани МЖ к воздействию гормонов, патологический процесс становится более «автономным». Более высокая чувствительность к Э повышала вероятность наличия выделений из сосков. Морфологические показатели пролиферации увеличивались при повышении как уровня ИПФР-1, ЛГ, так и уровня П.

Наличие патологических изменений ЩЖ или нарушение ее функции приводило к возрастанию чувствительности ткани МЖ к гормональным воздействиям (ПРЛ, Э, Пг) и, одновременно – усилению апоптоза или его снижению (при АИТ).

Повышение уровня ПРЛ сопровождалось следующими неблагоприятными изменениями: увеличением чувствительности ткани МЖ к Э, при этом максимальное повышение уровня экспрессии маркера пролиферации клеток Ki-67 в диапазоне уровня ПРЛ 16–30 нг/мл, а снижение показателя маркера апоптоза bcl-2 – при ГПРЛ.

Влияние нарушений яичникового стероидогенеза имело следующие последствия: повышение уровня Э в ФФ приводило к возрастанию % PRL-R+ клеток в МЖ, $R = 0,75$, т.е. повышению чувствительности клеток МЖ к воздействию ПРЛ. Одновременно возрастали показатели апоптоза и патологического апоптоза, что, по данным литературы, характерно для доброкачественных пролиферативных изменений МЖ [166]. Повышение уровня Пг в ФФ коррелировало с повышением экспрессии маркера апоптоза bcl-2 и

уменьшением экспрессии маркера пролиферации Ki-67. Эти полученные нами результаты совпадают с данными литературы о защитном антипролиферативном действии Пг [121; 167].

В ряде случаев происходит одновременное повышение показателей апоптоза (нормального и патологического) и пролиферации, в других – снижение апоптоза и повышение пролиферации. Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, все эти процессы являются неблагоприятными с точки зрения морфологических изменений в эпителии МЖ. Поиск доступных информативных маркеров данных процессов привел нас к наличию убедительных прямых корреляционных взаимосвязей средней силы между маркером пролиферации Ki-67 и уровнем ТФР- β 1 ($R = 0,54$), а также ИПФР-1 и маркером апоптоза bcl-2 ($R = 0,41$), ИПФР-1 и маркером патологического апоптоза p53 ($R = 0,47$). При этом, LI для PR в ткани МЖ (железы) продемонстрировал обратную корреляцию средней силы как с уровнем ИПФР-1 ($R = -0,60$), так и с уровнем ТФР- β 1 ($R = -0,47$) в сыворотке крови.

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. Эти данные были использованы нами в дальнейшем при разработке протоколов диагностики, лечения и диспансеризации.

Эти данные также были использованы нами в дальнейшем при разработке протоколов диагностики, лечения и диспансеризации.

7.2. Концепция развития различных нозологических вариантов дисгормональных заболеваний молочных желез на фоне нарушений репродуктивного здоровья

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 (мастодиния, галакторея, диффузная дисплазия, кистозная дисплазия эпителиальной пролиферацией) на фоне нарушений репродуктивного здоровья.

Согласно современным представлениям, такие ДЗМЖ, как мастодиния, галакторея, диффузная форма дисплазии и кистозная форма с эпителиальной пролиферацией, наиболее часто встречаются в репродуктивном возрасте женщины и развиваются вследствие гормональных нарушений в организме женщины, тесно связанных с различными нарушениями репродуктивного здоровья. Гормональный дисбаланс в женской репродуктивной системе возникает как на фоне гинекологических заболеваний и других нарушений РЗ, так и может быть вторичным вследствие других причин (заболевания щитовидной железы, искусственное прерывание беременности, гиперпролактинемия, курение, социальные факторы и др.).

Взаимосвязь ДЗМЖ и нарушений РЗ является сложной и многогранной. С одной стороны, нарушения репродуктивного здоровья являются факторами риска развития ДЗМЖ. С другой стороны, для практической медицины важно, что клинические симптомы со стороны МЖ могут быть более ранними проявлениями системных нарушений, и при углубленном обследовании таких пациенток повышается ранняя диагностика ряда гинекологических заболеваний (НМЦ, АМК, полипы и гиперплазия эндометрия, миома матки, эндометриоз).

Различные нозологические варианты ДЗМЖ в своей основе имеют общую этиологию и патогенез. В основе патогенеза развития всех нозологических форм ДЗМЖ лежат гормональные нарушения, которые при различных вариантах гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции, в том числе вторичной вследствие нарушения функции ЩЖ, ГПРЛ, ВЗОМТ и т.д., проявляются в итоге абсолютным либо относительным преобладанием эстрогенов и дефицитом прогестерона (Рисунок 7.13). В свою очередь, повышенный уровень ПРЛ может оказывать не только опосредованное, но и прямое влияние на клетки МЖ. Более того, по нашим данным, максимальное повышение пролиферативной активности в ткани МЖ происходит в диапазоне показателей ПРЛ, близких к верхней границе

нормы, а именно 16–30 нг/мл. В свою очередь, следствием таких нарушений является ряд таких функциональных и морфологических изменений в МЖ, как отек ткани МЖ, повышение секреторной активности, дилатация протоков, кистообразование, нарушение процессов апоптоза, повышение пролиферативной активности клеток.

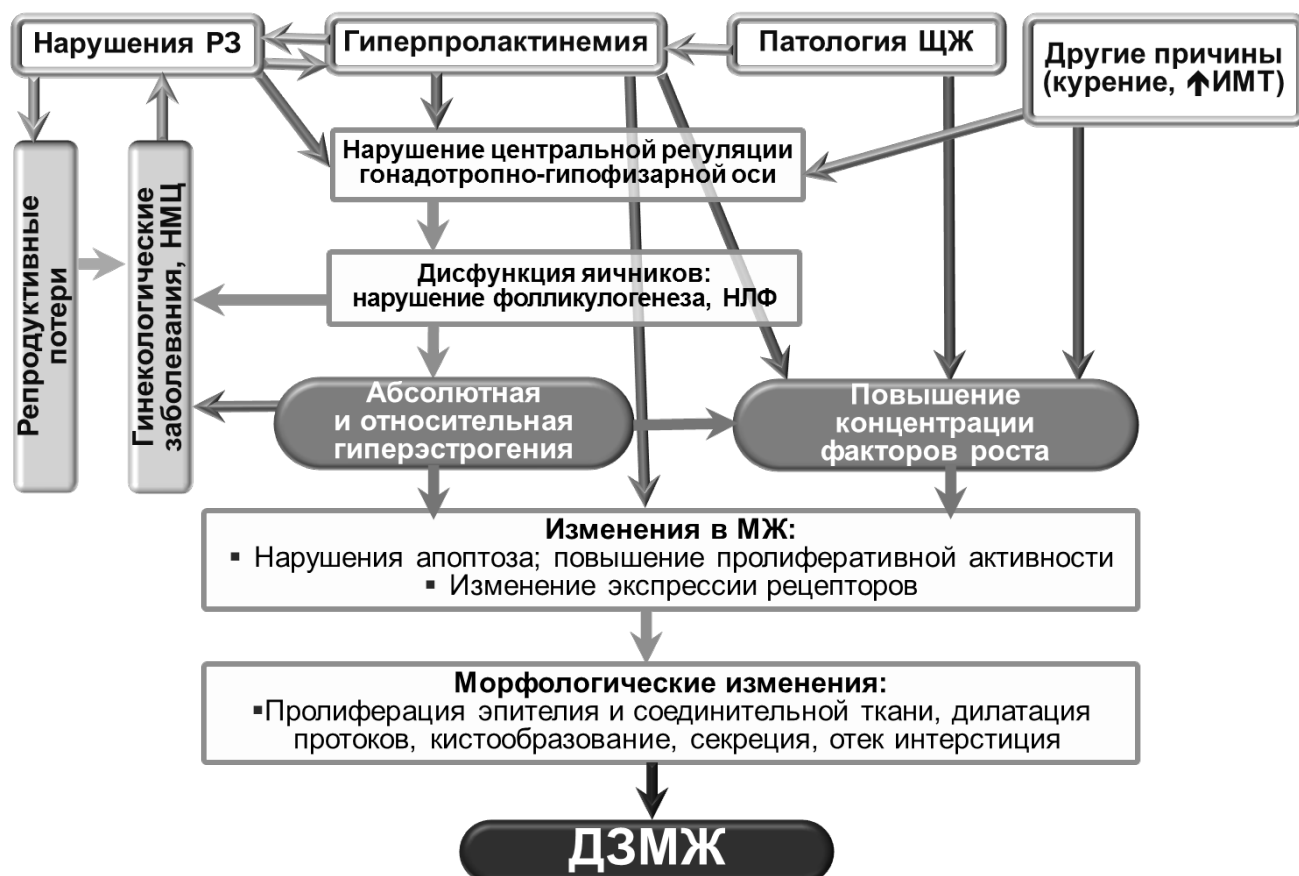


Рисунок 7.13 – Общая концепция патогенеза ДЗМЖ у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья

В то же время, в развитии различных нозологических вариантов ДЗМЖ имеются определенные патогенетические различия.

Различия выявлены уже при выполнении логистического регрессионного анализа факторов риска. В развитии мастодинии наибольшие коэффициенты негативного влияния характерны для ряда гинекологических заболеваний, короткого периода грудного вскармливания, заболеваний ЩЖ и ЖКТ, а также репродуктивных потерь в анамнезе, особенно до первых родов.

В развитии галактореи те же факторы имели несколько другой порядок значимости. Количество родов 3 и более не продемонстрировало защитного эффекта, но небольшой защитный эффект выявлен для более позднего возраста менархе. Выше значимость гиперпролактинемии и репродуктивных потерь в анамнезе, появляется негативный коэффициент для фактора «курение».

В развитии диффузной дисплазии возрастает роль патологических изменений ЩЖ, эндометриоза, гиперплазии эндометрия, НМЦ.

Для кистозной формы выше коэффициенты значимости короткого периода ГВ, большинства гинекологических заболеваний и нарушения функции ЩЖ, репродуктивных потерь в анамнезе, включая самопроизвольные аборты, внематочные беременности, особенно до первых родов.

Результаты обследования пациенток изучаемых групп также отличаются между собой. Так, в нашем исследовании в генезе мастодинии среди ГЗ первое место занимают НМЦ – 59,52 %, второе – латентный гипотиреоз – 32,0 %, третье – дисменорея – 26,2 %. Репродуктивные потери имели место в анамнезе 22,0 % пациенток с мастодинией, гиперпролактинемия выявлена у 21,0 %. В результате при гормональном обследовании ОГЭ имеет место у 33,0 % пациенток, в том числе НЛФ у 31,8 %. У 23,7 % с мастодинией доказана АГЭ. Повышения ФР при этой нозологической форме мы не выявили. Следствием на уровне ткани МЖ являются такие функциональные изменения, как задержка жидкости, отек, клинические проявления – боль и нагрубание МЖ (Рисунок 7.14).

В генезе галактореи также первое место занимают НМЦ – 55,43 %, на втором же месте ГПРЛ – 35,0 %. На третьем месте при данной нозологической форме оказались ВЗОМТ – у 30,4 % женщин, на четвертом – репродуктивные потери в анамнезе 25,6 % пациенток. При гормональном обследовании функции яичников ОГЭ имеет место у 39,0 % пациенток, в том числе НЛФ у 22,8 %, АГЭ – у 19,2 %. Повышения уровня ФР в сыворотке крови при этой нозологической форме, как и при мастодинии, мы не выявили. Следствием являются такие функциональные изменения в МЖ, как повышение секреторной активности

эпителия протоков, в ряде случаев имеют место и морфологические изменения в виде дилатации протоков, клинические проявления – галакторея (Рисунок 7.15).



Рисунок 7.14 – Патогенез развития мастодинии у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья

Нарушения менструального цикла лидировали и у пациенток с диффузной дисплазией МЖ, и имели место уже в 60,0 % случаев. На втором и третьем месте патология ЩЖ – 32,5 %, на третьем ГПРЛ и дисменорея – по 30,4 %. Репродуктивные потери имели место в анамнезе 26,7 % пациенток. Значительная часть женщин с ДМЖ имели превышение ИМТ – 38,7 %. Относительная гиперэстрогения зарегистрирована в 40,0 %, в том числе на фоне НЛФ – у 37,07 %, АГЭ у 25,6 %. При этой форме ДЗМЖ нами доказано повышение ФР в сыворотке крови: ТФР-β1 в 2,1 раза, ИПФР-1 на 30 % в сравнении со здоровыми женщинами. Следствием этих нарушений являются повышение пролиферативной активности, нарушение процессов апоптоза, изменения экспрессии рецепторов. Морфологические и функциональные проявления этих процессов – пролиферация

эпителия и соединительной ткани, дилатация протоков, образование мелких кист, секрция, отек интерстиция (Рисунок 7.16).



Рисунок 7.15 – Патогенез развития галактореи у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья

У 100 % пациенток с кистозно-пролиферативной формой дисплазии МЖ имели место те или иные нарушения РЗ. Лидировали в этой группе, как и в остальных, НМЦ – 59,55 %. Показатель «патологические изменения структуры и/или функции ЩЖ» в этой группе максимальный – 35 %. Воспалительные заболевания органов малого таза диагностированы у 33,7 % пациенток, это также максимальный показатель в сравнении с другими нозологическими формами ДЗМЖ. Показатель РП в анамнезе также наибольший – 30,2 % пациенток. Гиперпролактинемия имела место в 29,6 % случаев. Относительная гиперэстрогения зарегистрирована в 40,0 %, НЛФ у 40,5 %. Доля пациенток с АГЭ составила 35,3 %, это максимальный показатель среди всех нозологических форм ДЗМЖ. При этой форме зарегистрировано наибольшее повышение концентрации ФР в сыворотке крови: ТФР-β1 в 2,6 раза, ИПФР-1 на 30 %.

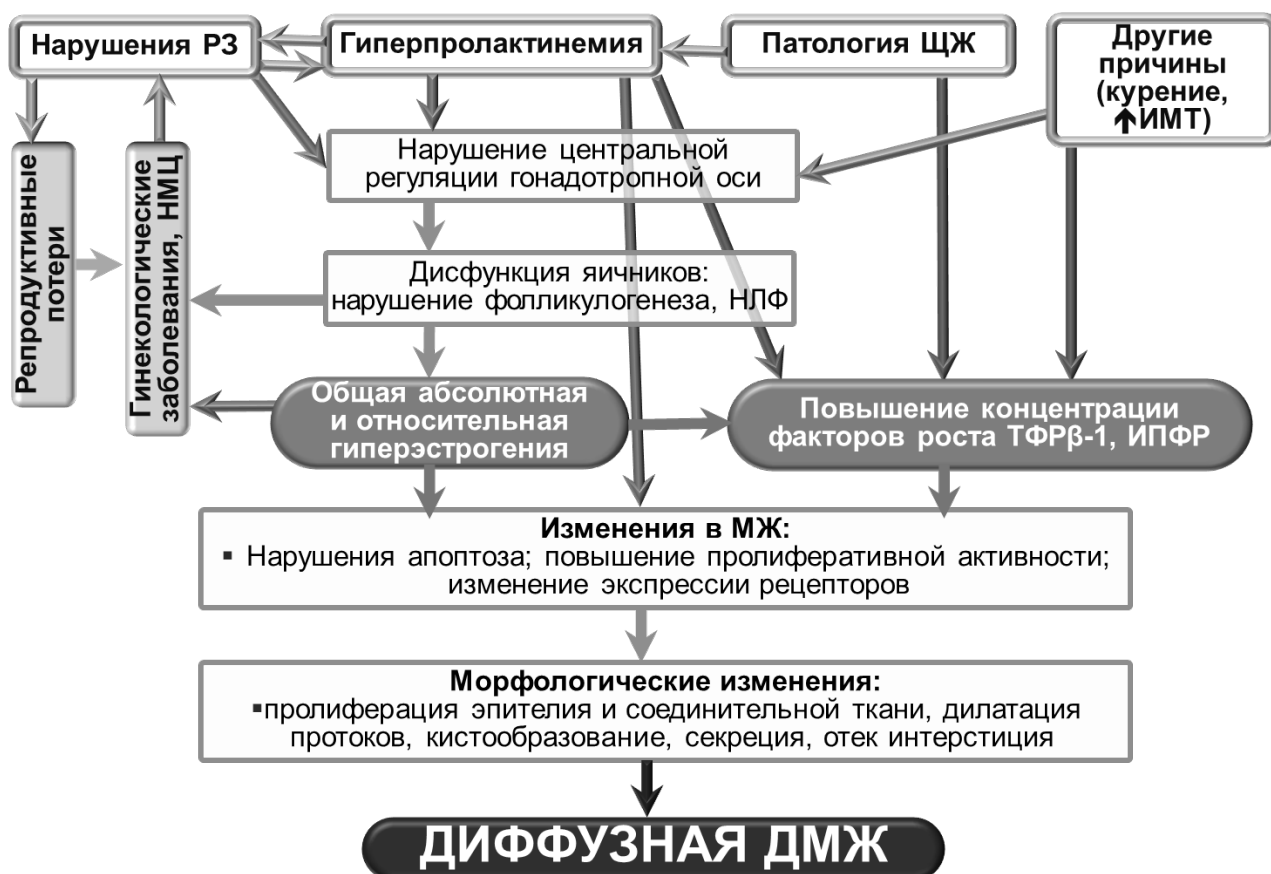


Рисунок 7.16 – Патогенез развития диффузной ДМЖ у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья

В результате этих нарушений в ткани МЖ имеет место повышение пролиферативной активности клеток, нарушение процессов апоптоза, изменения экспрессии рецепторов. Морфологические и функциональные проявления этих процессов – пролиферация и нарушение нормального соотношения эпителия и соединительной ткани, формирование пальпируемых узлов, дилатация протоков, образование кист, пролиферация эпителия, выстилающего кисты, секреция, отек интерстиция, причем – на фоне уменьшения болезненных проявлений (Рисунок 7.17).

Таким образом, проведенные исследования и статистический анализ позволили нам установить и доказать, что в патогенезе всех клинимоρφологических форм ДЗМЖ, хоть и в разной степени, ведущими факторами являются такие нарушения репродуктивного здоровья, как гинекологические заболевания и репродуктивные потери в анамнезе, патологические изменения

ЩЖ, следствием чего являются такие гормональные нарушения, как относительная и абсолютная гиперэстрогения, 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 молочной железы.

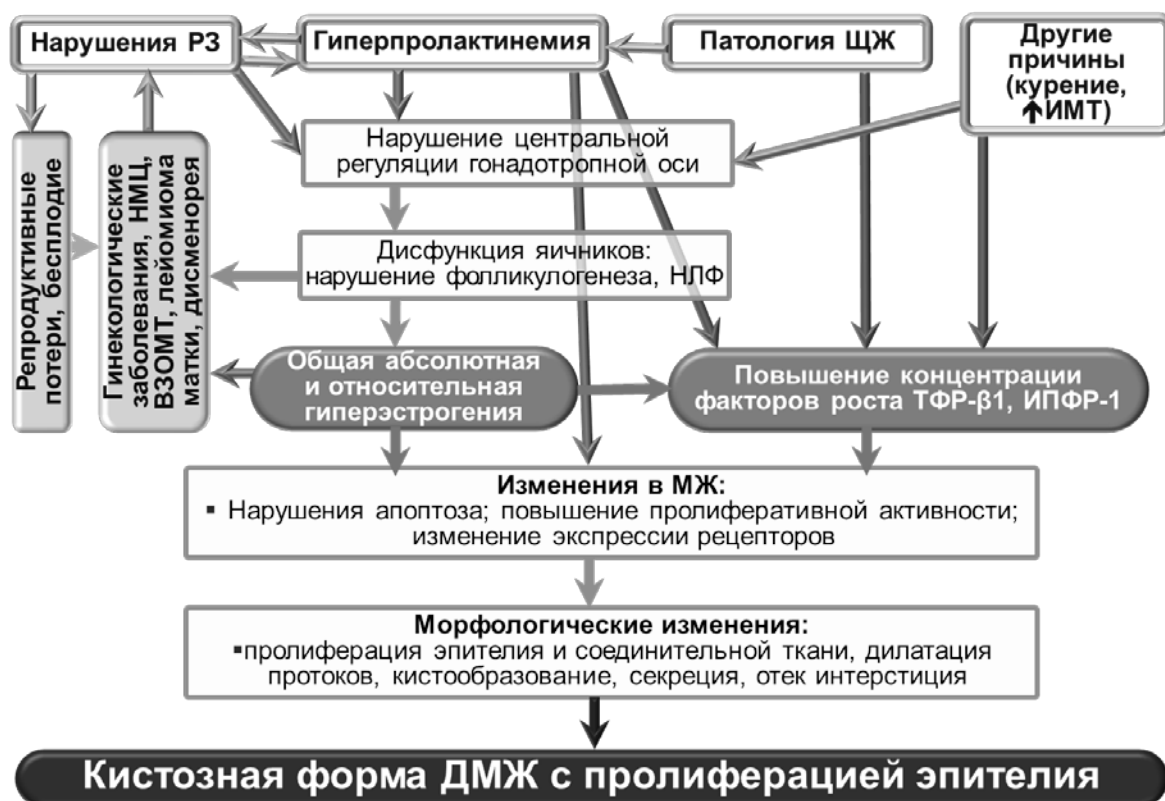


Рисунок 7.17 – Патогенез развития кистозно-пролиферативной формы ДМЖ у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья

Вышеизложенные новые данные результатов исследования были учтены нами при составлении практических рекомендаций по формированию групп риска и явились основой для разработки системы организационных, диагностических, лечебно-профилактических мероприятий и конкретных алгоритмов в зависимости от нозологической формы ДЗМЖ и выделенных нами маркеров.

ГЛАВА 8

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НЕОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

8.1. Организационные мероприятия и диспансеризация пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез

В результате данного исследования нами подтверждено наличие тесной взаимосвязи между состоянием МЖ и РЗ и анамнезом, как при ретроспективном, так и в проспективном исследовании у пациенток с ДЗМЖ установлена достоверно большая частота целого ряда таких нарушений РЗ, как ГЗ, РП в анамнезе, и др., в сравнении со здоровыми женщинами. Доказана необходимость профилактических мероприятий и целесообразность проведения скринингового обследования ЩЖ для данной категории пациенток.

Как изложено в предыдущих разделах данной работы, с целью поиска информативных доступных маркеров, отражающих патогенетический вариант развития ДЗМЖ на фоне нарушений РЗ, был проведен анализ ряда клинικο-лабораторных и морфологических показателей. Продемонстрировано, что как нарушение состояния МЖ, так и изменение ряда характеристик МФ могут служить ранними маркерами комплексных дисгормональных нарушений, независимо от первичной манифестации. Также, установлена достоверная взаимосвязь развития дисгормональных заболеваний МЖ и репродуктивной сферы с наличием как АГЭ, так и ОГЭ, в том числе НЛФ, и выделены дополнительные лабораторные маркеры – уровень Э и Пг в сыворотке крови в ФФ и ЛФ цикла, а также дополнительный лабораторный маркер – ЭПК. Кроме того, доказана роль ГПРЛ, уровень ПРЛ также выделены как маркер риска развития ДЗМЖ и ГЗ. Помимо этого, доказано повышение пролиферативной активности при уровне ПРЛ в диапазоне 16–30 нг/мл. При изучении факторов роста наиболее

убедительная прямая корреляционная взаимосвязь средней силы доказана для маркера пролиферации Ki-67 и уровня ТФР- β 1 в сыворотке крови, а также для ИПФР-1. Морфологические и ИГХ исследования стероидных рецепторов в ткани МЖ и некоторых маркеров апоптоза и пролиферации подтвердили взаимосвязь указанных маркеров с неблагоприятными морфологическими изменениями в эпителии МЖ при ДЗМЖ.

На основании полученных в предыдущей части исследования данных для выполнения поставленной цели создания комплексной системы оказания медицинской помощи женщинам с неопухолевыми заболеваниями молочных желез и нарушениями репродуктивного здоровья на основании выявленных патогенетических механизмов для снижения частоты данных нарушений и риска их развития была разработана и внедрена патогенетически обоснованная система организационных, диагностических, лечебно-профилактических мероприятий для пациенток репродуктивного возраста с ДЗМЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья.

Нами были разработаны конкретные алгоритмы, в основу которых положены принципы дифференцированной тактики в зависимости не только от нозологической формы ДЗМЖ, но и индивидуальный подход с учетом патогенетического варианта ДЗМЖ, ряда клинических и лабораторных показателей.

Данная система предусматривает четкий алгоритм взаимодействия с онкологической службой с целью своевременной диагностики и лечения при подозрении на опухоль (Рисунок 8.1).

Организационные мероприятия (Рисунок 8.2):

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 проводит врач акушер-гинеколог, прошедший дополнительное обучение (профессиональная переподготовка или тематическое усовершенствование) по маммологии (онкологии), гинекологической эндокринологии, и ультразвуковой диагностике. В таких учреждениях

необходимо обеспечить возможность выполнения качественного ультразвукового исследования органов малого таза, молочных желез и щитовидной железы, цитологического исследования, а также рентгенмаммографии.



Рисунок 8.1 – Взаимодействие онкологической и акушерско-гинекологической служб в диагностике, лечении и наблюдении пациенток с ДЗМЖ

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 и практических занятий на тему «Рак и дисгормональные заболевания молочных желез» в программы обучения врачей-интернов, ординаторов по специальности «Акушерство и гинекология», циклов повышения квалификации, стажировки, профессиональной переподготовки.

3. В учреждениях II уровня необходима организация приема акушера-гинеколога-маммолога после прохождения таковым необходимой профессиональной переподготовки (или 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, учитывая, что, как показано в предыдущих главах, отсутствие жалоб не эквивалентно отсутствию патологического процесса.



Рисунок 8.2 – Организационные мероприятия по улучшению диагностики, лечения и профилактики ДЗМЖ

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

I этап. После обследования молочных желез в соответствии с протоколом и установления окончательного диагноза проводится дополнительное обследование в зависимости от нозологической формы ДЗМЖ (Таблица 8.1).

Таблица 8.1 – Обследование пациенток репродуктивного возраста с ДЗМЖ в зависимости от нозологического варианта

Диагностические мероприятия Нозологический вариант ДЗМЖ	Мастодиния	Галакторея	Диффузная дисплазия	Кистозная дисплазия с эпителиальной пролиферацией
1.Общий осмотр, сбор анамнеза, оценка ИМТ	+	+	+	+
2. Гинекологическое обследование, в т.ч.: – стандартное, – оценка МФ, – кольпоскопия, – УЗИ органов малого таза, – оценка микробиоценоза влагалища	+	+	+	+
3. УЗИ ЩЖ	+	+	+	+
4. Анализ крови на ТТГ, определение уровня йода в моче	+	+	+	+
5. Анализ крови на ПРЛ	+	+	+	+
6. Анализ крови на Э, Пг, расчет эстроген-прогестеронового коэффициента, соотношение Пг на 5–7 и 20–22 д.м.ц.	+	+	+	+
7. Определение ТФР-β1	–	–	+	+
8. Определение ИПФР-1	–	–	+	+
9. Консультация эндокринолога и других специалистов по показаниям	+	+	+	+

Проводится гинекологическое обследование, включая стандартное, детальную оценку МФ, кольпоскопию, УЗИ органов малого таза и оценку микробиоценоза влагалища, скрининг состояния и функции ЩЖ, определяется

ряд лабораторных маркеров (ПРЛ, Э, Пг, расчет ЭПК в ЛФ цикла, соотношение Пг на 5–7 и 20–22 д.м.ц. Пациенткам с дисплазией (как диффузной, так и кистозно-пролиферативной), дополнительно выполняется определение ТФР- β 1 и ИПФР-1. Лабораторные показатели оцениваются в соответствии с референтными значениями нормы в соответствующих инструкциях, ОГЭ констатируется при наличии признаков НЛФ и/или уровне ЭПК в ЛФ 0,013 и выше. Латентная ГРПЛ регистрируется при уровне ПРЛ ≥ 16 нг/мл и менее верхнего предела нормы соответственно инструкции. Такой алгоритм обследования позволяет значительно повысить раннюю диагностику ряда ГЗ (эндометриоз, миома матки, полипы и гиперплазия эндометрия), НМЦ, в том числе АМК. Кроме того, оценивается ИМТ, образ жизни пациентки, вредные привычки (курение), которые также являются факторами риска развития ДЗМЖ и нарушений РЗ.

На основании данных обследования определяется индивидуальный патогенетический вариант ДЗМЖ и составляется план лечения гормональных нарушений, выявленных нарушений репродуктивного здоровья (в соответствии с действующими протоколами согласно нозологии) и сопутствующей соматической патологии (консультации смежных специалистов), а также **медикаментозная терапия** ДЗМЖ в зависимости от нозологии и индивидуального патогенетического варианта (Таблица 8.2). В качестве немедикаментозной профилактики рекомендовали отказ от курения и модификацию образа жизни: постепенное повышение двигательной активности при малоподвижном образе жизни (прогулки, лечебная физкультура, танцы, подвижные игры, плавание), рациональное питание, снижение ИМТ.

На **II этапе** проводится оценка эффективности выбранной тактики лечения путем контрольных динамических обследований. В случае если лечение эффективно, сроки дальнейшего наблюдения и кратность посещений определяются в зависимости от нозологической формы ДЗМЖ (Таблица 8.3).

Критериями эффективности лечения являются следующие:

- отсутствие или уменьшение жалоб;

Таблица 8.2 – Медикаментозная терапия пациентов репродуктивного возраста с ДЗМЖ в зависимости от нозологического варианта

Линия терапии	Гиперпролактинемия	Латентная гиперпролактинемия	АГЭ	ОГЭ (включая НЛФ)	Повышение ТФР-β1, ИПФР-1
Мастодиния					
Первая линия терапии	Препараты дофаминергического действия (каберголин или бромкриптин), подбор дозировки индивидуально под контролем уровня ПРЛ 1 раз в 4 недели – Трансдермальный гель с прогестероном; – циклическая витаминотерапия; – протеолитические ферменты (сerrатиопептидаза) по 1 табл. (10 мг) 3 раза в день; – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	Фитопрепараты с дофаминергическим действием (содержащие экстракт прутняка)	Микронизированный прогестерон или дидрогестерон с 5 по 25 д.м.ц.	Микронизированный прогестерон или дидрогестерон в ЛФ цикла	
Вторая линия терапии	– Трансдермальный гель с прогестероном; – циклическая витаминотерапия; – протеолитические ферменты (сerrатиопептидаза) по 1 табл. (10 мг) 3 раза в день; – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	– Трансдермальный гель с прогестероном; – бромкриптин 1 табл. в день или каберголин 1 табл. в неделю; – циклическая витаминотерапия; – протеолитические ферменты (сerrатиопептидаза) по 1 табл. (10 мг) 3 раза в день; – НПВС	– Трансдермальный гель с прогестероном; – циклическая витаминотерапия; – протеолитические ферменты (сerrатиопептидаза) по 1 табл. (10 мг) 3 раза в день; – НПВС	– Трансдермальный гель с прогестероном; – микронизированный прогестерон или дидрогестерон с 5 по 25 д.м.ц.; – циклическая витаминотерапия; – протеолитические ферменты (сerrатиопептидаза) по 1 табл. (10 мг) 3 раза в день; – НПВС	

Продолжение Таблицы 8.2

Линия терапии	Гиперпролактинемия	Латентная гиперпролактинемия	АГЭ	ОГЭ (включая НЛФ)	Повышение ТФР-β1, ИПФР-1
Галакторея					
Первая линия терапии	Препараты дофаминергического действия (каберголин или бромкриптин), подбор дозировки индивидуально под контролем уровня ПРЛ 1 раз в 4 недели – Трансдермальный гель с прогестероном; – циклическая витаминотерапия; – микронизированный прогестерон или диогестерон в ЛФ МЦ – фитопрепараты с дофаминергическим действием (содержащие экстракт прутняка)	Фитопрепараты с дофаминергическим действием (содержащие экстракт прутняка)	Микронизированный прогестерон или диогестерон с 5 по 25 д.м.ц. в сочетании с фитопрепаратами дофаминергического действия	Микронизированный прогестерон или диогестерон в ЛФ цикла в сочетании с фитопрепаратами дофаминергического действия	
Вторая линия терапии	– Трансдермальный гель с прогестероном; – циклическая витаминотерапия; – микронизированный прогестерон или диогестерон в ЛФ МЦ – фитопрепараты с дофаминергическим действием (содержащие экстракт прутняка)	– Трансдермальный гель с прогестероном; – бромкриптин 1 табл. в день или каберголин 1 табл. в неделю; – циклическая витаминотерапия; – микронизированный прогестерон или диогестерон в ЛФ МЦ – фитопрепараты с дофаминергическим действием (содержащие экстракт прутняка)	– Трансдермальный гель с прогестероном; – циклическая витаминотерапия; – антиэстрогены (торемифен 20 мг в день с 5 по 25 д.м.ц.) в сочетании с препаратами прогестерона	– Трансдермальный гель с прогестероном; – микронизированный прогестерон или диогестерон с 5 по 25 д.м.ц.	

Продолжение Таблицы 8.2

Линия терапии	Гиперпролактинемия	Латентная гиперпролактинемия	АГЭ	ОГЭ (включая НЛФ)	Повышение ТФР-β1, ИПФР-1
Диффузная дисплазия					
Первая линия терапии	– Препараты дофаминергического действия (каберголин или бромкриптин), подбор дозировки индивидуально под контролем уровня ПРЛ 1 раз в 4 недели в сочетании с трансдермальным гелем с прогестероном	– Фитопрепараты с дофаминергическим действием (содержащие экстракт прутняка) в сочетании с трансдермальным гелем с прогестероном	– Микронизированный прогестерон или дидрогестерон с 5 по 25 д.м.ц. в сочетании с фитопрепаратами дофаминергического действия	– Микронизированный прогестерон или дидрогестерон в ЛФ цикла в сочетании с фитопрепаратами дофаминергического действия	– Бромкриптин 1 табл. в день или каберголин 1 табл. в неделю; – фитопрепараты с дофаминергическим действием (содержащие экстракт прутняка) в сочетании с трансдермальным гелем с прогестероном; – микронизированный прогестерон или дидрогестерон с 5 по 25 д.м.ц.
Вторая линия терапии	– Циклическая витаминотерапия; – микронизированный прогестерон или дидрогестерон в ЛФ МЦ – фитопрепараты с дофаминергическим действием (содержащие экстракт прутняка)	– Бромкриптин 1 табл. в день или каберголин 1 табл. в неделю; – циклическая витаминотерапия; – микронизированный прогестерон или дидрогестерон в ЛФ МЦ	– Трансдермальный гель с прогестероном; – циклическая витаминотерапия; – антиэстрогены (торемифен 20 мг в день с 5 по 25 д.м.ц.) в сочетании с препаратами прогестерона (контроль состояния эндометрия (УЗИ ваг. датчиком) 1 раз в 3 месяца)	– Трансдермальный гель с прогестероном; – микронизированный прогестерон или дидрогестерон с 5 по 25 д.м.ц.	– Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов 3-6 месяцев с дальнейшей поддерживающей терапией 1 линии

Продолжение Таблицы 8.2

Линия терапии	Гиперпролактинемия	Латентная гиперпролактинемия	АГЭ	ОГЭ (включая НЛФ)	Повышение ТФР-β1, ИПФР-1
При неэффективности (отрицательная динамика или появление признаков формирования узловой дисплазии)	Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов 3-6 месяцев с дальнейшей поддерживающей терапией 1 или 2 линии				Оперативное лечение в условиях РОЦ
При неэффективности (формирование узловой дисплазии)	Оперативное лечение в условиях РОЦ				
Кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия					
Первая линия терапии	Препараты дофаминергического действия (каберголин или бромкриптин), подбор дозировки индивидуально под контролем уровня ПРЛ 1 раз в 4 недели в сочетании с трансдермальным гелем с прогестероном	– Бромкриптин 1 табл. в день или каберголин 1 табл. в неделю; – микронизированный прогестерон или гидрогестерон в ЛФ МЦ или с 5 по 25 д.м.ц.; – фитопрепараты с дофаминергическим действием (содержащие экстракт прутняка); – трансдермальный гель с прогестероном	– Микронизированный прогестерон или гидрогестерон с 5 по 25 д.м.ц. в сочетании с фитопрепаратами дофаминергического действия; – трансдермальный гель с прогестероном	– Микронизированный прогестерон или гидрогестерон в ЛФ цикла в сочетании с фитопрепаратами дофаминергического действия; – трансдермальный гель с прогестероном	– Бромкриптин 1 табл. в день или каберголин 1 табл. в неделю; – фитопрепараты с дофаминергическим действием (содержащие экстракт прутняка) в сочетании с трансдермальным гелем с прогестероном; – микронизированный прогестерон или гидрогестерон с 5 по 25 д.м.ц.

Продолжение Таблицы 8.2

Линия терапии	Гиперпролактинемия	Латентная гиперпролактинемия	АГЭ	ОГЭ (включая НЛФ)	Повышение ТФР-β1, ИПФР-1
Вторая линия терапии	– Микронизированный прогестерон или дидрогестерон в ЛФ цикла или с 5 по 25 д.м.ц.; – фитопрепараты с дофаминергическим действием (содержащие экстракт прутняка)		Антиэстрогены (торемифен 20 мг в день с 5 по 25 д.м.ц.) в сочетании с препаратами прогестерона	Микронизированный прогестерон или дидрогестерон с 5 по 25 д.м.ц.	Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов 3-6 месяцев с дальнейшей поддерживающей терапией 1 линии
При неэффективности (отрицательная динамика или появления признаков дисплазии)	Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов 1 или 2 линии				Оперативное лечение в условиях РОЦ
При неэффективности (формирование узловой дисплазии)	Оперативное лечение в условиях РОЦ				

Таблица 8.3 – Диспансерное наблюдение пациенток репродуктивного возраста с ДЗМЖ в зависимости от нозологического варианта

Мероприятия	Нозологический вариант ДЗМЖ	Мастодиния	Галакторея	Диффузная дисплазия	Кистозная дисплазия с эпителиальной пролиферацией
План лечения по результатам первичного обследования		+	+	+	+
В случае выявления и лечения сопутствующей патологии органов малого таза и/или ЦЖ (лечение у эндокринолога) терапия первой линии в первые 3 месяца		-	-	+	+
Оценка эффективности		Через 3 месяца			
Лечение эффективно		Продлить до 6 месяцев		Продлить до 12 месяцев	
Кратность посещения во время лечения		-	-	1 раз в 6 месяцев	Индивидуально, но не реже 1 раза в 3 месяца
Контрольный визит после окончания лечения		Через 3 месяца		Индивидуально, но не позднее чем через 3 месяца	
Кратность дальнейших посещений при ДН		1 раз в год или при возобновлении более	2 раза в год	2-3 раза в год	Индивидуально, но не реже 4 раза в год
Повторные курсы лечения		При возобновлении симптоматики		Индивидуально. При стабилизации возможно динамическое наблюдение	+
Условия прекращения ДН		Выздоровление			
Сроки контрольного осмотра после выздоровления для решения вопроса о прекращении ДН		Через 3-6 месяцев		Через 6 месяцев	Дважды: через 6 и 12 месяцев

- отсутствие или уменьшение клинических проявлений (пальпаторные данные, выделения из сосков);
- исчезновение или уменьшение ультразвуковых признаков (при дисплазии);
- отсутствие пролиферативных изменений в цитологических препаратах;
- нормализация менструального цикла;
- нормализация лабораторных показателей.

При неэффективности или недостаточной эффективности лечения осуществляется переход на вторую линию терапии, либо препараты второй линии назначаются дополнительно к препаратам первой линии, с дальнейшим динамическим наблюдением в соответствии с Таблицей 8.3.

Диспансерное наблюдение за пациентками с ДЗМЖ и групп риска в соответствии с разработанными алгоритмами позволяет своевременно диагностировать гормональные нарушения, в том числе латентные, проявляющиеся на первоначальных этапах в первую очередь именно симптоматикой со стороны МЖ, в том числе выявлять такие ГЗ, как эндометриоз, полипы и гиперплазия эндометрия, на доклиническом этапе, за счет активного выявления повысить диагностику НМЦ, включая АМК. Повышение качества диагностики и раннее начало патогенетически обоснованной терапии обеспечивают улучшение результатов лечения данных состояний и реабилитации пациенток, а также как первичную, так и вторичную профилактику дисгормональных процессов женской репродуктивной системы.

8.2. Диагностика, лечение и профилактика дисгормональных нарушений репродуктивной системы после потери желанной беременности в первом триместре

Исследование значимости факторов риска на II этапе данной работы продемонстрировало, что в развитии всех нозологических вариантов ДЗМЖ

существенное значение имеет потеря желанной беременности в первом триместре в анамнезе пациенток.

Потеря желанной беременности имеет негативные социальные и медицинские последствия для женщины, в том числе проявляющиеся в виде дисгормональных нарушений, как в течение первых месяцев после прерывания беременности, так и спустя годы. Пациентки репродуктивного возраста с СА в анамнезе относятся в группу повышенного риска по развитию дисгормональных заболеваний репродуктивной сферы, таких, как НМЦ, АМК, дисменорея, ПМС, эндометриоз, ДЗМЖ. В связи с этим им показано комплексное гинекологическое обследование, включая обследование МЖ (клиническое, УЗИ, маммографию после 35 лет) и детальную оценку МФ, независимо от дальнейших репродуктивных планов. Существующие протоколы ведения пациенток с РП предусматривают только оказание помощи непосредственно при выкидыше, ЭБ, а в дальнейшем – исключительно в протоколах прегравидарной подготовки. Однако пациентки после РП находятся в стрессе, часто в ближайшее время не планируют беременность, в результате произошедшей трагедии часть семей распадается, у значительной части пациенток репродуктивные планы или отсутствуют, или откладываются. Таким образом, после выписки из стационара в программы реабилитации попадают только те пациентки, которые обращаются для прегравидарной подготовки.

В патогенезе развития дисгормональных процессов в репродуктивной сфере после РП существует два основных механизма. С одной стороны, это имеющиеся нарушения или заболевания, которые и могли послужить причиной потери беременности (ВЗОМТ, ГПРЛ, НЛФ, патология ЩЖ и др.). С другой стороны, сам эпизод РП, в свою очередь, негативно отражается на состоянии здоровья пациентки. Доказано, что это не только непосредственные нарушения в ближайшие после эпизода РП недели и месяцы, такие, как эндометрит, гематометра, НМЦ, ВЗОМТ, но и отдаленные последствия в виде ДЗМЖ и ряда ГЗ, в том числе эндометриоза, полипов эндометрия, дисменореи и т.д.

В то же время, если непосредственно после потери желанной беременности пациентка находится под медицинским наблюдением, имеются все возможности, как для ее первичного углубленного обследования, так и для беседы о дальнейших реабилитационных мероприятиях с целью профилактики гормональных нарушений, ГЗ и ДЗМЖ согласно разработанному нами алгоритму (Рисунок 8.3).

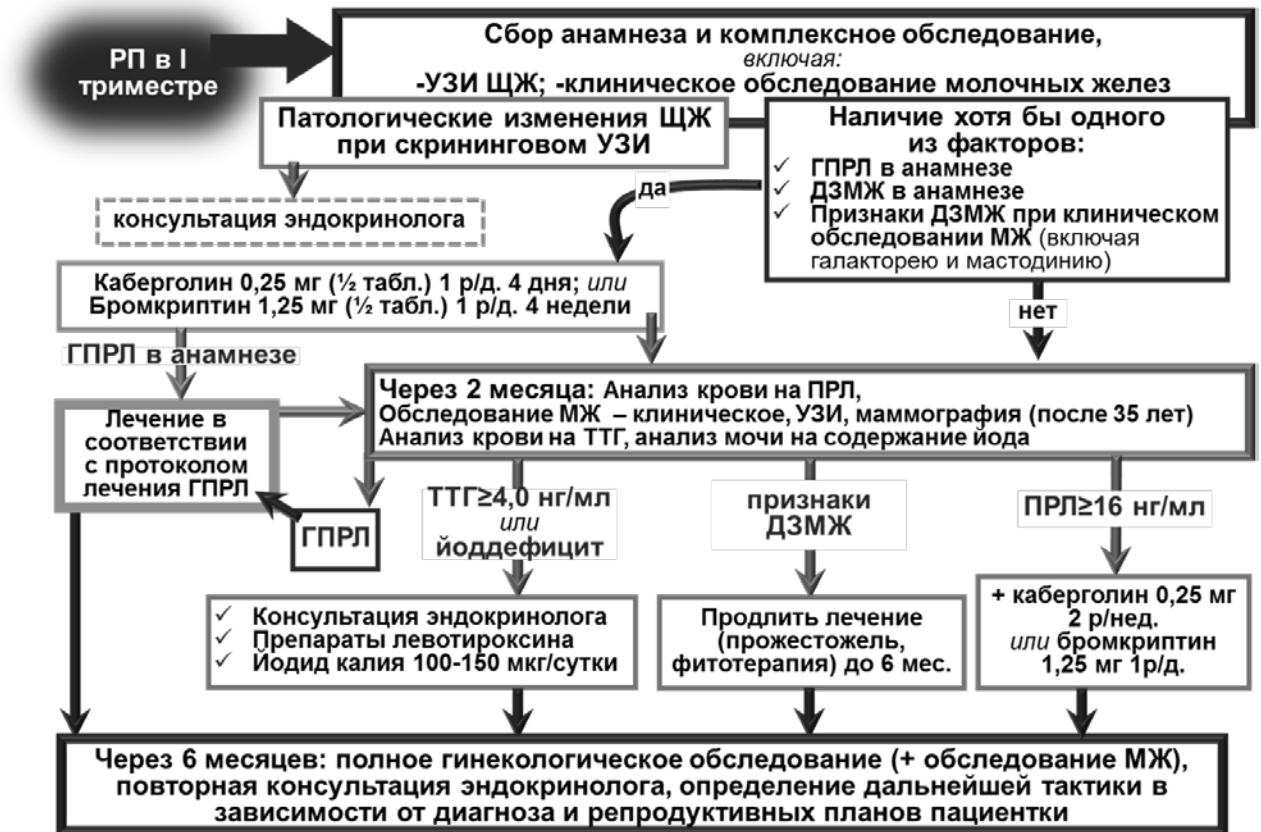


Рисунок 8.3 – Алгоритм медицинской реабилитации и профилактики гормональных нарушений после потери желанной беременности в I триместре

Таким образом, мы считаем необходимым проведение профилактических мероприятий после потери желанной беременности в первом триместре непосредственно после оказания неотложной медицинской помощи и независимо от дальнейших репродуктивных планов пациентки. Разработанный нами алгоритм учитывает оба эти момента, что и является его главной особенностью и отличием от имеющихся схем реабилитации таких пациенток. Кроме того, в разработанном

алгоритме учитывается состояние МЖ как один из диагностических критериев гормональных нарушений.

Потерей желанной беременности в первом триместре мы считали как самопроизвольный аборт, включая выкидыш и неразвивающуюся беременность, так и эктопическую беременность. Согласно разработанному нами алгоритму, помимо стандартного обследования и сбора анамнеза, дополнительно проводится клиническое обследование МЖ и УЗИ ЩЖ, а также детальный сбор анамнеза в отношении МФ и возможного наличия ГПРЛ. При этом учитывается, что имевшаяся беременность влияет как на состояние МЖ, так и на гормональный профиль, поэтому, во избежание гипердиагностики, гормональное обследование и повторный осмотр МЖ проводятся через 2 месяца.

Учитывая, что патологические изменения ЩЖ играют важную роль в патогенезе как РП, так и ДЗМЖ, мы рекомендуем выполнять УЗИ ЩЖ всем пациенткам после РП. Ультразвуковой скрининг состояния ЩЖ позволяет сразу выделить тот круг пациенток, которые нуждаются в консультации и наблюдении эндокринолога. Также, при сборе анамнеза, помимо стандартного перечня вопросов, в обязательном порядке выясняются возможные заболевания ЩЖ, НМЦ, ГПРЛ, наличие ДЗМЖ. Проводится обследование МЖ.

В соответствии с алгоритмом, при наличии ДЗМЖ и/или ГПРЛ в анамнезе, или признаков ДЗМЖ при клиническом обследовании МЖ, назначается короткий курс профилактической медикаментозной терапии дофаминергическими препаратами. При отсутствии указанных факторов – профилактическая терапия фитопрепаратом с мягким дофаминергическим эффектом и трансдермальный гель с прогестероном на 2 месяца.

У пациенток, имевших в анамнезе ГПРЛ, терапия дофаминергическими препаратами продолжается более длительное время, в соответствии с протоколом лечения ГПРЛ.

Всем остальным через 2 месяца проводится посторное обследование, включающее: анализ крови на ПРЛ, клиническое обследование МЖ, УЗИ МЖ, маммография после 35 лет, анализ крови на ТТГ, анализ мочи на содержание

йода. Затем, в зависимости от полученных результатов, назначается терапия в соответствии с полученными показателями. При отсутствии каких-либо нарушений профилактическое лечение считается окончанным.

При необходимости на любом этапе пациентки направляются на консультацию к психологу.

Все пациентки также проходят еще раз полное обследование через 6 месяцев после СА / ЭБ, тактика определяется в зависимости от результатов этого обследования с учетом репродуктивных планов пациентки.

Такой подход к реабилитации пациенток после потери желанной беременности в первом триместре является принципиально новым, но патогенетически обоснованным, обеспечивает комплексный подход с учетом состояния РЗ, МЖ и ЩЖ, позволяет начать проведение профилактических мероприятий как можно раньше, в тех условиях, когда это доступно, и не требует от пациентки дополнительных усилий для посещений врача. Кроме того, такая тактика формирует позитивное отношение к медицинской помощи и обеспечивает комплексную реабилитацию после РП и пациенткам, временно не имеющим дальнейших репродуктивных планов, что является очень важным, так как именно эта категория не подлежит диспансеризации согласно имеющимся протоколам, эти женщины обращаются за медицинской помощью только лишь при появлении явных симптомов заболеваний со стороны органов репродуктивной системы, включая МЖ. Для значительной части таких пациенток характерна поздняя обращаемость.

ГЛАВА 9

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО КОМПЛЕКСА МЕРОПРИЯТИЙ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Для оценки эффективности разработанной системы мероприятий пациентки всех четырех групп в соответствии с применяемыми алгоритмами обследования и лечения были рандомизированы на подгруппы: в подгруппах А обследование и лечение проводилось по разработанным алгоритмам, в подгруппах В – в соответствии с общепринятыми протоколами. Динамическая оценка выполнялась через 6, 12 и 24 месяца.

Сравнительная эффективность разработанной системы мероприятий проводилась согласно оценке клинических, ультразвуковых и лабораторных критериев.

Клинические критерии:

- наличие и выраженность боли / болезненного нагрубания МЖ, баллы по шкале ВАШ, продолжительность в днях; другие жалобы;
- пальпаторное состояние МЖ в баллах по шкале Сидоренко;
- наличие выделений из сосков;
- характеристики менструальной функции (регулярность, продолжительность МЦ и менструального кровотечения, наличие НМЦ).

Ультразвуковые характеристики МЖ:

- количество кист,
- средний диаметр кист,
- наличие признаков гиперплазии железистой ткани,
- наличие признаков гиперплазии фиброзной ткани, дуктэктазия.

В качестве самостоятельного критерия оценивали диагноз при повторном обследовании. Формирование узловой формы дисплазии, требующей оперативного лечения у онколога, учитывалось как отдельный показатель.

Лабораторные критерии:

- наличие пролиферации эпителия в цитологических препаратах;
- уровень ПРЛ;
- уровень Э, Пг в ЛФ, ЭПК;
- уровень ТФР- β 1 в сыворотке крови.

**9.1. Оценка эффективности алгоритма профилактики
дисгормональных заболеваний после потери желанной
беременности в первом триместре**

Эффективность протокола профилактики дисгормональных нарушений у пациенток после потери желанной беременности в первом триместре мы оценивали отдельно. Для математического анализа результатов применения данного алгоритма из пациенток всех групп были выделены те, у кого в первом триместре произошел выкидыш, либо имела место неразвивающаяся, или эктопическая беременность. На основании данной выборки была сформирована условная V группа (Рисунок 9.1), которая также была разделена на подгруппы А (обследование и лечение по разработанному алгоритму) и В (обследование и лечение в соответствии с общепринятыми протоколами).

В подгруппу VA вошли 50 пациенток, в подгруппу VB – 61.

По нозологическим формам ДЗМЖ подгруппы А и В сопоставимы: ДМЖ – 29 (58,0 %) пациенток в VA группе и 35 (52,4 %) в группе VB ($p > 0,05$), галакторея – 11 (22,0 %) и 13 (21,3 %) пациенток соответственно ($p > 0,05$), мастодиния – 10 (20,0 %) и 13 (21,3 %) пациенток соответственно ($p > 0,05$). Кистозной формы с эпителиальной пролиферацией у пациенток после потери желанной беременности в первом триместре исходно не было.

Распределение пациенток с дисплазией по клинико-морфологической форме заболевания выглядит следующим образом: железистая – в 11 (37,9 %) случаях в VA подгруппе и в 14 (40,0 %) в подгруппе VB ($p > 0,05$), кистозная – в 4 (13,8 %) и 5 (14,3 %) случаях ($p > 0,05$), смешанная – в 14 (48,3 %) и 16 (45,7 %) случаях соответственно ($p > 0,05$).

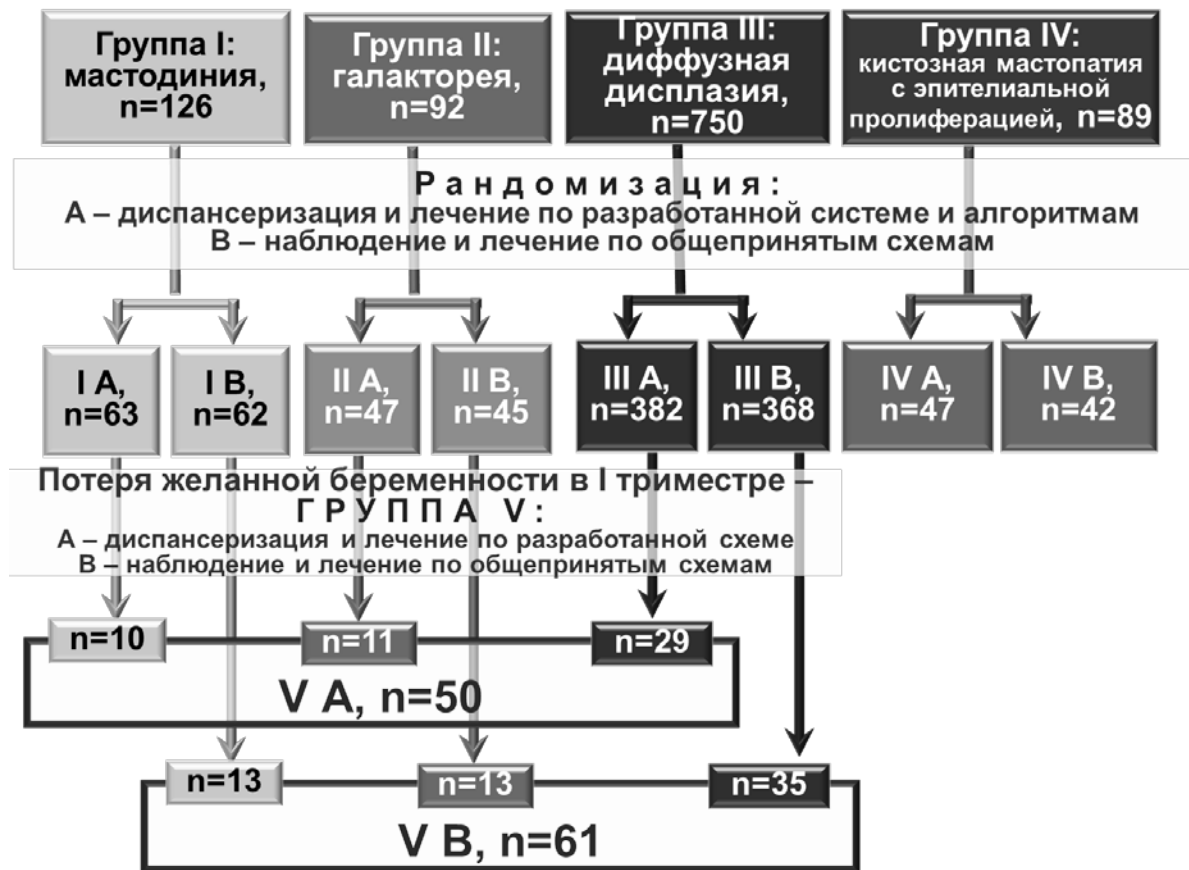


Рисунок 9.1 – Распределение групп пациенток после потери желанной беременности в первом триместре

По наличию сопутствующих заболеваний, согласно данным соматического анамнеза, достоверных различий между подгруппами также не зарегистрировано (Таблица 9.1). Так, в каждом пятом случае имела место эндокринная патология, представленная, в основном, заболеваниями щитовидной железы, в каждом десятом случае – аутоиммунные и аллергические заболевания и патология ЖКТ, немного реже – заболевания мочевыделительной системы, в единичных случаях – заболевания нервной, сердечнососудистой системы, органов дыхания и опорно-двигательного аппарата.

Что касается исходных данных о сопутствующих гинекологических заболеваниях, то их сравнение также продемонстрировало отсутствие достоверных различий между подгруппами (Таблица 9.1).

Таблица 9.1 – Соматический анамнез и сопутствующие гинекологические заболевания у пациенток сравниваемых групп (n, %)

Показатель (n, %)	Группа, N	VA, N = 50	VB, N = 61
Соматический анамнез:			
Заболевания ССС		1 (2,0 %)	2 (3,3 %)
Заболевания ЖКТ		6 (12,0 %)	6 (9,8 %)
Заболевания органов дыхания		2 (4,0 %)	3 (4,9 %)
Заболевания мочевыделительной системы		4 (8,0 %)	5 (8,2 %)
Аутоиммунные и аллергические заболевания		6 (12,0 %)	7 (11,5 %)
Заболевания нервной системы и опорно-двигательного аппарата		1 (2,0 %)	3 (4,9 %)
Эндокринные заболевания, в т.ч.:		10 (20,0 %)	12 (19,7 %)
– Заболевания щитовидной железы		10 (20,0 %)	11 (18,0 %)
Гинекологический анамнез:			
Гинекологические заболевания отсутствуют		1 (2,0 %)	4 (6,6 %)
Воспалительные заболевания		14 (28,0 %)	14 (23,0 %)
Лейомиома матки		3 (6,0 %)	5 (8,2 %)
СПКЯ		0 (0,0 %)	1 (1,6 %)
Эндометриоз		1 (2,0 %)	3 (4,9 %)
Заболевания шейки матки		6 (12,0 %)	7 (11,5 %)
Дисменорея		11 (22,0 %)	14 (23,0 %)
ПМС		9 (18,0 %)	15 (24,6 %)
АМК		6 (12,0 %)	8 (13,1 %)
НМЦ		13 (26,0 %)	23 (37,7 %)
Примечание – Достоверных различий между группами не зарегистрировано, $p > 0,05$.			

У большинства пациенток в обеих подгруппах, по данным анамнеза, до наступления последней беременности имел место регулярный МЦ с нормальной продолжительностью менструального кровотечения (Таблица 9.2).

Таблица 9.2 – Продолжительность менструального цикла и продолжительность менструального кровотечения у пациенток сравниваемых групп по данным анамнеза (до наступления последней беременности) (n, %)

Показатель (n, %)	Группа, N	VA, N = 50	VB, N = 61
Продолжительность менструального цикла			
– < 24 дней		2 (4,0 %)	4 (6,6 %)
– 24–38 дней		45 (90,0 %)	53 (86,8 %)
– > 38 дней		3 (6,0 %)	4 (6,6 %)
Средняя продолжительность цикла, дни ($M \pm m$)		$29,0 \pm 0,4$	$28,9 \pm 0,6$
Продолжительность месячных			
– < 4,5 дней		11 (22,0 %)	14 (22,9 %)
– 4,5–8 дней		37 (74,0 %)	44 (72,1 %)
– > 8 дней		2 (4,0 %)	3 (5,0 %)
Средняя продолжительность месячных, дни ($M \pm m$)		$5,5 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,2$
Примечание – Достоверных различий между группами не зарегистрировано, $p > 0,05$.			

По результатам сбора анамнеза патология ЦЖ имела место у каждой пятой пациентки с потерей желанной беременности в I-ом триместре – 10 (20,0 %) случаев в VA подгруппе и 11 (18,0 %) – в подгруппе VB ($p > 0,05$).

Однако после дополнительного обследования (УЗИ и лабораторное) показатель «патология ЦЖ» увеличился в несколько раз и достиг 28 (56,0 %) случаев в подгруппе VA и 30 (49,2 %) – в подгруппе VB ($p > 0,05$). Все эти пациентки были направлены на консультацию к эндокринологу.

Гиперпролактинемия в анамнезе имела место у 3-х пациенток подгруппы VA (6,0 %) и 5-и женщин подгруппы VB (8,2 %) ($p > 0,05$).

В соответствии с разработанной нами схемой профилактики ДЗМЖ, через 2 месяца после СА мы провели повторное обследование МЖ и уровня ПРЛ в сыворотке крови и выявили признаки ДЗМЖ у 17 человек в подгруппе VA (34,0 %) и у 28 (45,9 %) – в подгруппе VB ($p = 0,203$). Что касается динамики показателя наличия ГПРЛ у пациенток подгрупп VA и VB, то через 2 месяца после СА она была выявлена в 8 (16,0 %) и 11 (18,0 %) случаях соответственно ($p > 0,05$). Согласно разработанной схеме лечения и профилактики, всем этим пациенткам были назначены дофаминергические препараты.

При обследовании уровня гормонов и ТФР- $\beta 1$ уже через 6 месяцев после потери желанной беременности в подгруппе VA по сравнению с аналогичными показателями подгруппы VB показатели ПРЛ, ТФР- $\beta 1$ и Э в ЛФ были достоверно меньше, а уровень Пг в ФФ – достоверно выше (Таблица 9.3).

Таблица 9.3 – Показатели уровня пролактина, яичниковых гормонов и ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови женщин исследуемых групп через 6 месяцев ($M \pm m$)

Группа, N		VA, N = 50	VB, N = 61
Показатель, ед.изм.			
Пролактин, нг/мл		$14,3 \pm 0,8^*$	$18,2 \pm 1,7$
Эстрадиол, пг/мл	ФФ	$151,4 \pm 7,6$	$170,7 \pm 10,1$
	ЛФ	$128,3 \pm 7,1^*$	$152,7 \pm 7,1$
Прогестерон, нмоль/л	ФФ	$5,2 \pm 0,4^*$	$3,9 \pm 0,2$
	ЛФ	$53,3 \pm 4,0$	$45,2 \pm 2,3$
ЭПК	ФФ	$0,124 \pm 0,01$	$0,163 \pm 0,02$
	ЛФ	$0,012 \pm 0,002$	$0,012 \pm 0,003$
ТФР- $\beta 1$, пг/мл		$62802,0 \pm 1430,2^*$	$70046,0 \pm 2101,3$
Примечание – * – различие между группами достоверно, $p < 0,05$.			

Через 12 и 24 месяца в подгруппе VB показатели ТФР- $\beta 1$ и ПРЛ оставались достоверно выше таковых в подгруппе VA ($p < 0,05$) (Таблица 9.4). Динамика

уровня ПРЛ в сыворотке крови пациенток в исследуемых группах за период наблюдения продемонстрирована на Рисунке 9.2.

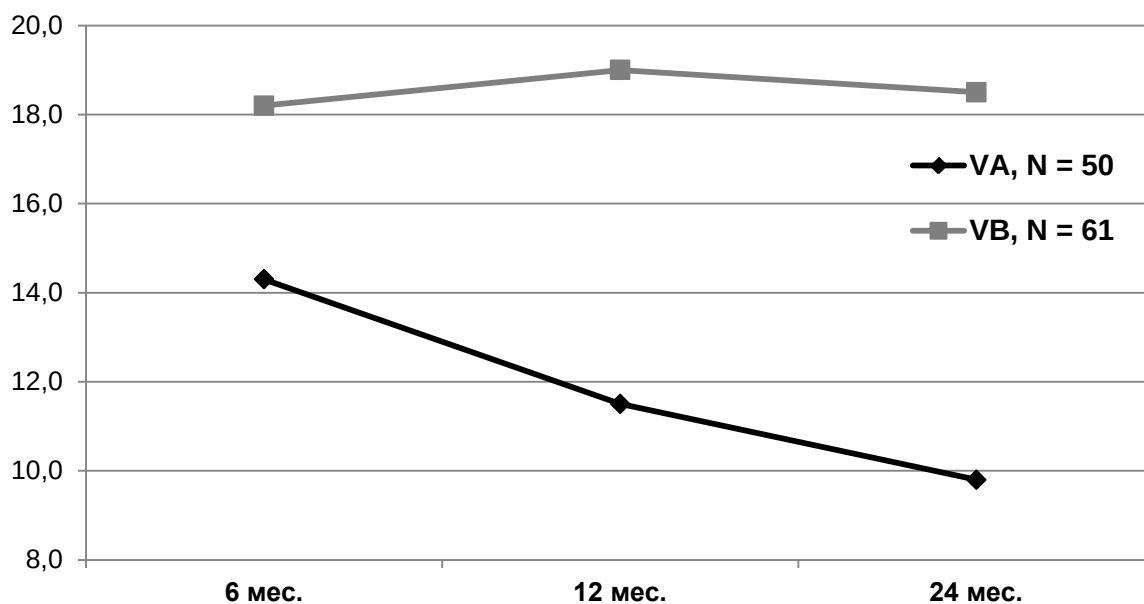


Рисунок 9.2 – Динамика уровня пролактина в сыворотке крови пациенток в исследуемых группах (нг/мл)

В фолликулиновую фазу МЦ через 12 и 24 месяца у женщин в подгруппе VA по сравнению с группой VB показатели Э и ЭПК были достоверно ниже на 76 % и в 2,6 раза, а уровень Пг достоверно выше на 32 % ($p < 0,05$) (Таблица 9.4 и Рисунок 9.3).

Через 12 месяцев в лютеиновую фазу сохранялась тенденция к снижению лишь показателя Э на 23 % ($p < 0,05$), но через 24 месяца в группе VA показатели Э и ЭПК были достоверно ниже аналогичных показателей в группе VB на 30 и 77 % соответственно, а показатель Пг – был выше на 45 % ($p < 0,05$) (Таблица 9.4 и Рисунок 9.3).

Таким образом, сравнительный анализ лабораторных показателей продемонстрировал, что применение предложенного алгоритма профилактики после потери желанной беременности в первом триместре приводит к достоверным изменениям в благоприятную сторону таких маркеров дисгормональных заболеваний, как уровень ТФР- $\beta 1$, ПРЛ, а также яичниковых гормонов и ЭПК как в ФФ, так и в ЛФ фазы МЦ ($p < 0,05$).

Таблица 9.4 – Показатели уровня пролактина, яичниковых гормонов и ТФР-β1 в сыворотке крови женщин исследуемых групп в динамике наблюдения ($M \pm m$)

Группа, N		VA, N = 50		VB, N = 61	
Показатель, ед.изм.		12 месяцев	24 месяца	12 месяцев	24 месяца
Пролактин, нг/мл		$11,5 \pm 0,5^*$	$9,8 \pm 0,6^*$	$19,0 \pm 0,9$	$18,5 \pm 1,6$
Эстрадиол, пг/мл	ФФ	$97,2 \pm 4,0^*$	$99,9 \pm 7,1^*$	$175,8 \pm 3,3$	$176,3 \pm 9,2$
	ЛФ	$102,8 \pm 3,0^*$	$101,1 \pm 2,8^*$	$126,6 \pm 3,4$	$130,8 \pm 3,2$
Прогестерон, нмоль/л	ФФ	$5,5 \pm 0,1^*$	$5,0 \pm 0,1^*$	$3,9 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,1$
	ЛФ	$51,5 \pm 3,6$	$56,7 \pm 3,8^*$	$45,5 \pm 2,4$	$39,1 \pm 1,8$
ЭПК	ФФ	$0,057 \pm 0,003^*$	$0,0667 \pm 0,0067^*$	$0,197 \pm 0,025$	$0,1706 \pm 0,012$
	ЛФ	$0,0109 \pm 0,003$	$0,0065 \pm 0,0004^*$	$0,0098 \pm 0,0005$	$0,0115 \pm 0,0005$
ТФР-β1, пг/мл		$59514,4 \pm 1201,0^*$	$49163,2 \pm 1234,3^*$	$78436,2 \pm 2345,1$	$70581,5 \pm 1107,2$
Примечание – * – различие между группами достоверно, $p < 0,05$.					

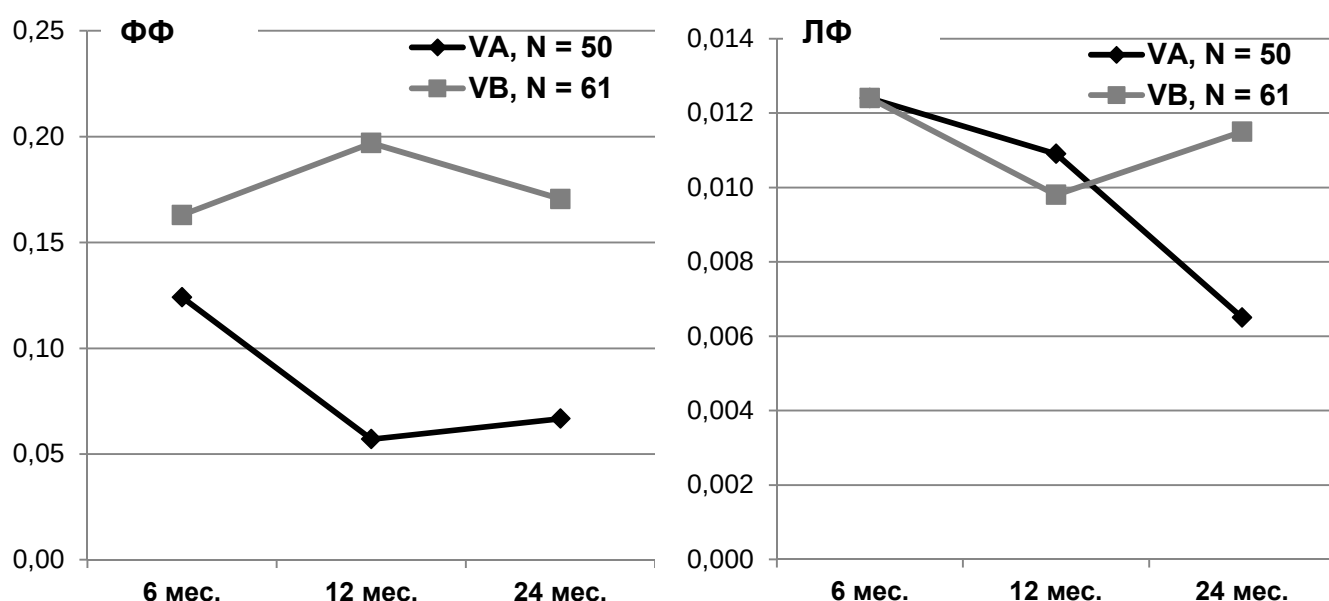


Рисунок 9.3 – Динамика показателя ЭПК у женщин исследуемых групп в фолликулиновую и лютеиновую фазы цикла

В то же время, в подгруппе VB имела отчетливая тенденция к повышению показателей ПРЛ, ТФР-β1, Э и ЭПК, и снижению уровня Пг, причем, эти неблагоприятные изменения прогрессировали в динамике ($p < 0,05$).

Результаты динамической оценки состояния РЗ женщин изучаемых групп через 12 и 24 месяца представлены в Таблице 9.5. Как видно из представленных данных, в группе VA уже через 12 месяцев достоверно ниже доля пациенток с НМЦ (в 2,5 раза), в том числе с АМК (в 4,5 раз), ПМС (в 2,8 раза) и дисменореей (в 3,1 раза) по сравнению с подгруппой VB ($p < 0,05$).

Таблица 9.5 – Гинекологические заболевания пациенток исследуемых групп через 12 и 24 месяца (n, %)

Показатель (n, %)	Группа, N	VA, N = 50		VB, N = 61	
		12 месяцев	24 месяца	12 месяцев	24 месяца
Гинекологические заболевания отсутствуют		23 (46,0 %)*	20 (40,0 %)*	9 (14,8 %)	9 (14,8 %)
Воспалительные заболевания		11 (22,0 %)	13 (26,0 %)	14 (23,0 %)	16 (26,2 %)
Лейомиома матки		3 (6,0 %)	5 (10,0 %)	8 (13,1 %)	11 (18,0 %)
СПКЯ		0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Эндометриоз		2 (4,0 %)	2 (4,0 %)	7 (11,5 %)	8 (13,1 %)
Заболевания шейки матки		6 (12,0 %)	7 (14,0 %)	8 (13,1 %)	8 (13,1 %)
Дисменорея		4 (8,0 %)*	4 (8,0 %)	15 (24,6 %)	12 (19,7 %)
ПМС		5 (10,0 %)*	5 (10,0 %)*	17 (27,9 %)	15 (24,6 %)
АМК		2 (4,0 %)*	3 (6,0 %)*	11 (18,0 %)	12 (19,7 %)
НМЦ		11 (22,0 %)*	13 (26,0 %)*	34 (55,7 %)	35 (57,4 %)
Примечание – * – различие между группами в соответствующие периоды достоверно, p < 0,05.					

Через 2 года в сравниваемых группах наметились некоторые тенденции к увеличению частоты гинекологической патологии по всем вышеперечисленным показателям ($p > 0,05$). Вместе с тем, в группе VA сохранялась более

благоприятная тенденция, что выражалось в 2,7 раза большей долей пациенток без гинекологических заболеваний ($p < 0,05$) (Рисунок 9.4).

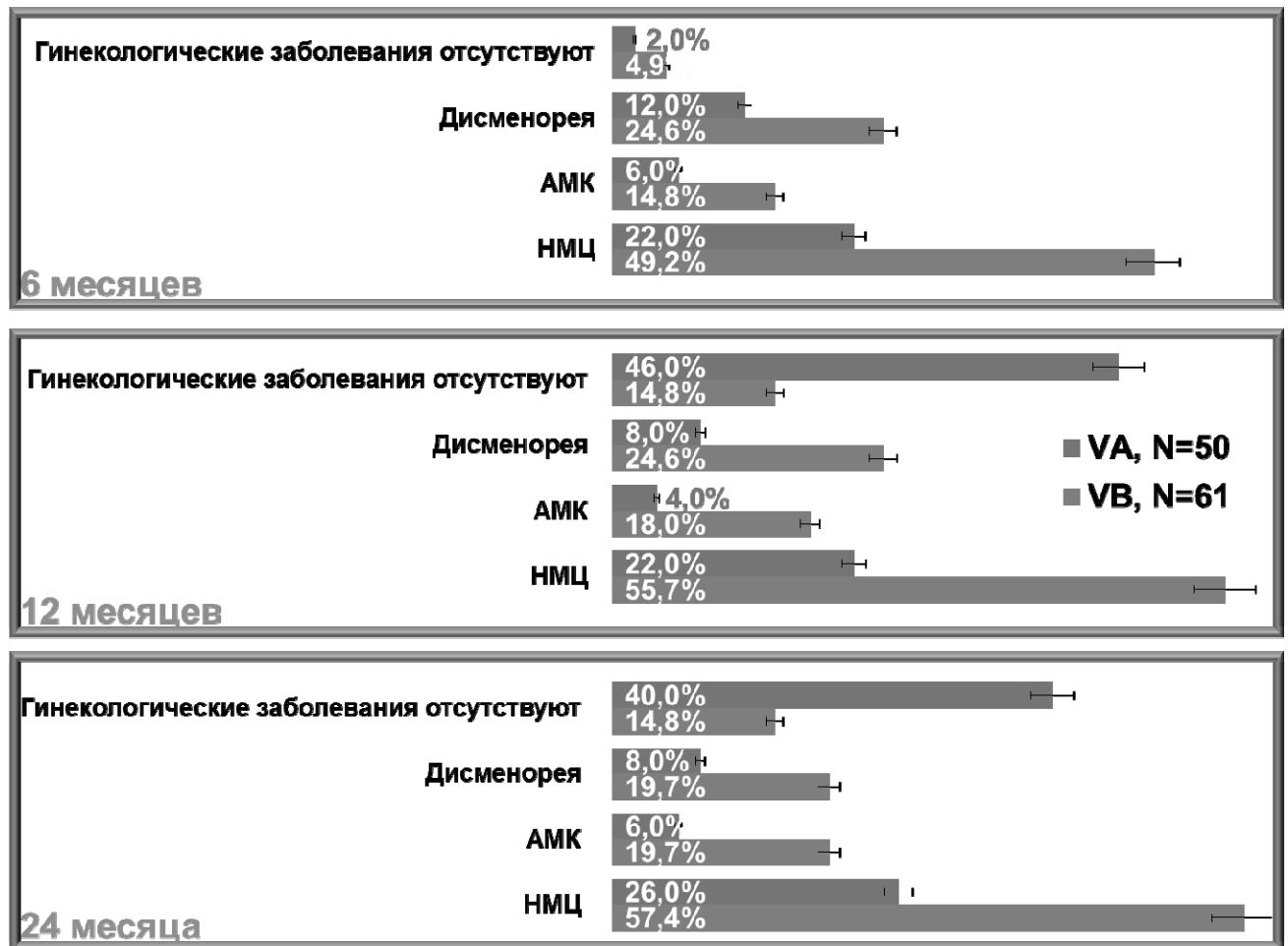


Рисунок 9.4 – Динамика частоты гинекологических заболеваний в исследуемых группах

Проведенное в соответствии с алгоритмом через 2 месяца после потери беременности повторное обследование МЖ позволило выявить признаки ДЗМЖ у 17 пациенток в группе VA (34,0 %) и у 28 (45,9 %) – в группе VB ($p = 0,203$).

При обследовании МЖ через 6 месяцев различие между группами имело достоверный характер: в группе VA ДЗМЖ выявлены у 12 человек (24,0 %), в группе VB в 2,12 раза чаще, что составило 31 (50,8 %) случай ($p = 0,0039$).

Через 12 месяцев разница достигла 2,87 раза, и показатели в сравниваемых группах составили соответственно 10 (20,0 %) и 35 (57,4 %) случаев ($p = 0,00007$), а спустя 2 года количество женщин с ДЗМЖ в группе VA было в 3 раза меньше, чем в

группе VB – соответственно 11 (22,0 %) и 41 (67,2 %) случай ($p < 0,0001$). Результаты динамического изменения состояния МЖ представлены на Рисунке 9.5.

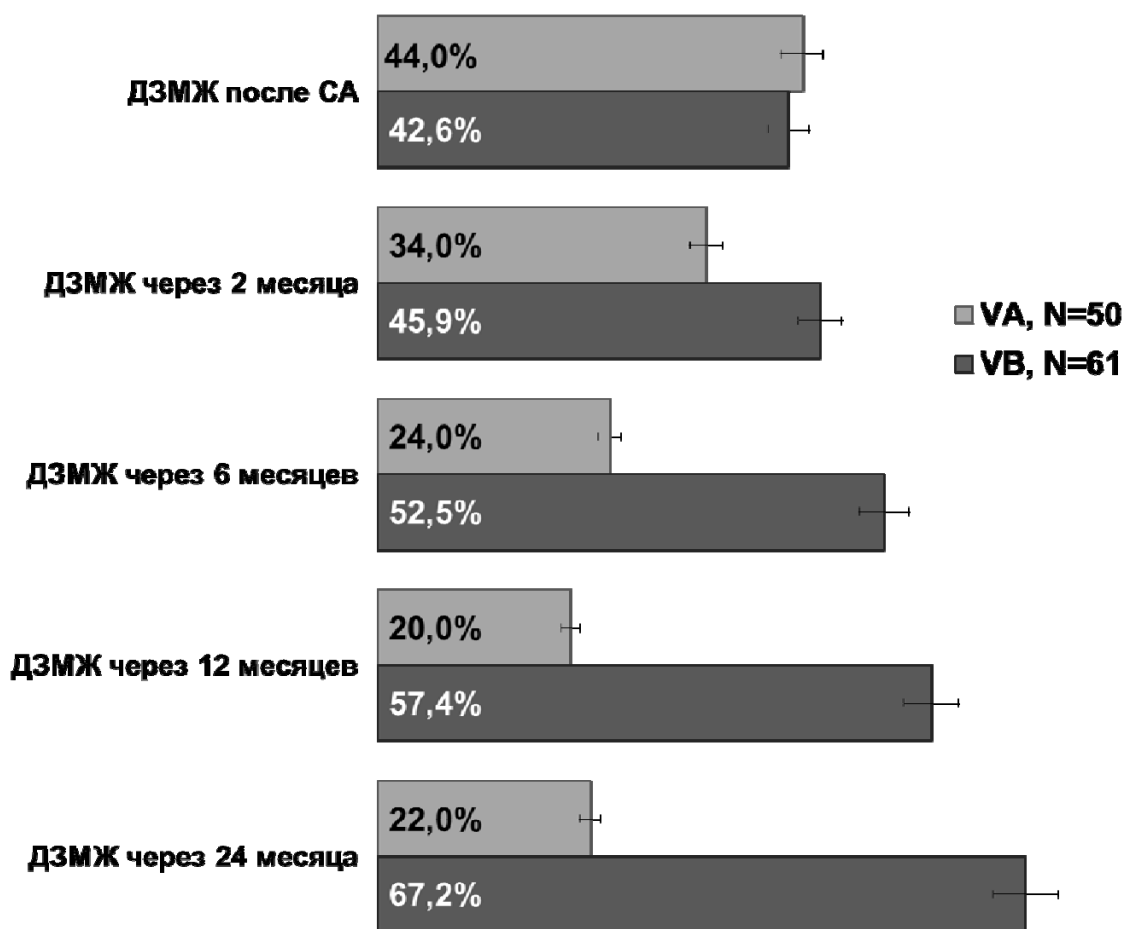


Рисунок 9.5 – Динамика показателя «наличие ДЗМЖ» в исследуемых группах

Таким образом, применение разработанного алгоритма профилактики дисгормональных заболеваний репродуктивной системы после потери желанной беременности в первом триместре при наблюдении в течение 24 месяцев привело к статистически значимому уменьшению частоты развития ДЗМЖ и гинекологических заболеваний (соответственно на 45,2 и на 25,2 %, $p < 0,05$) в сравнении с группой, где данный алгоритм не применялся.

По отдельным нозологическим единицам ГЗ позитивное влияние профилактических мероприятий выражалось в достоверно более низких показателях в группе VA по сравнению с группой VB: НМЦ – в 2,2 раза ($p < 0,05$), в частности АМК – в 3,3 раза ($p < 0,05$), дисменореи – в 2,5 раза ($p < 0,05$),

эндометриоза – в группе VA меньше в 3,3 раза ($p < 0,05$), ПМС – в 2,5 раза ($p < 0,05$).

9.2. Оценка эффективности комплексной системы диагностики, диспансеризации, лечения и профилактики дисгормональных заболеваний у пациенток репродуктивного возраста с дисгормональными заболеваниями молочных желез на фоне нарушений репродуктивного здоровья

Как описано ранее в Главе 2, для оценки эффективности результатов внедрения разработанной системы диспансеризации и медицинской реабилитации пациенток с ДЗМЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья группы пациенток путем случайного распределения были рандомизированы на подгруппы. В подгруппах А каждой группы проводили наблюдение, обследование и лечение в соответствии с разработанными алгоритмами, в подгруппах В – в соответствии с существующими протоколами (Рисунок 2.4).

Как уже говорилось выше, мы использовали показатели яичниковых гормонов и их соотношение в ЛФ как один из маркеров, отражающих гормональный дисбаланс у пациенток исследуемых групп. Напротив, нормализация этих показателей и отсутствие различий с данными группы контроля расценивались нами как благоприятный признак.

Изменения показателей яичниковых гормонов в ЛФ у пациенток подгрупп А и В в динамике применения схемы медикаментозной реабилитации представлена в Таблице 9.6. Как видно из Таблицы 9.6, уже через 6 месяцев отмечена благоприятная тенденция в изменении описываемых гормональных показателей у пациенток в подгруппах А, которые получали лечение по разработанным нами алгоритмам: уровень Э был достоверно ниже в подгруппах IA, IIIA, IVA ($p < 0,05$), а уровень Пг достоверно выше в подгруппах IIIA, IVA ($p < 0,05$).

Таблица 9.6 – Показатели уровня яичниковых гормонов в сыворотке крови женщин исследуемых групп во вторую фазу менструального цикла в динамике наблюдения – через 6 месяцев, год и 2 года ($M \pm m$)

Группа, N	Период	Эстрадиол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л	ЭПК
IA, N = 63	6 мес.	127,0 $\pm$ 7,0*	53,3 $\pm$ 4,0	0,012 $\pm$ 0,007
	12 мес.	122,2 $\pm$ 6,7*	74,2 $\pm$ 5,2*	0,011 $\pm$ 0,005
	24 мес.	113,4 $\pm$ 5,4*	54,7 $\pm$ 4,2*	0,008 $\pm$ 0,002
IB, N = 62	6 мес.	150,1 $\pm$ 8,2	45,2 $\pm$ 2,3	0,016 $\pm$ 0,005
	12 мес.	152,1 $\pm$ 6,2	38,0 $\pm$ 5,5	0,016 $\pm$ 0,008
	24 мес.	144,3 $\pm$ 6,7	40,1 $\pm$ 4,3	0,016 $\pm$ 0,005
IIA, N = 47	6 мес.	130,3 $\pm$ 10,4	55,7 $\pm$ 5,4	0,013 $\pm$ 0,009
	12 мес.	131,4 $\pm$ 9,5	60,1 $\pm$ 5,5*	0,010 $\pm$ 0,007
	24 мес.	130,0 $\pm$ 8,5	57,7 $\pm$ 4,5*	0,009 $\pm$ 0,003
IIB, N = 45	6 мес.	140,2 $\pm$ 11,5	45,1 $\pm$ 3,3	0,015 $\pm$ 0,002
	12 мес.	139,8 $\pm$ 9,9	42,8 $\pm$ 4,3	0,015 $\pm$ 0,009
	24 мес.	137,4 $\pm$ 10,2	42,4 $\pm$ 5,3	0,015 $\pm$ 0,004
IIIA, N = 382	6 мес.	125,3 $\pm$ 7,1*	58,3 $\pm$ 4,0*	0,011 $\pm$ 0,005
	12 мес.	122,1 $\pm$ 6,6*	78,1 $\pm$ 5,9*	0,011 $\pm$ 0,006
	24 мес.	100,8 $\pm$ 5,6*	58,9 $\pm$ 3,9*	0,008 $\pm$ 0,001
IIIB, N = 368	6 мес.	154,1 $\pm$ 7,4	45,5 $\pm$ 4,3	0,017 $\pm$ 0,004
	12 мес.	153,0 $\pm$ 8,0	35,7 $\pm$ 8,3	0,016 $\pm$ 0,007
	24 мес.	151,4 $\pm$ 7,4	37,5 $\pm$ 6,3	0,016 $\pm$ 0,002
IVA, N = 47	6 мес.	135,7 $\pm$ 9,8*	60,1 $\pm$ 3,5*	0,012 $\pm$ 0,001
	12 мес.	130,4 $\pm$ 9,2*	63,3 $\pm$ 5,8*	0,009 $\pm$ 0,003
	24 мес.	103,2 $\pm$ 9,7*	62,4 $\pm$ 5,5*	0,009 $\pm$ 0,001
IVB, N = 42	6 мес.	170,2 $\pm$ 10,1	41,3 $\pm$ 5,1	0,016 $\pm$ 0,008
	12 мес.	169,7 $\pm$ 10,5	32,4 $\pm$ 5,2	0,016 $\pm$ 0,009
	24 мес.	160,1 $\pm$ 10,1	33,8 $\pm$ 4,1	0,016 $\pm$ 0,003
Примечание – * – достоверность различия с подгруппой B, $p < 0,05$.				

Через 12 и 24 месяца тенденции те же, но уровень Пг в ЛФ достоверно выше уже во всех подгруппах А ($p < 0,05$). То есть, обозначенные через 6 месяцев применения разработанных алгоритмов благоприятные тенденции описываемых гормональных показателей функции яичников усилились, и эти изменения были стойкими при наблюдении в динамике.

При определении уровня ПРЛ и ТФР- $\beta 1$ уже через 6 месяцев в подгруппах IIIA, IVA мы констатируем достоверно меньший уровень ТФР- $\beta 1$, а в подгруппах IIA, IVA – достоверно меньший уровень ПРЛ (Таблица 9.7), что расценено как благоприятная тенденция, так как данные лабораторные параметры обозначены нами ранее как неблагоприятные маркеры пролиферативных изменений в МЖ при всех нозологических формах дисплазии.

Конечно же, отмечено весьма существенное снижение показателей ПРЛ в тех подгруппах, где, согласно разработанным алгоритмам, применялись дофаминергические препараты в индивидуальных дозировках, в том числе и у тех пациенток, у которых уровень ПРЛ был в диапазоне 16–30 нг/мл, то есть в пределах или до 15% выше верхней границе нормальных референтных значений.

В отношении ТФР- $\beta 1$ благоприятные различия в подгруппах А пациенток с дисплазией по сравнению с показателями подгрупп В сохраняются через 12 и 24 месяца (Таблица 9.7). В отношении уровня ПРЛ различия через 12 месяцев более выражены в тех же подгруппах IIA, IVA, через 24 месяца – только для подгруппы IIA, что, очевидно, связано с особенностями назначения дофаминергических препаратов.

Динамика в состоянии МЖ пациенток изучаемых групп через 24 месяца продемонстрировала статистически значимое преимущество разработанных алгоритмов при всех нозологических вариантах ДЗМЖ и выглядела следующим образом (Рисунок 9.6).

Количество пациенток с мастодинией в подгруппе IA уменьшилось на 61,9 %, то есть у 39 пациенток из 63 зарегистрировано выздоровление ($p < 0,05$). Улучшение имело место у 12 человек (19,1 %). В подгруппе IB выздоровление

зарегистрировано у 19 (30,6 %), улучшение у 10 (16,13 %). По показателю выздоровления различие между подгруппами А и В достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 9.7 – Показатели уровня пролактина и ТФР-β1 в сыворотке крови женщин исследуемых групп в динамике наблюдения – через 6 месяцев, год и 2 года ($M \pm m$)

Группа, N	Период	ТФР-β1, пг/мл	Пролактин, нг/мл
IA, N = 63	6 мес.	–	$14,3 \pm 1,8$
	12 мес.	–	$12,8 \pm 2,2$
	24 мес.	–	$17,1 \pm 3,4$
IB, N = 62	6 мес.	–	$22,2 \pm 3,4$
	12 мес.	–	$23,6 \pm 7,1$
	24 мес.	–	$26,0 \pm 9,1$
IIA, N = 47	6 мес.	–	$6,8 \pm 1,5^*$
	12 мес.	–	$5,3 \pm 1,7^*$
	24 мес.	–	$15,3 \pm 1,5^*$
IIB, N = 45	6 мес.	–	$25,3 \pm 5,7$
	12 мес.	–	$27,2 \pm 7,5$
	24 мес.	–	$33,1 \pm 6,8$
IIIA, N = 382	6 мес.	$60433,5 \pm 443,0^*$	$12,6 \pm 6,8$
	12 мес.	$54332,5 \pm 534,2^*$	$13,9 \pm 8,6$
	24 мес.	$42513,8 \pm 622,7^*$	$16,2 \pm 5,5$
IIIB, N = 368	6 мес.	$68802,2 \pm 871,5$	$20,1 \pm 4,4$
	12 мес.	$68704,4 \pm 1082,0$	$24,2 \pm 5,4$
	24 мес.	$68231,5 \pm 1112,5$	$22,1 \pm 6,3$
IVA, N = 47	6 мес.	$70121,7 \pm 312,8^*$	$8,9 \pm 3,7^*$
	12 мес.	$69023,5 \pm 821,4^*$	$10,1 \pm 5,7^*$
	24 мес.	$60864,1 \pm 763,2^*$	$18,4 \pm 2,2$
IVB, N = 42	6 мес.	$75102,4 \pm 732,7$	$24,5 \pm 4,4$
	12 мес.	$78222,7 \pm 723,5$	$27,7 \pm 4,0$
	24 мес.	$80507,4 \pm 602,4$	$24,2 \pm 4,9$
Примечание – * – достоверность различия с подгруппой В, $p < 0,05$.			

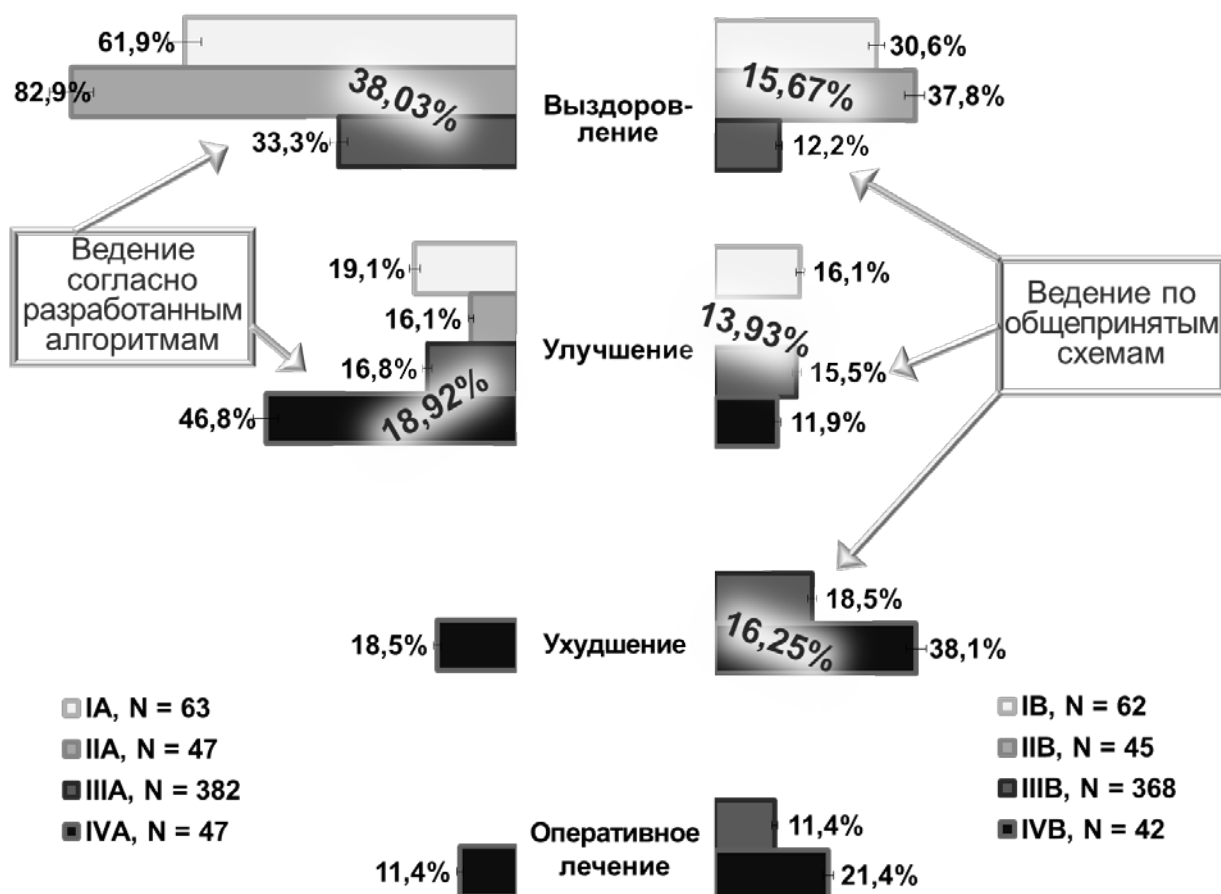


Рисунок 9.6 – Динамика в состоянии МЖ через 24 месяца у пациенток сравниваемых групп (%)

В подгруппе ПА клинически выздоровление зарегистрировано у 39 пациенток (82,98 %), улучшение у 4 (8,51 %). В подгруппе ПВ соответственно выздоровление у 17 (37,78 %, $p < 0,05$), случаи улучшения не зарегистрированы ($p < 0,05$). По показателю выздоровления различие между подгруппами А и В достоверно ($p < 0,05$).

В подгруппе ША выздоровление зарегистрировано у 127 пациенток (33,25 %), в подгруппе ШВ у 45 (12,23 %), различие достоверно ($p < 0,05$). Положительная динамика имела место у 64 (16,75 %) пациенток в подгруппе ША и у 57 (15,49 %) в подгруппе ШВ. Следует отметить, что в подгруппе ШВ в 68 случаях (18,48 %) в состоянии МЖ зарегистрирована отрицательная динамика, в том числе переход в узловую и пролиферативную форму 64 (17,39 %), в том числе оперативное лечение проведено 42 пациенткам (11,41 %). Поскольку в подгруппе

ПИА случаев ухудшения не было, по всем этим трем параметрам (ухудшение, переход в узловую форму, оперативное лечение) различие между подгруппами А и В достоверно ($p < 0,05$).

В IV группе разработанные алгоритмы также продемонстрировали свою эффективность, хотя случаев выздоровления у данной категории пациенток за период наблюдения мы не имели. Через 24 месяца в подгруппе IVA из 47 пациенток улучшение имело место у 22 (46,81 %), ухудшение у 7 (14,89 %), оперативное лечение у 5 (10,64 %). В подгруппе IVB из 42 случаев улучшение зарегистрировано у 5 (11,9 %, $p < 0,05$), ухудшение у 16 (38,1 %, $p < 0,05$), в том числе оперативное лечение у 9 (21,43 %, $p < 0,05$). По показателям «улучшение» и «ухудшение» различия между подгруппами А и В достоверны ($p < 0,05$).

Суммарно у всех пациенток с ДЗМЖ подгрупп А из 539 выздоровление зарегистрировано у 205 женщин (38,03 %), улучшение состояния МЖ у 102 (18,92 %), ухудшение – у 7 (1,3 %). У всех пациенток подгрупп В суммарно из 517 выздоровление имело место у 81 пациентки (15,67 %, $p < 0,05$), улучшение у 72 (13,93 %), ухудшение у 84 (16,25 %, $p < 0,05$). Графически изложенные данные представлены Рисунке 9.7.

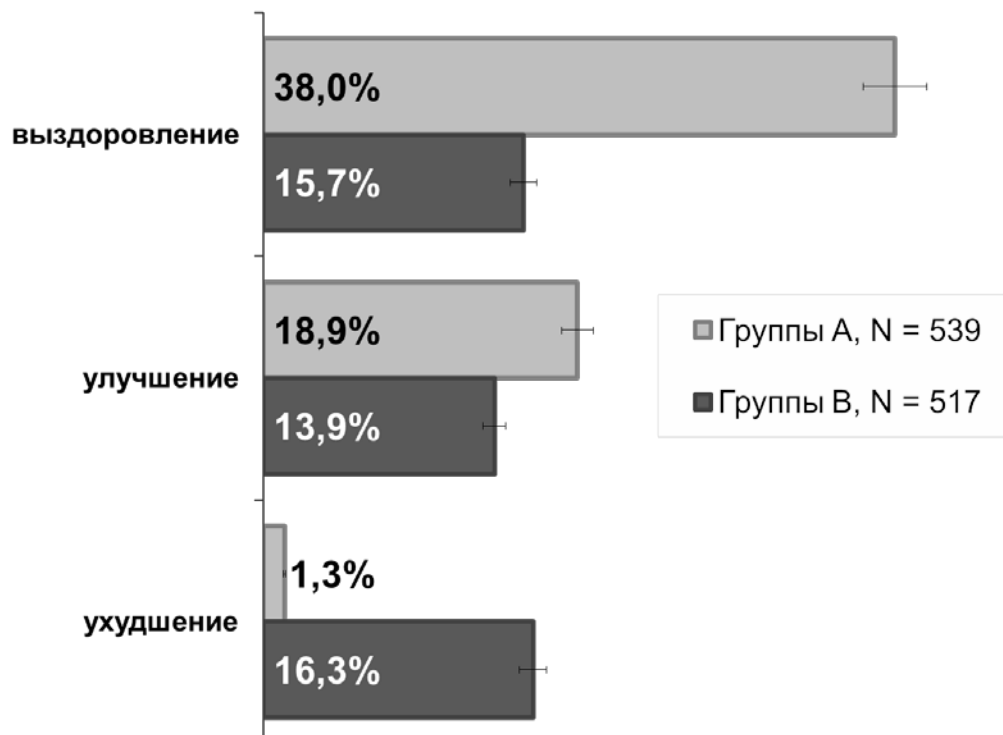


Рисунок 9.7 – Динамика в состоянии МЖ у пациенток сравниваемых групп (%)

Таким образом, применение разработанной схемы диспансеризации, лечения и профилактики, основанной на индивидуальном дифференцированном подходе с учетом нозологического варианта ДЗМЖ и ряда лабораторных маркеров, привело к улучшению эффективности лечения ДЗМЖ в отношении показателя «выздоровление» в 2,4 раза ($p < 0,05$), что позволило добиться статистически значимого уменьшения заболеваемости ДЗМЖ на 38,03 % при наблюдении в течение 24 месяцев.

Эффективность разработанных алгоритмов в отношении ГЗ при различных нозологических вариантах ДЗМЖ продемонстрирована в Таблице 9.8. Как видно из таблицы, исходно в подгруппах пациенток с ДЗМЖ имелись статистически значимые различия в сравнении с контролем практически по всем гинекологическим заболеваниям ($p < 0,05$), кроме данных относительно лейомиомы матки и эндометриоза для подгрупп II и IV.

Через 24 месяца в подгруппах А уже отсутствуют достоверные различия с контролем в отношении НМЦ и дисменореи для пациенток с мастодинией, галактореей и кистозной формой дисплазии ($p > 0,05$).

Между подгруппами А и В статистически достоверных различий по ГЗ исходно не было ($p > 0,05$), то есть, группы сравнимы. Через 24 месяца в подгруппах IA, IIА, IIIА достоверно меньше доля женщин с НМЦ, чем в подгруппах В ($p < 0,05$). В отношении гиперплазии и полипов эндометрия статистически значимое уменьшение в сравнении с подгруппой IIВ достигнуто для подгруппы IIIА ($p < 0,05$). При всех нозологических вариантах ДЗМЖ через 24 месяца достоверно меньше доля пациенток с ГЗ в подгруппах А в сравнении с подгруппами В ($p < 0,05$).

При анализе динамических изменений внутри подгрупп установлено, что в подгруппе IVВ через 24 месяца достоверно увеличилась доля пациенток, имеющих ГЗ ($p < 0,05$). В отношении всех остальных данных достоверных изменений в подгруппах В нет ($p > 0,05$).

Заболевания	Период	I, N = 126		II, N = 92		III, N = 750		IV, N = 89		Контроль N = 147
		IA, N = 63	IB, N = 62	IIA, N = 47	IIB, N = 45	IIIA, N = 382	IIIB, N = 368	IIVA, N = 47	IIVB, N = 42	
Воспалительные заболевания матки и придатков	исходно	13 (20,65 %)*	12 (19,36 %)*	14 (29,79 %)*	14 (31,11 %)*	91 (23,82 %)*	85 (23,10 %)*	18 (38,30 %)*	12 (28,57 %)*	0 (0,00 %)
	24 мес.	12 (19,05 %)*	12 (19,36 %)*	12 (25,53 %)*	14 (31,11 %)*	84 (21,99 %)*	85 (23,10 %)*	15 (31,92 %)*	13 (30,95 %)*	
НМЦ	исходно	23 (36,51 %)*	20 (32,26 %)*	16 (34,04 %)*	13 (28,89 %)*	150 (39,27 %)*	140 (38,04 %)*	17 (36,17 %)*	16 (38,10 %)*	14 (9,52 %)
	24 мес.	9 (14,29 %)**	19 (30,65 %)*	7 (14,89 %)**	15 (33,33 %)*	72 (18,85 %)**	112 (30,43 %)*	7 (14,89 %)	13 (30,95 %)*	
Дисменорея	исходно	18 (28,57 %)*	15 (24,19 %)*	11 (23,40 %)*	10 (22,22 %)*	119 (31,15 %)*	109 (29,62 %)*	15 (31,92 %)*	14 (33,33 %)*	9 (6,12 %)
	24 мес.	10 (15,87 %)	15 (24,19 %)*	7 (14,89 %)	9 (20,00 %)*	78 (20,42 %)*	92 (25,00 %)*	7 (14,89 %)	11 (26,19 %)*	
Лейомиома матки	исходно	4 (6,35 %)*	5 (8,07 %)*	3 (6,38 %)	5 (11,11 %)*	38 (9,95 %)*	40 (10,87 %)*	5 (10,64 %)*	6 (14,29 %)*	0 (0,00 %)
	24 мес.	4 (6,35 %)*	8 (12,90 %)*	4 (8,51 %)*	6 (13,33 %)*	39 (10,21 %)*	45 (12,23 %)*	5 (10,64 %)*	8 (19,05 %)*	
Эндометриоз	исходно	4 (6,35 %)*	8 (12,90 %)*	1 (2,13 %)	3 (6,67 %)	36 (9,42 %)*	39 (10,60 %)*	2 (4,26 %)	4 (9,52 %)*	0 (0,00 %)
	24 мес.	4 (6,35 %)*	8 (12,90 %)*	1 (2,13 %)	4 (8,89 %)*	30 (7,85 %)*	39 (10,60 %)*	2 (4,26 %)	5 (11,90 %)*	
ГЭ + полипы	исходно	4 (6,35 %)*	5 (8,07 %)*	4 (8,51 %)*	2 (4,44 %)	36 (9,42 %)*	31 (8,42 %)*	4 (8,51 %)*	6 (14,29 %)*	0 (0,00 %)
	24 мес.	1 (1,59 %)	4 (6,45 %)*	1 (2,13 %)	3 (6,67 %)	13 (3,40 %)**	25 (6,79 %)*	2 (4,26 %)	4 (9,52 %)*	
Пациентки с ГЗ все	исходно	43 (68,25 %)*	41 (66,13 %)*	32 (68,09 %)*	34 (75,56 %)*	286 (74,87 %)*	279 (75,82 %)*	37 (78,72 %)*	32 (76,19 %)*	23 (15,65 %)
	24 мес.	25 (39,68 %)**	50 (80,65 %)*	17 (36,17 %)**	35 (77,78 %)*	204 (53,40 %)**	248 (64,92 %)*	29 (61,70 %)**	40 (95,24 %)*	

Примечания 1. * – достоверность различия с контрольной группой, $p < 0,05$;
2. ** - достоверность различия с подгруппой В, $p < 0,05$.

Во всех подгруппах А зарегистрировано статистически значимое уменьшение НМЦ ($p < 0,05$), а для подгруппы IIIA также и дисменореи ($p < 0,05$).

В подгруппах IA, IIА, IIIА через 24 месяца зарегистрировано статистически значимое уменьшение доли пациенток с ГЗ ($p < 0,05$). Для подгруппы IVA статистически значимого уменьшения данного показателя нет, однако, за счет увеличения такового в подгруппе IVB, достоверно различие подгрупп А и В ($p < 0,05$).

В Таблице 9.9, а также графически на диаграмме (Рисунок 9.8) продемонстрирована эффективность разработанных алгоритмов в отношении ГЗ суммарно для всех пациенток с ДЗМЖ.

Как видно из представленных данных, доля пациенток с ГЗ уменьшилась в подгруппе IA в 1,5 раза, или на 23,19 % ($p < 0,05$), в подгруппе В статистически значимых изменений нет ($p > 0,05$). Различие по данному показателю между подгруппами А и В статистически достоверно ($p < 0,05$).

Общее число зарегистрированных ГЗ через 24 месяца достоверно уменьшилось (на 28,79 %, $p < 0,05$) и его значение достигло 426 у пациенток подгрупп А, тогда как в подгруппах В снижение не было столь несущественным (на 8,96 %, $p > 0,05$) и показатель составил 559.

Что касается гинекологической патологии по отдельным нозологическим единицам, позитивное влияние лечебно-профилактических мероприятий по разработанным нами алгоритмам привело к следующим статистически значимым изменениям.

Так, частота нарушений менструального цикла в подгруппах А уменьшилась в 2,2 раза ($p < 0,05$), при этом в подгруппах В – в 1,3 раза ($p < 0,05$); частота дисменореи в подгруппах А уменьшилась в 1,6 раза ($p < 0,05$), в подгруппах В – показатель не претерпел существенно значимых изменений ($p > 0,05$); частота гиперпластических процессов и полипов эндометрия снизилась в 2,8 раза ($p < 0,05$) против 1,2, или 18,2 % в подгруппах В ($p > 0,05$).

Различие между подгруппами А и В через 24 месяца достоверно для показателей частоты нарушений менструального цикла, дисменореи, эндометриоза, гиперплазии и полипов эндометрия.

Таблица 9.9 – Динамика частоты основных гинекологических заболеваний у пациенток с ДЗМЖ при различных подходах к диспансеризации, медицинской реабилитации и комплексной профилактике через 24 месяца (n, %)

Заболевания	Период	ДЗМЖ А, N = 539	ДЗМЖ В, N = 517	Контроль, N = 147
Воспалительные заболевания матки и придатков	исходные данные	136 (25,23 %)*	123 (23,79 %)	0 (0,00 %)
	через 24 месяца	123 (22,82 %)*	124 (23,99 %)*	
НМЦ	исходные данные	206 (38,22 %)*	189 (36,56 %)*	14 (9,52 %)
	через 24 месяца	95 (17,63 %)**	149 (28,82 %)*	
Дисменорея	исходные данные	163 (30,24 %)*	148 (28,63%)*	9 (6,12 %)
	через 24 месяца	102 (18,92 %)**	127 (24,57 %)*	
Лейомиома матки	исходные данные	50 (9,28 %)*	56 (10,83 %)*	0 (0,00 %)
	через 24 месяца	52 (9,65 %)*	67 (12,96 %)*	
Эндометриоз	исходные данные	43 (7,98 %)*	54 (10,45 %)*	0 (0,00 %)
	через 24 месяца	37 (6,86 %)**	56 (10,83 %)*	
ГЭ + полипы	исходные данные	48 (8,91 %)*	44 (8,51 %)*	0 (0,00 %)
	через 24 месяца	17 (3,15 %)**	36 (6,96 %)*	
Все пациентки с ГЗ	исходные данные	398 (73,84 %)*	386 (74,66 %)*	23 (15,65 %)
	через 24 месяца	275 (50,65 %)**	373 (72,15 %)*	
Примечания – * – достоверность различия с контрольной группой, $p < 0,05$; ** - достоверность различия с подгруппой В, $p < 0,05$				

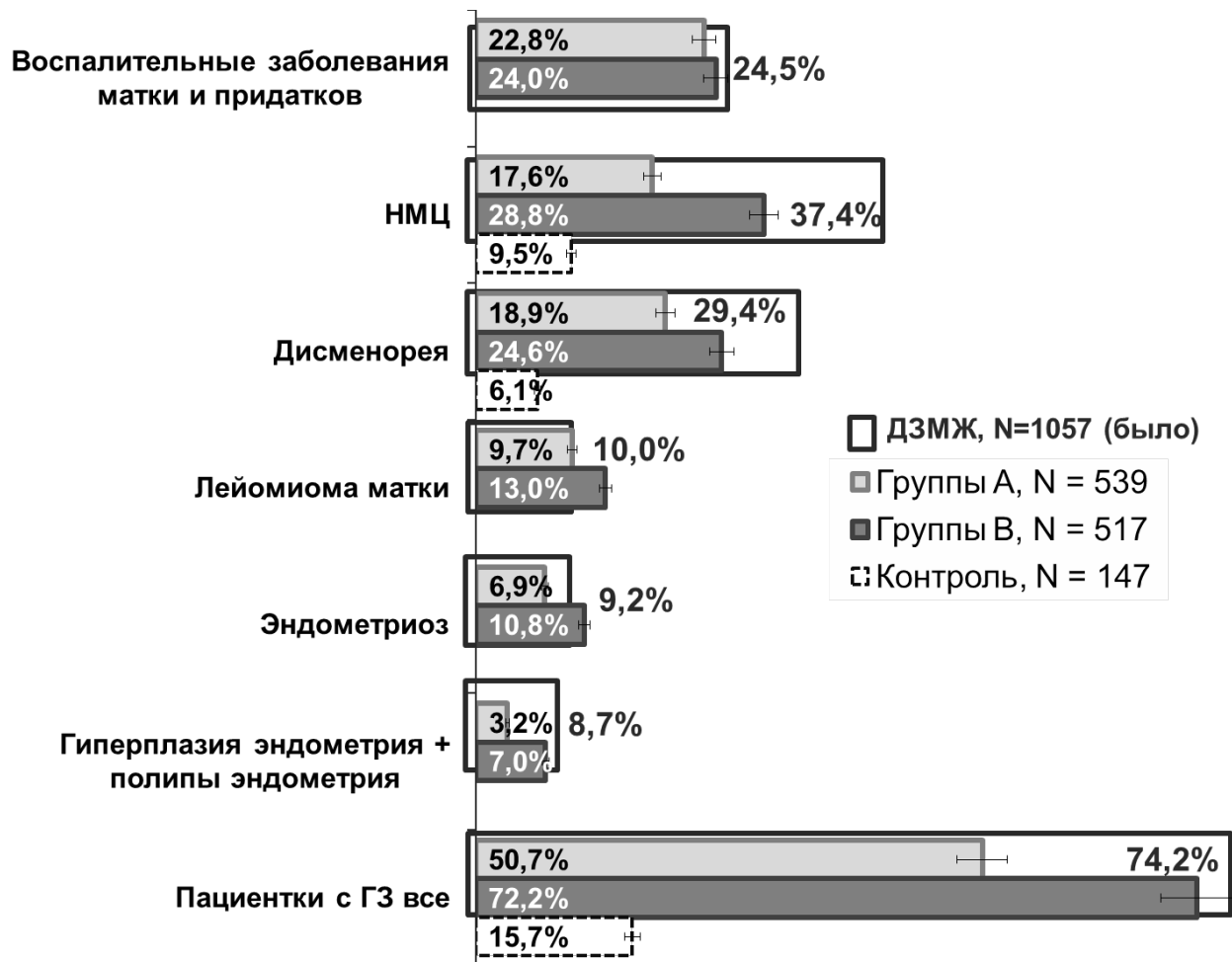


Рисунок 9.8 – Динамика частоты основных гинекологических заболеваний у пациенток с ДЗМЖ через 24 месяца (%)

Таким образом, на основании анализа динамических показателей пациенток с различными нозологическими вариантами ДЗМЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья, получавшими лечение согласно разработанным алгоритмам, и групп сравнения, доказано, что применение разработанной системы диспансеризации, медицинской реабилитации и комплексной профилактики пациенток с ДЗМЖ при наблюдении в течение 24 месяцев позволяет:

- добиться статистически значимого уменьшения заболеваемости ДЗМЖ на 38,03 % ($p < 0,05$);
- в 12,5 раза уменьшить частоту случаев ухудшения состояния МЖ, в том числе переход в узловую и пролиферативную формы, и оперативное лечение на 17,39 % ($p < 0,05$);

– статистически значимо (на 28,79 %, $p < 0,05$) снизить частоту ГЗ и (на 23,19 %, $p < 0,05$) долю пациенток с ДЗМЖ, имеющих ГЗ, а по отдельным нозологическим единицам, таким, как НМЦ, дисменорея, гиперплазия и полипы эндометрия – в 1,6–2,8 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, применение разработанной системы мероприятий позволяет не только снизить заболеваемость ДЗМЖ, но и гинекологическую заболеваемость у данной категории пациенток.

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 являются чрезвычайно распространенными. Так, в среднем каждая 5–7-я беременность заканчивается выкидышем [3; 239–243]. Приоритетным направлением в решении данной проблемы является профилактическая направленность.

Подавляющее большинство нарушений РЗ неблагоприятно сказывается на состоянии МЖ, которые являются частью репродуктивной системы женщины и, являясь органом-мишенью для половых гормонов, находятся под непосредственным влиянием процессов, происходящих в женском организме: МЦ, беременность, лактация, инволюция. Среди гинекологических пациенток частота заболеваний МЖ выше в несколько раз, и достигает в определенных группах 98 %.

На фоне доброкачественных дисгормональных заболеваний МЖ в несколько раз повышается риск злокачественной трансформации [5–7; 9; 11]. В послеродовом периоде наличие ДЗМЖ приводит к определенным затруднениям при грудном вскармливании, сокращает его продолжительность. Узловые формы ДЗМЖ являются наиболее неблагоприятными в прогностическом плане и требуют оперативного лечения [11–14].

С другой стороны, клинические проявления ДЗМЖ могут быть ранними проявлениями гормонального дисбаланса в женском организме, и зачастую основной причиной обращения пациентки [9; 15; 21].

Большинство публикаций посвящено скрининговым программам и диагностике заболеваний МЖ, отдельные публикации – состоянию МЖ при тех или иных гинекологических заболеваниях: миоме матки, эндометриозе, бесплодии [19; 22–28; 33]. Опубликованы единичные исследования, в которых на основании комплексного подхода изучалась значимость различных

гинекологических заболеваний как факторов риска развития ДЗМЖ [7; 19; 20; 21; 25; 34].

Рекомендации по профилактике заболеваний МЖ имеются лишь в отдельных публикациях, носят разрозненный характер, сводятся в основном к необходимости проводить обследование МЖ у гинекологических пациенток.

Несмотря на то, что большинство публикаций признают наличие патогенетической взаимосвязи нарушений РЗ и ДЗМЖ, общие патогенетические механизмы данных нарушений изучены недостаточно, до сегодняшнего дня являются предметом дискуссии. Лишь в отдельных работах, в основном касающихся изучения миомы матки, кист яичников, эндометриоза рассматриваются клиничко-морфологические особенности состояния МЖ как проявления гормонального дисбаланса [23; 24; 30].

Отсутствуют четкие алгоритмы и критерии для применения лечебных и профилактических мер в отношении сохранения здоровья МЖ при тех или иных нарушениях репродуктивного здоровья. Протоколы и рекомендации дифференцированной тактики ведения пациенток с нарушениями РЗ с учетом состояния МЖ практически отсутствуют.

Отсутствие системы диспансеризации и единых взглядов на тактику ведения женщин с неопухолевыми поражениями МЖ на фоне нарушений РЗ, недооценка важности обследования МЖ, анамнестических данных приводят к снижению качества и эффективности лечения.

Нарушения РЗ, в свою очередь, способствуют дальнейшему развитию патологических изменений в МЖ. Таким образом формируется патологический «замкнутый круг».

Исходя из всего вышеизложенного, целью нашей работы стало 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.

Нами выполнен масштабный детальный всесторонний ретро- и проспективный анализ с применением различных математических методик историй болезни и амбулаторных карт женщин репродуктивного возраста с неопухолевыми заболеваниями МЖ, задачей которого было изучение распространенности и структуры ДЗМЖ, структуры нарушений репродуктивного здоровья у данной категории пациенток, изучение факторов риска развития ДЗМЖ и выделение наиболее значимых.

Согласно полученным результатам нашего исследования, ДЗМЖ являются чрезвычайно распространенными: среди гинекологических пациенток ДРЦОМД частота выявления ДЗМЖ составила 72,3 %, при проведении профилактического обследования – 20,8 % ($p < 0,05$). ДЗМЖ составили также наибольший удельный вес среди всех заболеваний МЖ у женщин репродуктивного возраста – 62,0 %. В структуре ДЗМЖ наибольшую долю заняла диффузная дисплазия – 74,39 %.

От 35 % до 42 % пациенток с ДЗМЖ не имели каких-либо жалоб. В связи с этим, мы считаем, что обследование МЖ и выявление заболеваний МЖ должно проводиться при активном скрининге.

Ретроспективный анализ особенностей жалоб женщин репродуктивного возраста с ДЗМЖ, продолжительности заболевания, семейного, соматического, лактационного, гинекологического анамнеза продемонстрировал наличие тесной взаимосвязи между состоянием МЖ и репродуктивным здоровьем и анамнезом. Такая взаимосвязь может быть различной силы, является многоплановой и неоднозначной. Проведенный нами анализ показал, что разнообразные нарушения РЗ являются факторами, приводящими к развитию таких ДЗМЖ, как мастодиния, галакторея и дисплазия МЖ, в том числе кистозно-пролиферативная форма.

Впервые продемонстрирована и доказана решающая роль двух факторов: кратковременного (менее 6-ти месяцев) грудного вскармливания, и потери желанной беременности в первом триместре как ведущих факторов риска развития в последующем ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста. Среди

пациенток с ДЗМЖ в анамнезе в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе, имели место репродуктивные потери ($p < 0,05$).

Впервые данный анализ был проведен отдельно для различных клинико-морфологических форм ДЗМЖ, что позволило выявить существование определенных отличий в факторах риска развития мастодинии, галактореи и дисплазии МЖ. Нарушения лактации и наличие в анамнезе репродуктивных потерь, в первую очередь в первом триместре, были общими для всех нозологических форм ДЗМЖ.

В то же время, для ДМЖ более существенное в сравнении с другими формами ДЗМЖ значение имели наличие сопутствующих заболеваний ЩЖ, аутоиммунных и аллергических заболеваний, аборт в анамнезе, гинекологические заболевания, в частности, воспалительные и гиперпролиферативные, а также наличие нескольких гинекологических заболеваний у одной пациентки одновременно. Кроме того, общим для дисплазии МЖ и мастодинии фактором оказались нерегулярные менструации, общим фактором для дисплазии МЖ и галактореи было раннее менархе (до 12 лет).

На основании различий в факторах, приводящих к развитию разных нозологических форм ДЗМЖ, мы считаем, что патологическое влияние на состояние МЖ таких факторов, как воспалительные и гиперпролиферативные гинекологические заболевания, аборт в анамнезе, наличие заболеваний ЩЖ, аутоиммунных и аллергических заболеваний, является более глубоким и быстрым, что приводит к развитию не только функциональных, но и структурных и морфологических изменений в виде дисплазии МЖ. В то время как такие факторы, как отсутствие постоянных брачных и половых отношений, наличие злокачественных новообразований в семейном анамнезе, гормональные нарушения функционального характера – причины и последствия длительного стресса, со временем приводящего к более стойким гормональным нарушениям и, как следствие – к развитию ДЗМЖ и нарушений репродуктивного здоровья.

В проспективном исследовании нами впервые был выполнен сравнительный анализ значимости факторов риска методом логистической

регрессии для всех нозологических форм ДЗМЖ и всех возрастных групп. Негативное влияние установлено для 37-и факторов, защитное – для 3-х: длительное (более 12 месяцев) грудное вскармливание, более поздний возраст менархе, установление регулярного менструального цикла в течение года. Выявлено, что наибольшее негативное значение в развитии всех форм ДЗМЖ во всех возрастных подгруппах имели нарушения лактации, короткая продолжительность лактации, сопутствующие гинекологические заболевания, наличие репродуктивных потерь в анамнезе, особенно до первых родов, патологические изменения ЦЖ.

В проспективной части исследования также выявлены различия по факторам риска различных клинико-морфологических форм ДЗМЖ. На развитие дисплазии МЖ доказано негативное влияние наибольшего количества факторов, прежде всего это РП, кратковременная лактация, нарушения лактации и режима ГВ, бесплодие, заболевания ЩЖ, ГЗ и курение. Для мастодинии и галактореи наиболее характерным является влияние РП, кратковременной лактации, лечения бесплодия с использованием методов ВРТ и курения. Кроме того, для галактореи также доказано негативное влияние ГПРЛ и заболеваний ЩЖ. Для кистозной формы имеют значение все вышеперечисленные факторы, но влияние РП и патологии ЩЖ проявляется уже в раннем репродуктивном возрасте, а влияние ГЗ более выраженное.

Проведенный нами дополнительный анализ возрастных особенностей факторов негативного влияния обнаружил, что для раннего репродуктивного периода свойственно наибольшее влияние репродуктивных потерь, ВЗОМТ, нарушений режима грудного вскармливания, курения, кратковременной лактации, гиперпролактинемии.

Для активного репродуктивного возраста наибольшее негативное влияние отмечено также для репродуктивных потерь и кратковременной лактации, бесплодия, заболеваний ЩЖ, искусственного прерывания беременности и курения.

Следует сказать, что мы не выявили существенных различий в факторах риска между возрастными подгруппами раннего и активного репродуктивного возраста: наиболее значимые факторы риска (репродуктивные потери, нарушения длительности и режима грудного вскармливания, курение) совпадают. Для женщин активного репродуктивного возраста дополнительно доказано достоверно значимое влияние для бесплодия и заболеваний ЩЖ.

Особенностью результатов регрессионного анализа для женщин с ДЗМЖ позднего репродуктивного возраста является более значимое по сравнению с предыдущими возрастными группами влияние ряда гинекологических заболеваний и искусственного аборта в анамнезе, хотя негативное влияние тех же факторов, которые имеют значение для более молодых женщин, также свойственно.

Анализ возрастных особенностей в группах позволил нам сделать следующие выводы в отношении патогенеза развития ДЗМЖ на фоне нарушений репродуктивного здоровья и хронологии появления клинических проявлений гормональных нарушений, реализующихся в виде симптомов как со стороны МЖ, так и со стороны органов малого таза, в том числе НМЦ:

1) так как матка, яичники и МЖ являются органами-мишенями одних и тех же системных влияний, например, гормональных, развитие ряда гинекологических заболеваний и ДЗМЖ имеет общий патогенез, а клиническая манифестация может быть чрезвычайно разнообразной, широко варьировать от индивидуума к индивидууму, и зачастую МЖ являются первым органом, «заявляющим» в виде клинической симптоматики о наличии таких нарушений, причем еще тогда, когда они носят функциональный характер. С годами же данные нарушения усугубляются, изменения становятся более глубокими и уже проявляются на морфологическом уровне как в МЖ, так и в матке и яичниках.

2) Потеря желанной беременности, как и искусственный аборт, имеет негативное влияние на состояние здоровья женщины, которое может проявляться не только в виде непосредственных осложнений, но и в виде дисгормональных

нарушений как в не очень отдаленный период (в течение первых месяцев или лет после прерывания беременности), но и спустя многие годы.

Анализ хронологических характеристик и динамической оценки состояния МЖ по данным медицинской документации позволил сделать следующий вывод: мастодиния, галакторея, дисплазия МЖ и кистозная форма мастопатии с пролиферацией эпителия, являясь разными клиническими формами ДЗМЖ, имеют общие патогенетические механизмы. Мастодиния и галакторея, которые вначале проявляются как изолированные симптомы, по сути, являются более ранними и/или легкими, функциональными, проявлениями гормональных нарушений в организме женщины. Со временем, без лечения, в большинстве случаев происходит дальнейшее развитие патоморфологических изменений в тканях МЖ, что проявляется уже развернутой клинической картиной ДМЖ.

Данное исследование подтвердило существенную роль патологических изменений ЩЖ в развитии ДЗМЖ, доказана и обоснована необходимость проведения обследования состояния и функции ЩЖ в качестве скрининга для этой категории пациенток. В группах пациенток с ДЗМЖ после проведения целенаправленного скрининга доля патологии ЩЖ оказалась чрезвычайно высокой – 72,00 %, что существенно превосходит (в 5 раз) показатель контрольной группы ($p < 0,001$). Проведение углубленного обследования у пациенток с ДЗМЖ увеличило данный показатель в 3,8 раза по сравнению с данными, полученными только при сборе анамнеза ($p < 0,05$). Мы также установили увеличение частоты патологии ЩЖ с возрастом.

При анализе гормональных показателей выявлено, что для пациенток с ДЗМЖ характерен широкий спектр разнообразных нарушений гонадотропной функции гипофиза и регуляторных взаимоотношений в гипофизарно-яичниковой системе, более высокий уровень Э и более низкий уровень Пг как в первую, так и во вторую фазы цикла. Наиболее информативным в отношении характеристики функции яичников во всех группах пациенток с ДЗМЖ оказался показатель соотношения эстрадиола и прогестерона: коэффициент ЭПК. Он был достоверно выше, чем в контрольной группе, как в первую, так и во вторую фазы цикла.

Различия в лютеиновую фазу более выражены. Как абсолютная, так и относительная гиперэстрогения, в том числе НЛФ, были в различной степени характерны для всех клинко-морфологических форм ДЗМЖ.

Одновременно существует два патогенетических варианта развития ДЗМЖ. Вследствие гормональных нарушений происходят функциональные изменения; при длительном или более мощном воздействии негативных факторов происходит повышение факторов роста, нарушение процессов апоптоза, повышение экспрессии рецепторов ткани МЖ к стероидным гормонам и ПРЛ, что приводит к повышению пролиферации и развитию морфологических изменений в МЖ. Значимость тех или иных гормональных нарушений в группах различна. Так, для пациенток с мастодинией (группа I) наибольшую значимость имела относительная гиперэстрогения – 32,5 %, на втором месте абсолютная гиперэстрогения – 23,7 % пациенток, и только на третьем месте гиперпролактинемия – у 21,0 %. В группе II (галакторея) относительная гиперэстрогения также имела первостепенное значение, но уже у 39,1 % пациенток. Гиперпролактинемия, напротив, на втором месте по значимости – 35,0 %, и абсолютная гиперэстрогения на третьем месте – у 19,2 % женщин. В группе III относительная гиперэстрогения также на первом месте – у 40,0 % пациенток, гиперпролактинемия на втором месте по значимости – 30,4 %, и абсолютная гиперэстрогения на третьем месте – у 25,6 % женщин. В IV группе относительная гиперэстрогения также на первом месте – у 39,3 % пациенток. На втором месте по значимости абсолютная гиперэстрогения – у 35,3 % и на третьем месте гиперпролактинемия – у 29,6 % женщин.

Для всех групп женщин с ДЗМЖ нами подтвержден более высокий средний уровень пролактина, а также доля пациенток с гиперпролактинемией, в сравнении с контролем.

При разработке диагностических алгоритмов нами предложено определение уровней ПРЛ, Э и Пг в ЛФ цикла, а также расчет ЭПК, как наиболее информативных показателей, отражающих гормональные нарушения в женской репродуктивной сфере у пациенток с различными клинко-морфологическими

вариантами ДЗМЖ, для определения индивидуального патогенетического варианта развития ДЗМЖ и, соответственно, дальнейшей тактики лечения.

При определении некоторых факторов роста наиболее информативным у пациенток III и IV групп было повышение показателя, в первую очередь, ТФР- β 1, а также ИПФР-1. При мастодинии и галакторее (группы I и II) достоверного повышения факторов роста не выявлено.

Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к ПРЛ и стероидным гормонам в ткани МЖ пациенток продемонстрировало, что при дисплазии МЖ имело место достоверное в сравнении с контролем повышение экспрессии PRL-R, ER- α и PR в клетках желез МЖ.

При ИГХ и иммуноцитохимическом исследовании уровня маркеров апоптоза и пролиферации в группах пациенток III и IV в сравнении со здоровыми женщинами выявлены усиление процессов пролиферации, а также как усиление, так и снижение процессов апоптоза при дисплазии МЖ.

В нашем исследовании установлен ряд закономерностей при наличии патологических изменений ЩЖ или нарушении ее функции. Так, обнаружена прямая корреляция показателя свТ₃ и уровня Э в лютеиновую фазу ($R = 0,34$), при повышении ТТГ возрастала чувствительность ткани МЖ к пролактину и, одновременно – показатели экспрессии маркера апоптоза bcl-2 (% bcl-2 позитивных клеток, $R = 0,39$). При наличии патологических изменений ЩЖ возрастало число ER- α позитивных и PR позитивных клеток в строме, при наличии АИТ снижался LI bcl-2 в ткани МЖ ($R = -0,33$), но повышался LI PRL-R позитивных клеток ($R = 0,55$).

Для уровня ПРЛ в сыворотке крови пациенток основной группы выявлена отрицательная корреляция средней силы с числом собственных рецепторов, но положительная – с числом ER- α в железах МЖ, что может проявляться повышением чувствительности ткани МЖ к воздействию эстрогенов на фоне гиперпролактинемии.

Мы обнаружили максимальное повышение уровня экспрессии маркера пролиферации клеток Ki-67 в диапазоне уровня ПРЛ 16–30 нг/мл. Такие данные

получены впервые, в литературе не описаны, большинство публикаций расценивают повышение уровня ПРЛ до 30 нг/мл как незначительное, и ограничиваются рекомендациями коротких курсов фитотерапии для таких пациенток. Полученные в нашем исследовании данные учтены нами в дальнейшем при формировании рекомендаций в виде более активной лечебной тактики для таких пациенток. На основании этих данных пациентки с таким уровнем ПРЛ были выделены в отдельную так называемую «фокус»-подгруппу ($n = 45$), в которой отдельно было проведено изучение ряда клинических и лабораторных показателей, и продемонстрировано негативное влияние указанного уровня ПРЛ на все патогенетические звенья развития ДЗМЖ и нарушений репродуктивного здоровья.

У 56 пациенток с гиперпролактинемией установлено снижение показателя экспрессии маркера апоптоза bcl-2 и повышение числа AR в железах МЖ. Полученные результаты не противоречат данным имеющихся публикаций: для пациенток с гиперпролактинемией описаны характерные пролиферативные изменения молочных желез, а также клинические проявления вторичной гиперандрогении [60; 75].

Анализ имеющихся взаимосвязей уровня яичниковых гормонов продемонстрировал наличие сильной прямой корреляционной зависимости показателя Э в фолликулиновую фазу с LI PRL-R позитивных клеток в МЖ, $R = 0,75$ (для SI $R = 0,45$), одновременно возрастали показатели экспрессии маркеров апоптоза bcl-2 и патологического апоптоза (мутантный p53). При повышении уровня Пг в фолликулиновую фазу имело место повышение экспрессии маркера апоптоза bcl-2 и уменьшение экспрессии маркера пролиферации Ki-67. Кроме того, возрастала экспрессия PRL-R. При повышении уровня Э и Пг в лютеиновую фазу получены очень схожие данные: отрицательные корреляции практически по всем ИГХ показателям, наиболее значимо – снижение экспрессии PRL-R, AR в железах, ER и PR в строме, снижение экспрессии всех маркеров апоптоза и пролиферации.

Интересные данные получены о взаимоотношении рецепторов к яичниковым гормонам в ткани молочных желез: LI ER- α в железах имеет прямую корреляцию с показателями экспрессии PR в железах, но обратную с тем же показателем в строме. В свою очередь, при повышении в строме молочных желез LI ER- α повышалась и экспрессия PR, причем коэффициент сильной степени взаимосвязи $R = 0,92$.

При изучении взаимосвязи между иммуногистохимическими показателями обнаружено, что с увеличением Ki-67 возрастали и ИГХ показатели патологического апоптоза (маркер p53). Между показателями апоптоза bcl-2 и патологического апоптоза p53 выявлена положительная корреляционная взаимосвязь средней силы ($R = 0,37$). При анализе взаимосвязей ИГХ показателей и факторов роста выявлена положительная корреляция экспрессии маркера апоптоза bcl-2 и маркера патологического апоптоза p53 с ИПФР-1 ($R = 0,41$ и $R = 0,47$ соответственно) и ИПФР-1 больше нормы ($R = 0,32$ и $R = 0,32$ соответственно). Наиболее убедительная положительная корреляция для маркера пролиферации Ki-67 получена с уровнем ТФР- $\beta 1$ ($R = 0,54$), а также с показателем «ИПФР-1 больше нормы» ($R = 0,36$).

Установленные нами данные наличия ряда корреляционных взаимосвязей и их анализ позволили сделать следующие выводы: по мере увеличения степени выраженности ДЗМЖ уменьшается чувствительность ткани МЖ к воздействию гормонов, патологический процесс становится более «автономным». Более высокая чувствительность к Э повышала вероятность наличия выделений из сосков. Морфологические показатели пролиферации увеличивались при повышении уровня ИПФР-1, ЛГ, уровня Пг.

Наличие патологических изменений ЩЖ или нарушение ее функции приводило к возрастанию чувствительности ткани МЖ к гормональным воздействиям (ПРЛ, Э, Пг) и, одновременно – усилению апоптоза или его снижению (при АИТ).

Повышение уровня ПРЛ сопровождалось следующими неблагоприятными изменениями: увеличением чувствительности ткани молочных желез к Э, при

этом максимальное повышение уровня экспрессии маркера пролиферации клеток Ki-67 зарегистрировано в диапазоне уровня ПРЛ 16–30 нг/мл, а снижение показателя маркера апоптоза bcl-2 – при гиперпролактинемии.

Влияние нарушений яичникового стероидогенеза имело следующие последствия: повышение уровня Э в ФФ приводило к возрастанию % PRL-R позитивных клеток в МЖ ($R = 0,75$), т.е. повышению чувствительности клеток МЖ к воздействию ПРЛ. Одновременно возрастали показатели апоптоза и патологического апоптоза, что, по данным литературы, характерно для доброкачественных пролиферативных изменений молочных желез [163].

Повышение уровня Пг в фолликулиновую фазу коррелировало с повышением экспрессии маркера апоптоза bcl-2 и уменьшением экспрессии маркера пролиферации Ki-67. Полученные нами результаты совпадают с данными литературы о защитном антипролиферативном действии Пг [123; 125].

В ряде случаев происходит одновременное повышение показателей апоптоза (нормального и патологического) и пролиферации, в других – снижение апоптоза и повышение пролиферации. Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, все эти процессы являются неблагоприятными с точки зрения морфологических изменений в эпителии МЖ.

Поиск доступных информативных маркеров данных процессов привел нас к наличию убедительных прямых корреляционных взаимосвязей средней силы между показателем экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и уровнем ТФР- β 1 ($R = 0,54$), а также ИПФР-1 и маркером апоптоза bcl-2 ($R = 0,41$), ИПФР-1 и маркером патологического апоптоза p53 ($R = 0,47$). При этом, LI для PR в ткани МЖ (железы) продемонстрировал обратную корреляцию средней силы как с уровнем ИПФР-1 ($R = -0,60$), так и с уровнем ТФР- β 1 ($R = -0,47$) в сыворотке крови.

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 молочных желез процессы апоптоза и пролиферации, определяемые при помощи ИГХ маркеров. Эти данные были

использованы нами в дальнейшем при разработке протоколов диагностики, лечения и диспансеризации.

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 (мастодиния, галакторея, диффузная дисплазия, кистозная дисплазия с эпителиальной пролиферацией) на фоне нарушений репродуктивного здоровья.

В патогенезе всех клинико-морфологических форм ДЗМЖ, хоть и в разной степени, ведущими факторами являются такие нарушения репродуктивного здоровья, как гинекологические заболевания, репродуктивные потери в анамнезе, патологические изменения щитовидной железы, первичная гиперпролактинемия, следствием чего являются такие гормональные нарушения, как вторичная гиперпролактинемия, абсолютная и относительная гиперэстрогения. Следующими звеньями патогенеза являются изменения экспрессии рецепторов к стероидным гормонам и ПРЛ, повышение факторов роста, нарушение процессов апоптоза, повышение пролиферативной и секреторной активности эпителиальных клеток молочных желез.

На основании полученных данных разработана и внедрена в практику научно обоснованная система диспансеризации, медицинской реабилитации и комплексной профилактики дисгормональных заболеваний молочных желез у пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья, и оценена ее эффективность. Она включает ряд организационных мероприятий, формирование групп риска и диспансерного наблюдения, алгоритмы диагностики и дифференцированной тактики ведения с учетом нарушений репродуктивного здоровья, нозологической формы ДЗМЖ, патогенетического варианта и выделенных нами лабораторных маркеров и критериев эффективности.

Наблюдение за пациентками, получавшими комплекс разработанных лечебно-профилактических мероприятий, и групп сравнения осуществлялось в течение 24 месяцев. Оценка эффективности данной системы мероприятий

продемонстрировала статистически значимые результаты по уменьшению развития дисгормональных заболеваний МЖ и гинекологических заболеваний (ДЗМЖ на 38,03 % ($p < 0,05$), в том числе перехода в узловую форму и частоты оперативных вмешательств на 17,39 % ($p < 0,05$); ГЗ на 28,79 % ($p < 0,05$), долю пациенток с ГЗ – на 23,19 % ($p < 0,05$)) при наблюдении в течение 24 месяцев. По отдельным нозологическим единицам позитивное влияние лечебно-профилактических мероприятий имело следующие показатели: частота нарушений менструального цикла уменьшилась в 2,2 раза ($p < 0,05$), дисменореи – в 1,6 раза ($p < 0,05$), гиперплазии и полипов эндометрия – в 2,8 раза ($p < 0,05$).

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 72,00 %, 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 регистрируется чаще, чем в контроле в 3,9 раз, НЛФ в 6,4 раза, АМК в 2,9 раза ($p < 0,05$). МФ является клиническим маркером гормонального статуса и требует тщательного и углубленного изучения при ДЗМЖ.

3.2. Установлено наличие гиперпролактинемии в 29,70 %, абсолютной гиперэстрогенемии в 25,71 %, относительной гиперэстрогенемии 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 LI экспрессии ER- α ($R = 0,37$, $p < 0,05$), 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 пациентов III и IV групп (ТФР- $\beta 1$ (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 клинικο-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 и маммографию с 35 лет. 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- β 1 выше 70000 нг/мл, и/или повышении ИПФР-1 – фитопрепараты с дофаминергическим действием 6 месяцев, трансдермальный гель с 1 % прогестероном на МЖ в течение 6-ти месяцев, при абсолютной или относительной гиперэстрогении – препараты прогестерона во

вторую фазу в течение 6-ти 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 ЩЖ 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- β 1 выше 70000 нг/мл, и/или повышении ИПФР-1 – дофаминергические препараты в дозировке 5 мг в неделю 6 месяцев, трансдермальный гель с 1 % прогестероном на МЖ в течение 6-и месяцев, при абсолютной гиперэстрогении – тамоксифен 20 мг/сутки или торемифен 5 мг/сутки ежедневно, трансдермальный гель с 1 % прогестероном на МЖ в течение 6-и месяцев плюс препараты прогестерона во вторую фазу 6-и менструальных циклов, при относительной гиперэстрогении – трансдермальный гель с 1 % прогестероном на МЖ в течение 6-ти 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- β 1 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 бромкриптина 1,25 мг (0,5 табл.) 1 раз в день 4 недели. Остальным пациенткам рекомендуется с профилактической целью 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 выполнить повторное 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 бромкриптина 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГЭ	– абсолютная гиперэстрогения
АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
АМК	– аномальные маточные кровотечения
АТ	– антитела
ВЗОМТ	– воспалительные заболевания органов малого таза
ВЗПП	– воспалительные заболевания половых путей
ВНПЛ	– внезапное немедикаментозное прекращение лактации
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ГВ	– грудное вскармливание
ГЗ	– гинекологические заболевания
ГПРЛ	– гиперпролактинемия
ГСПС	– глобулин связывающий половые стероиды
ГТ	– гипотиреоз
ГЭ	– гиперплазия эндометрия
ДГЭА-с	– дегидроэпиандростерон сульфат
ДЗМЖ	– дисгормональные заболевания молочных желез
ДМЖ	– дисплазия молочных желез
ДРЦОМД	– ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА
ЗБ	– замершая беременность
ИА	– искусственный аборт
ИГХ	– иммуногистохимический
ИМТ	– индекс массы тела
ИО	– интенсивность окрашивания
ИПФР	– инсулиноподобный фактор роста
ИЦХ	– иммуноцитохимический
ЙДЗ	– йоддефицитные заболевания

кДа	– килодальтон
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛГПРЛ	– латентная гиперпролактинемия
ЛМ	– лейомиома матки
ЛФ	– лютеиновая фаза
МГТ	– менопаузальная гормональная терапия
мПРЛ	– мономерный пролактин
МЖ	– молочные железы
МЦ	– менструальный цикл
МФ	– менструальная функция
НЛФ	– недостаточность лютеиновой фазы
НМЦ	– нарушения менструального цикла
НПТ	– научно-производственное товарищество
ОГЭ	– относительная гиперэстрогения
ООО	– общество с ограниченной ответственностью
Пг	– прогестерон
ПЭГ	– полиэтиленгликоль
ПРЛ	– пролактин
ПМС	– предменструальный синдром
ПФРФ	– простой фактор роста фибробластов
РЗ	– репродуктивное здоровье
РМЖ	– рак молочной железы
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РП	– репродуктивные потери
РФ	– репродуктивная функция
СА	– спонтанный аборт
СГ	– субклинический гипотиреоз
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
свТ ₃	– свободный трийодтиронин
свТ ₄	– свободный тироксин

СТГ	– соматотропный гормон
ТАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
Т	– общий тестостерон
T ₃	– трийодтиронин
T ₄	– тетраiodтиронин (тироксин)
ТРГ	– тиреотропинрилизинг гормон
Тсв	– свободный тестостерон
ТТГ	– тиреотропный гормон
ТФР	– трансформирующий фактор роста
ФР	– факторы роста
ФРТ	– фактор роста тромбоцитов
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ФФ	– фолликулиновая фаза
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЩЖ	– щитовидная железа
Э	– эстрадиол
ЭБ	– эктопическая беременность
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ЭФР	– эпидермальный фактор роста
ЭПК	– коэффициент Эстрадиол / Прогестерон
AR	– рецепторы к андрогенам
EGFR	– рецептор эпидермального фактора роста
ER	– эстрогеновые рецепторы
LI	– индекс окрашивания
PR	– прогестероновые рецепторы
PRL-R	– рецепторы пролактина
SI	– интенсивность окрашивания

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сравнительный анализ удовлетворенности женского населения качеством оказания акушерско-гинекологической помощи в крупных и малых городах юга России / М. В. Андреева [и др.] // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 440–442.
2. Джамалудинова, А. Ф. Репродуктивное здоровье населения России / А. Ф. Джамалудинова, М. М. Гонян // Молодой ученый. – 2017. – № 14–2 (148). – С. 10–13.
3. Ордиянц, И. М. Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии. Информационный бюллетень / И. М. Ордиянц, Е. А. Коган; под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. – 20 с.
4. Своевременное лечение диффузных гиперплазий – профилактика рака молочной железы / Н. И. Рожкова [и др.] // Онкогинекология. – 2016. – № 1. – С. 4–11.
5. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis / S.W. Dyrstad [et al.] // Breast. Cancer. Res. Treat. – 2015. – Vol. 149, № 3. – P. 569–575.
6. Cuzick, J. Impact of preventive therapy on the risk of breast cancer among women with benign breast disease / J. Cuzick, I. Sestak, M. A. Thorat // Breast. – 2015. – Vol. 24, № 2. – P. 51–55.
7. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний молочных желез в условиях реформирования системы здравоохранения в Украине / В. К. Чайка [и др.] // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 1 (65). – С. 5–9.
8. Аминодова, И. П. Комплексная терапия и реабилитация пациенток с сочетанной патологией молочных желез и дисплазией шейки матки / И. П. Аминодова, Н. П. Лапочкина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 4. – С. 68–70.

9. Медицина молочной железы и гинекологические болезни / под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Медиабюро Статус Презенс, 2017. – 352 с.
10. Алексеева, Т. А. Распространенность фиброзно-кистозной мастопатии у женщин репродуктивного возраста на территории г. Оренбурга / Т. А. Алексеева, А. В. Коваль // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. Т. 19, № 2. – С. 120–121.
11. Беспалов, В. Г. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы: обзор литературы / В. Г. Беспалов, М. Л. Травина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 58–70.
12. 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 [et al.] // Breast. Cancer. Res. Treat. – 2015. – Vol. 149 (1). – P. 237–244.
13. Каприн, А. Д. Мастопатии / под. ред. А. Д. Каприн, Н. И. Рожковой. – Москва: Изд-во Гэотар–Медиа, 2019. – 320 с.
14. Онкологическая служба Донецкой Народной Республики в 2014–2017 годы – показатели работы / И. Е. Седаков [и др.] // Новообразование. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 84–89.
15. Результаты оценки качества жизни пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией молочных желез в отдаленном послеоперационном периоде / Р. М. Шабает [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 56–62.
16. Анализ показателей качества жизни больных раком молочной железы на этапах противоопухолевой терапии / Д. Л. Сперанский [и др.] // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 438–440.
17. Овсянникова, Т. В. Программа обследования и лечения пациенток с заболеваниями молочных желез в практике акушера-гинеколога / Т. В. Овсянникова // Гинекология. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 37–41.
18. Основные методы лучевого обследования молочных желез / И. Е. Седаков [и др.] // Новообразование. – 2019. – Т. 11, № 3 (26). – С. 92–94.

19. Радзинский, В. Е. Молочные железы и гинекологические болезни / В. Е. Радзинский. – М.: Status Praesens, 2010. – 304 с.
20. Лапочкина, Н. П. Профилактика и ранняя диагностика диспластических и пограничных заболеваний молочных желез у женщин с гинекологической патологией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. П. Лапочкина. – Москва, 2006. – 44 с.
21. Совместные усилия маммологов и гинекологов-эндокринологов в лечении диффузных форм фиброзно-кистозной мастопатии / А. И. Константинова [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы III Международной конференции Прикаспийских государств. – 2018. – С. 96–98.
22. Родионов, В. В. Доброкачественные заболевания молочных желез / В. В. Родионов, А. А. Сметник // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 1 (19). – С. 90–100.
23. Татарчук, Т. Ф. Эффективность применения препаратов, оказывающих дофаминэргическое действие, в комплексной терапии дисгормональной стрессиндуцированной патологии / Т. Ф. Татарчук // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 3 (11). – С. 90–93.
24. Головкин, Т. С. Мастодии в практике онкомаммолога / Т. С. Головкин // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 3. – С. 90–97.
25. Потапов, В. А. Мультицелестный подход к лечению фиброзно-кистозной мастопатии и профилактике рака молочной железы / В. А. Потапов // Здоровье женщины. – 2016. – № 1 (107). – С. 18–29.
26. Кравченко, Е. Н. Состояние молочных желез при гинекологических заболеваниях (литературный обзор) / Е. Н. Кравченко, М. А. Ожерельева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 2. – С. 138–143.
27. Мусина, Е. В. Мастопатия: патогенез и возможность коррекции / Е. В. Мусина, И. Ю. Коган // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 10. – С. 33–38.

28. Мирзоева, А. Б. Комплексная оценка состояния здоровья женщин позднего репродуктивного возраста с дисгормональными заболеваниями молочных желез / А. Б. Мирзоева // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2019. – № 4. – С. 34–38.

29. Дошанова, А. М. Гормональная терапия эндометриоза и состояние молочных желез / А. М. Дошанова // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 32–35.

30. Состояние молочных желез у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / С. Х. Холова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 109–114.

31. Дубенко, О. Д. Удосконалення методів профілактики та лікування доброякісних дисплазій грудних залоз у жінок із вторинним безпліддям і ранніми репродуктивними втратами в анамнезі / О. Д. Дубенко // Здоровье женщины. – 2015. – № 1. – С. 122–126.

32. Иваненкова, А. М. Факторы риска развития диффузно-кистозной мастопатии у женщин с бесплодием / А. М. Иваненкова, М. Л. Добрынина // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами. Материалы VII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – 2019. – С. 66–68.

33. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. Возможности оздоровления женщин с сочетанием миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез / В. Е. Радзинский [и др.] // Здоровье женщины. – 2016. – № 6 (112). – С. 104.

34. Овсянникова, Т. В. Эффективность фитотерапии доброкачественных заболеваний молочных желез в гинекологической клинике / Т. В. Овсянникова, И. А. Куликов // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 62–65.

35. Прилепская, В. Н. Возможности терапии мастодинии с применением микронизированного прогестерона / В. Н. Прилепская, Т. Н. Бебенева // Здоровье женщины. – 2014. – № 1. – С. 120–122.

36. Каприн, А. Д. Доброкачественные заболевания молочной железы / под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. – М.: Изд-во Гэотар–Медиа, 2019. – 255 с.

37. Абрамова, С. В. Роль пролактина в формировании фиброзно-кистозной болезни молочных желез / С. В. Абрамова, С. Б. Радынова, А. А. Царяпкина // Перспективы развития современной медицины. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – 2015. – С. 16–19.

38. Мустафин, Ч. К. Гормональная регуляция молочных желез и предменструальный синдром / Ч. К. Мустафин // Лечащий врач. – 2018. – № 3. – С. 44–49.

39. Гаджиева, К. Е. Содержание гормонов щитовидной железы в сыворотке крови в зависимости от характера менструального цикла у больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез / К. Е. Гаджиева, В. С. Котов // Мечниковские чтения 2019. Материалы Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием, 24–25 апреля 2019 г. – СПб., 2019. – С. 49.

40. Коган, И. Ю. Молекулярно-биологические маркеры пролиферации и апоптоза в эпителии молочной железы / И. Ю. Коган // Молекулярная медицина. – 2008. – № 1. – С. 23–27.

41. Клинико-морфологические особенности фиброзно-кистозной болезни при сочетании с лейомиомой матки и аденомиозом / Э. А. Идрисова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 6. – С. 20–23.

42. Шайкина, А. С. Иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогена и прогестерона, Ki-67 в молочной железе в норме, при раке и доброкачественных опухолях / А. С. Шайкина, Б. А. Рыжавский, С. В. Беков // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 34–37.

43. Экспрессия рецепторов эстрогена в ткани молочной железы как молекулярных маркеров прогрессии пролиферации / Ю. С. Крылова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 43–46.

44. Уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона при доброкачественной непальпируемой патологии молочных желез / А. С. Жирнова [и др.] // Современные медицинские исследования. Сборник статей XVII Международной научной медицинской конференции. – 2018. – С. 4–6.

45. Benign proliferative breast disease with and without atypia / C. Coutant [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2015. – Vol. 44, № 10. – P. 980–995.

46. Breast cancer risk by extent and type of atypical hyperplasia: An update from the Nurses Health Studies / L. C. Collins [et al.] // Cancer. – 2016. – Vol. 122 (4). – P. 515–520.

47. Breast density and benign breast disease: Risk assessment to identify women at high risk of breast cancer / J. A. Tice [et al.] // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 1, № 33 (28). – P. 3137–3143.

48. Brown, N. Is Breast Pain Greater in Active Females Compared to the General Population in the UK? / N. Brown, E. Burnett, J. Scurr // Breast J. – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 194–201.

49. Ngô, C. Breast pain: [Recommendations] / C. Ngô, J. Seror, N. Chabbert-Buffet // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2015. – Vol. 44, № 10. – P. 938–946.

50. A systematic review of current understanding and management of mastalgia / K. Kataria [et al.] // Indian J. Surg. – 2015. – Vol. 76, № 3. – P. 217–222.

51. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population / J. Scurr [et al.] // Breast J. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 508–513.

52. ВОЗ. Мониторинг достижения всеобщего доступа к репродуктивному здоровью на национальном уровне. Концептуальные и практические вопросы. Соответствующие индикаторы: отчет о техническом совещании, 13–15 марта 2007 г., г. Женева. – Женева, 2010. – 54 с.

53. Казаков, А. Д. К вопросу о роли фиброзно-кистозной болезни в возникновении рака молочной железы / А. Д. Казаков, Ш. Б. Баховадинова // Известия Российской Военно–медицинской академии. – 2018. – Т. 37, № 1 S1. – С. 264–266.
54. Гарифуллова, Ю. В. Особенности гормонального статуса пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез при различных типах гинекологической патологии / Ю. В. Гарифуллова // Практическая медицина. – 2018. – № 6. – С. 135–140.
55. Прегравидарное состояние молочных желез и эндометрия у женщин после миомэктомии / В. А. Новикова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 191.
56. Высоцкая, И. В. Доброкачественные заболевания молочных желез / И. В. Высоцкая, В. П. Летягин. – 2-е изд., доп. – Москва: Изд-во МИА, 2019. – С. 104.
57. Татарчук, Т. Ф. Опыт лечения масталгии у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочной железы / Т. Ф. Татарчук, Л. В. Калугина, О. А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 3. – С. 63–68.
58. Мустафин, Ч. К. Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста с симптомами выраженной масталгии / Ч. К. Мустафин // Лечащий врач. – 2013. – № 3. – С. 97–99.
59. Международная классификация болезней (10-й пересмотр) / под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина. – М.: Издательство «Сфера», 2005. – 307 с.
60. Классификация опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года / Г. А. Франк [и др.] // Архив патологии. – 2013. – Т. 75, № 2. – С. 53–63.
61. Сидоренко, Л. Н. Мастопатия. Психосоматические аспекты / Л. Н. Сидоренко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медицина, 1991. – 264 с.
62. Bening breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer / J. A. Tice [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2013. – Vol. 105 (14). – P. 1043–1049.
63. Толкачева, В. А. Молочная железа: алгоритм диагностических мероприятий на амбулаторно-поликлиническом этапе / В. А. Толкачева,

Т. А. Ларина, А. Ю. Толкачева // Достижения сегодня – основа будущих совершенствований. Сборник научных трудов работ научно-практической конференции. – 2016. – С. 323–326.

64. Кириллова, Е. Н. Диагностика, лечение и профилактика доброкачественных заболеваний молочной железы / Е. Н. Кириллова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 4 (46). – С. 504–510.

65. Современные возможности лечения масталгии на фоне мастопатии / Л. В. Ткаченко [и др.] // Лекарственный вестник. – 2018. – Т. 12, № 3 (71). – С. 30–32.

66. Максимов, М. Л. Лечение мастопатии и масталгии / М. Л. Максимов // Лечащий врач. – 2014. – № 12. – С. 25–27.

67. Нишанова, Ю. Х. Современные возможности диагностики фиброзно-кистозной мастопатии молочной железы / Ю. Х. Нишанова, Г. Б. Хайдарова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – № 5. – С. 148–151.

68. Ласачко, С. А. Некоторые особенности анамнеза и клиникo-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.

69. Santen, R. J. Benign Breast Disease in Women / R. J. Santen // South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2014. – Endotext [Internet].

70. Заболевания молочной железы – междисциплинарный консилиум. II Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления – к эффективному лечению». Сателлитный симпозиум «ИльмиксГрупп» // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3 (26). – С. 40–45.

71. Patel, B. K. Management of nipple discharge and the associated imaging findings / B. K. Patel, S. Falcon, J. Drukteinis // Am. J. Med. – 2015. – Vol. 128, № 4. – P. 353–360.

72. Ранняя диагностика доброкачественной патологии молочных желез / А. С. Жирнова [и др.] // Инновации в науке. – 2017. – № 10 (71). – С. 28–30.

73. Диагностика диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез / О. С. Тонких [и др.] // Доктор. Ру. – 2015. – № 1 (102). – С. 17–20.
74. Seric ion level and its relationship with the symptoms of premenstrual syndrome in young women / L. A. dos Santos [et al.] // Nutr. Hosp. – 2013. – Vol. 28, № 6. – P. 2194–2200.
75. Дубоссарская, З. М. Доброкачественные дисплазии молочных желез: диагностика, лечение, профилактика / З. М. Дубоссарская, Ян Юй // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 4. – С. 15–22.
76. Ni, Y. B. Pathological criteria and practical issues in papillary lesions of the breast – a review / Y. B. Ni, G. M. Tse // Histopathology. – 2016. – Vol. 68, № 1. – P. 22–32.
77. Гормональный дисбаланс как фактор риска трансформации доброкачественной дисплазии молочной железы в неопластический процесс / В. С. Горячева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 128.
78. Influence of age and gland topography in cell kinetics of normal breast / J. Russo [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 1987. – Vol. 78, № 3. – P. 413–418.
79. Russo, J. Experimentally induced mammary tumors in rats / J. Russo, I. H. Russo // Breast Cancer Res. Treat. – 1996. – Vol. 39, № 1. – P. 7–20.
80. Russo, I. H. Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies / I. H. Russo, J. Russo // Environ Health Perspect. – 1996. – Vol. 104, № 9. – P. 938–967.
81. Colditz, G. A. Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus / G. A. Colditz, A. L. Frazier // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1995. – Vol. 4, № 5. – P. 567–571.
82. Oral contraceptives use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women // M. Pike [et al.] // Br. J. Cancer. – 1981. – Vol. 43. – P. 72–76.
83. Russo, J. Toward a physiological approach to breast cancer prevention / J. Russo, I. H. Russo // Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1994. – Vol. 3, № 4. – P. 353–364.

84. Reznikov, A. Hormonal impact on tumor growth and progression / A. Reznikov // *Exp Oncol.* – 2015. – Vol. 37, № 3. – P. 162–172.
85. Татарчук, Т. Ф. Гормональные и негормональные аспекты дисгормональных заболеваний молочных желез / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко // *Здоровье женщины.* – 2012. – № 7. – С. 34–36.
86. The hormonal profile of benign breast disease / E. Samoli [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 108, № 1. – P. 199–204.
87. Рожкова, Н. И. Молочная железа и пролактин: новые данные о роли пролактина в генезе заболеваний молочных желез / Н. И. Рожкова, Н. М. Подзолкова, Т. В. Овсянникова // *Здоровье женщины.* – 2018. – № 1 (127). – С. 14.
88. Цитокинпродуцирующий ресурс иммунокомпетентных клеток крови при опухолях и предраковых изменениях молочной железы / Е. С. Михайлова [и др.] // *Медицинская иммунология.* – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 681–690.
89. Овсянникова, Т. В. Доброкачественные заболевания молочных желез–антипролиферативная терапия / Т. В. Овсянникова // *РМЖ. Мать и дитя.* – 2018. – Т. 1, № 1. – С. 67–70.
90. На пути к снижению риска развития рака молочной железы / В. В. Родионов [и др.] // *Medica mente. Лечим с умом.* – 2016. – № 2. – С. 19–21.
91. Progesterone receptor antagonism inhibits progestogen-related carcinogenesis and suppresses tumor cell proliferation / O. Lee [et al.] // *Cancer Lett.* – 2016. – Vol. 376, № 2. – P. 310–317.
92. Современные патогенетические аспекты доброкачественных дисплазий молочных желез / Г. Б. Безнощенко [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе.* – 2018. – № 1 (72). – С. 93–96.
93. Lamb, C. A. Progesterone and breast / C. Lamb, V. Fabris, C. Lanari // *Beast Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2020. – № 69. – С. 85–94.
94. Степур, А. А. Особенности экспрессии эстрогена, прогестерона и пролактина в молочной железе женщин репродуктивного возраста с

микропролактиномами гипофиза / А. А. Степур, А. А. Трушкевич, Т. Г. Филоненко // Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. – 2014. – Т. 2, № 3–1 (8). – С. 86–95.

95. Pregnancy at early age is associated with a reduction of progesterone-responsive cells and epithelial Wnt signaling in human breast tissue. / S. Muenst [et al.] // Onkotarget. – 2017. – Vol. 4, № 8 (14). – P. 22353–22360. doi: 10.18632/onkotarget.16023.

96. Бицадзе, В. О. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике / В. О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 79–88.

97. Гусейнов, А. З. Кистозные образования молочных желез / А. З. Гусейнов // Клиническая медицина и фармакология. – 2015. – № 4 (4). – С. 2–11.

98. Correlation of hormone receptor expression with histologic parameters in benign and malignant breast tumors / D. Gupta [et al.] // Iran. J. Pathol. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 23–34.

99. Aspects of progestin activity on breast / A. E. Schindler // Maturitas. – 1998. – Vol. 29. – P. 61–65.

100. Савостикова, М. В. Иммуноцитохимическое исследование некоторых факторов прогноза при доброкачественных образованиях молочной железы / М. В. Савостикова, Ю. Г. Паяниди, К. И. Жордания // Проблемы репродукции. – 2014. – № 5. – С. 26–30.

101. Гусейнов, А. З. Возможности применения младомастона в терапии фиброзно-кистозной мастопатии / А. З. Гусейнов, В. А. Кравченко, Т. А. Гусейнов // Актуальные клинические исследования в новых условиях пандемии Covid-19. – 2020. – С. 7–11.

102. Castillo-Huerta, E. Clinical comparision of alpha dihydroergocryptine against cabergoline in the treatment of the fibrocystic mastopathy / E. Castillo-Huerta, M. Garibay-Valencia, F. Mirabent-González // Ginecol. Obstet. Mex. – 2013. – Vol. 81, № 7. – P. 370–376.

103. Histological and Immuno-histochemical study of estrogen and progesterone receptors in normal human breast tissue in adult age groups vulnerable to malignancy/ R. Goyal [et al.] // Clin. Anat. – 2016. – Vol. 29 (6). – P. 729–737. doi: 10.1002/ca.22723.

104. Katzenellenbogen, B. S. Dynamics of steroid hormone receptor action / B. S. Katzenellenbogen // Annu. Rev. Physiol. – 1980. – Vol. 42. – P. 17–35.

105. Ferguson, D. J. An ultrastructural study of mitosis and cytokinesis in normal 'resting' human breast / D. J. Ferguson // Cell. Tissue Res. – 1988. – Vol. 252, № 3. – P. 581–587.

106. Покуль, Л. В. Расширение возможностей этиотропного лечения доброкачественных дисплазий молочных желез (обзор итературы) / Л. В. Покуль, Н. А. Чугунова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2, № 10 (307). – С. 35–39.

107. Inverse agonist of estrogen-related receptor α suppresses the growth of triple negative breast cancer cells through ROS generation and interaction with multiple cell signaling pathways / Y. M. Wu [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 11. – P. 12568–12581.

108. Does radiation-induced c-MYC amplification initiate breast oncogenesis? / M. A. Wade [et al.] // Mol. Cell. Oncol. – 2015. – Vol. 3, № 1. – e 1010950. doi: 10.1080/23723556.2015.1010950.

109. Особенности экспрессии эстрогена и прогестерона в молочной железе женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией различного генеза / А. А. Трушкевич [и др.] // Патологія. – 2012. – № 3. – С. 115.

110. Expression of estrogen receptors in non-malignant mammary tissue modifies the association between insulin-like growth factor 1 and breast cancer risk / E. Samoli [et al.] // Ann. Oncol. – 2015. – Vol. 26, № 4. – P. 793–797.

111. Радзинский, В. Е. Предменструальный синдром и доброкачественные дисплазии молочных желез: реалии и перспективы / В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц // Здоровье женщины. – 2011. – № 1 (57). – С. 71–75.

112. Беспалов, В. Г. Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы / В. Г. Беспалов // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – Т. 1, № 2. – С. 141–147.
113. Нишанова, Ю. Х. Современные возможности диагностики фиброзно-кистозной мастопатии молочной железы / Ю. Х. Нишанова, Г. Б. Хайдарова // Молодой ученый. – 2015. – № 4 (84). – С. 100–103.
114. Опыт наблюдения больных с мастодинией / Т. В. Дразнина [и др.] // Управление качеством медицинской помощи. – 2016. – № 1–2. – С. 47–50.
115. Боровкова, Е. И. Современное представление о мастодинии / Е. И. Боровкова // Заметки ученого. – 2016. – № 2 (8). – С. 24–27.
116. Methylation of progesterone receptor isoform A promoter in normal breast tissue: An epigenetic link between early age at menarche and risk of breast cancer? / A Daraei [et al.] // J Cell Biochem. – 2019. – Vol. 120 (8). – P. 12393–12401.
117. Усманова, Т. Э. Особенности экспрессии маркеров апоптоза во взаимосвязи с общим лейкоцитарным антигеном CD 45 в тканях доброкачественных узловых образований молочных желез / Т. Э. Усманова, Ф. Н. Ильченко, Э. Э. Умеров // Современная медицина: традиции и инновации. Сборник статей I Международной научно-практической конференции. – 2016. – С. 27–32.
118. Данькина, В. В. Факторы риска развития фиброзно-кистозной мастопатии у женщин репродуктивного возраста / В. В. Данькина // Научная дискуссия современной молодежи: актуальные вопросы, достижения и инновации. Сборник статей Международной научно-практической конференции. – 2016. – С. 418–419.
119. Садыков, С. С. Алгоритм выделения области рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной мастопатии / С. С. Садыков, Ю. А. Буланова, Е. А. Захарова // Надежность и качество сложных систем. – 2014. – № 3 (7). – С. 86–93.
120. Ультразвуковые особенности циклических изменений в молочных железах в зависимости от гормональных показателей у женщин с диффузными

мастопатиями / Р. Я. Абдулаев [и др.] // Міжнародний медичний журнал. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 89–91.

121. Рассел, Д. Мастопатия /Д. Рассел. – Издательство: "VSD", 2013. – 224 с.

122. Сочетанная дисгормональная патология репродуктивной системы у женщин детородного возраста / Г. Б. Безнощенко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 13–15.

123. Савостикова, М. В. Иммуноцитохимическое определение рецепторов эстрогена α и прогестерона в клетках доброкачественных образований молочной железы / М. В. Савостикова // Онкогинекология. – 2013. – № 3. – С. 48–54.

124. Immunohistochemical profile of the estrogen and progesterone receptors in mammary benign lesions / M. Moise [et al.] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2012. – Vol. 116, № 3. – P. 875–882.

125. Патогенетические аспекты боли при фиброзно-кистозной мастопатии у женщин репродуктивного возраста / А. Г. Гринцов [и др.] // Российский журнал боли. – 2018. – № 2 (56). – С. 19–20.

126. Мустафин, Ч. К. Заболевания молочных желез в практике врачей репродуктивной медицины / Ч. К. Мустафин // Фарматека. – 2017. – № 3 (336). – С. 67–71.

127. Устинова, Т. А. Риск развития доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин с различными эндокринными заболеваниями / Т. А. Устинова, М. Р. Толмачева, М. Н. Кудинов // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2020. – № 2 (68). – С. 38–46.

128. Єфіменко, О. О. Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз: сучасний погляд / О. О. Єфіменко // Жіночий лікар. – 2015. – № 3. – С. 28–32.

129. A comparison of hormonal profiles between breast cancer and benign breast disease: a case-control study / P. Lagiou [et al.] // Ann. Oncol. – 2013. – Vol. 24, № 10. – P. 2527–2533.

130. Progesterone receptor A predominance is a discriminator of benefit from endocrine therapy in the ATAC trial / P. A. Mote [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2015. – Vol. 151, № 2. – P. 309–318.

131. Relationship of serum estrogens and metabolites with area and volume mammographic densities / G. L. Gierach [et al.] // *Horm. Cancer*. – 2015. – Vol. 6, № 2–3. – P. 107–119.

132. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. / S. Green [et al.] // *Nature*. – 1986. – Vol. 320, № 6058. – P. 134–139.

133. Mosselman, S. ER beta: identification and characterization of a novel human oestrogen receptor / S. Mosselman, J. Polman, R. Dijkema // *FEBS Lett.* – 1996. – Vol. 277, № 5331. – P. 1508–1510.

134. Протасова, А. Э. Диффузные заболевания молочной железы: новый вектор таргетной терапии / А. Э. Протасова, Е. Н. Вандеева // *Гинекология*. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 42–49.

135. Сазонова, Е. О. Особенности метаболизма эстрогенов у пациенток с симптомной миомой матки и доброкачественными заболеваниями молочных желез / Е. О. Сазонова, М. М. Высоцкий, Л. Р. Гараева // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2011. – Т. 60, № 6. – С. 70–73.

136. Городенчук, З. Прогестеронові рецептори та їх модулятори / З. Городенчук // *З турботою про жінку*. – 2014. – № 1 (49). – С. 4–7.

137. Talaulikar, V. S. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids / V. S. Talaulikar, I. Manyonda // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2012. – Vol. 165. – P. 135–140.

138. Hilton, H. Estrogen and progesterone signaling in the normal breast and its implications for cancer development / H. Hilton, C. Clarke, J. Graham // *Mol Cell Endocrinol*. – 2018. – Vol. 5 (466). – P. 2–14.

139. Involvement of bcl-2, Src, and ER α in gossypol-mediated growth inhibition and apoptosis in human uterine leiomyoma and myometrial cells / Y. Zhu [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2010. – Vol. 31, № 12. – P. 1593–1603.

140. Estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor-2 testing in breast cancer: assessing the value of repeated centralized

testing in excision specimens / N. Hariri [et al.] // *Appl Immunohistochem Mol.* – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. 1–7.

141. Радзинский, В. Е. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез / В. Е. Радзинский [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – № 4. – С. 44–47.

142. Progesterone receptors (PR) mediate STAT actions: PR and prolactin receptor signaling crosstalk in breast cancer models / K. A. Leehy [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 176. – P. 88–93.

143. Леваков, С. А. Эффективность и безопасность применения ингибиторов прогестероновых рецепторов в терапии больных простой и пролиферирующей миомой матки / С. А. Леваков, О. В. Зайратьянц, Е. И. Боровкова // *Акушерство и гинекология.* – 2015. – № 3. – С. 94–99.

144. Седаков И. Е. Экспрессия рецепторов эстрогенов и особенности клинических проявлений рака молочной железы / И. Е. Седаков, И. И. Зинкович, О. П. Шатова // *Онкология.* – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 160–163.

145. Quantitative profiles of the mRNAs of ER-alpha and its novel variant ER-alpha-36 in breast cancers and matched normal tissues / Y. Zheng [et al.] // *J. Zhejiang. Univ. Sci.* – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 144–150.

146. Шайкина, А. С. Морфометрический и гистохимический анализ эпителиоцитов молочных желез в норме и при некоторых патологических процессах / А. С. Шайкина, Б. Я. Рыжавский // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2014. – № 1. – С. 60–63.

147. Aupperlee, M. D. Differential hormonal regulation and function of progesterone receptor isoforms in normal adult mouse mammary gland / M. D. Aupperlee, S. Z. Haslam // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148, № 5. – P. 2290–2300.

148. Иммуногистохимические особенности прилежащих к опухоли участков молочной железы у больных с фибroadеномами / А. С. Жирнова [и др.] // *Журнал анатомии и гистопатологии.* – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 21–26.

149. Мусина, Е. В. Содержание прогестероновых рецепторов в ткани молочной железы у больных различными формами фиброзно-кистозной болезни

/ Е. В. Мусина, И. Н. Костючек, И. Ю. Коган. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 40, № 4. – С. 98–102.

150. Франциянц, Е. М. Фактор роста эндотелия сосудов и система фибринолиза в ткани молочной железы при гиперпластических процессах различного генеза / Е. М. Франциянц [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4. – С. 97–100.

151. Kleinberg, D. L. Pasireotide, an IGF-I action inhibitor, prevents growth hormone and estradiol-induced mammary hyperplasia / D. L. Kleinberg, P. Ameri, B. Singh // Pituitary. – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. 44–52.

152. Catsburg, C. Insulin, estrogen, inflammatory markers, and risk of benign proliferative breast disease / C. Catsburg [et al.] // Cancer Res. – 2014. – Vol. 74, № 12. – P. 3248–3258.

153. Жуцзыгули, А. Важное клиническое значение и механизм трансформирующего ростового фактора и его рецепторов в женской репродуктивной системе / А. Жуцзыгли, Н. Н. Рухляда, А. Н. Тайц // Уральский медицинский журанал. – 2020. – № 12 (195). – С. 34–41.

154. Human plasma levels of VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, their soluble receptor VEGFR-2 and applicability of these parameters as tumor markers in the diagnostics of breast cancer / M. Zajkowska [et al.] // Pathol Onko Res. – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 1477–1486.

155. The status of epidermal growth factor receptor in borderline ovarian tumours / R. Showeil [et al.] // Onkotarget. – 2016. – Vol. 1–7, № 9. – P. 10568–10577.

156. Insulin-like growth factor II messenger RNA-binding protein-3 is an indicator of malignant phyllodes tumor of the breast / K. Takizawa [et al.] // Hum Parthol. – 2016. – Vol. 55, № 30. – P. 8.

157. HER3 is required for HER2-induced preneoplastic changes to the breast epithelium and tumor formation / D. B. Vaught [et al.] // Cancer Res. – 2012. – Vol. 72, № 10. – P. 2672–2682.

158. Инсулиноподобные факторы роста (ИФР) и их рецептор: связь с пролиферацией, апоптозом и выживаемостью клеток / Н. В. Бочкарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 27–31.

159. Singh, B. Insulin-like growth factor-I inhibition with pasireotide decreases cell proliferation and increases apoptosis in pre-malignant lesions of the breast: a phase 1 proof of principle trial / B. Singh // Breast Cancer Res. – 2014. – Vol. 11, № 16 (6). – P. 463.

160. Plasma levels and tissue expression of soluble TGFβ₁ receptor in women with early-stage breast cancer and in healthy women: a prospective observational study / L. Grgurevic [et al.] // J Transl Med. – 2020. – Vol. 11, № 18 (1). – P. 478. doi: 10.1186/s12967-020-02659-4.

161. Kavarthapu, R. Role of EGF/ERBB1 in the transcriptional regulation of the prolactin receptor independent of estrogen and prolactin in breast cancer cells / R. Kavarthapu, M. L. Dufau // Onkotarget. – 2016. – Vol. 7 (40). – P. 65602–65613.

162. Факторы роста и система активации плазминогена в опухолях органов женской репродуктивной системы / Е. М. Франциянц [и др.] // Молекулярная медицина. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 55–59.

163. Жирнова, А. С. Морфологические особенности тканей молочной железы у женщин различных возрастных групп в норме и при мастопатии / А. С. Жирнова, Н. Н. Шевлюк, П. П. Курлаев // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 34–38.

164. Kulkarni, D. Clinical Presentations of Breast Disorders in Pregnancy and Lactation / D Kulkarni // Adv Exp Med Biol. – 2020. – № 1252. – P. 33–39. doi: 10.1007/978-3-030-41596-9_5. PMID: 32816260.

165. Воронцова, А. В. Доброкачественная патология молочных желез и особенности лактации / А. В. Воронцова, К. А. Назарова, М. А. Звычайный // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 6 (189). – С. 77–81.

166. Мусина, Е. В. Возможности применения бигуанидов при фиброзно-кистозной болезни у женщин репродуктивного возраста / Е. В. Мусина, И. Ю. Коган // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 3. – С. 35–40.

167. Body size from birth through adolescence in relation to risk of benign breast disease in young women / C. S. Berkey [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2017. – Vol. 162, № 1. – P. 139–149.

168. Боженко, В. К. Анализ пролиферативной активности и апоптоза при гиперпластических процессах молочной железы / В. К. Боженко [и др.] // *Вестник Российского Научного Центра рентгенорадиологии.* – М., 2010. – Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/bozhe1_v10.htm.

169. Щелкунова, Т. А. Прогестины и канцерогенез / Т. А. Щелкунова, И. А. Морозов // *Молекулярная биология.* – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 10–26.

170. Processes of apoptosis and cell proliferation in uterine myomas originating from reproductive and perimenopausal women / A. Plewka [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2011. – Vol. 49, № 3. – P. 398–404.

171. Демина, Т. Н. Влияние биологического действия прогестерона на процессы апоптоза в миоматозных узлах у женщин репродуктивного возраста / Т. Н. Демина, К. В. Чайка, Р. В. Жихарский // *Медико-социальные проблемы семьи.* – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 43–50.

172. p53 expression and relationship with MDM2 amplification in breast carcinomas / N. Buyukpinarbasili [et al.] // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2016. – Vol. 21. – P. 29–34.

173. Roles of Ki-67 in Breast Cancer – Important for Management? / Ch. Yip [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 1077–1082.

174. Изучение количественного соотношения вариантов локализации маркера пролиферации Ki-67 в клетках рака молочной железы / А. Ю. Крылов [и др.] // *Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации. Материалы 72-ой научной сессии сотрудников университета. Витебский государственный медицинский университет.* – 2017. – С. 42–44.

175. Combined p53 and Bcl2 immunophenotypes in prognosis of Vietnamese invasive breast carcinoma: a single institutional retrospective analysis / V. Nguyen [et al.] // *Technology in Cancer Research & Treatment.* – 2020. – Vol. 19 – P. 1–12. doi: 10.1177/1533033820983081.

176. Биологические маркеры клеточного цикла Ki-67 и BCL-2 при миоме, аденомиозе и лейомиосаркоме матки / С. В. Шрамко [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 20–24.

177. Дивакова, Т. С. Роль апоптоза, индуцированного Луприд депо, в лечении женщин с интерстициальной миомой матки в репродуктивном возрасте / Т. С. Дивакова, В. Я. Бехиш // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 1 (31). – С. 123–128.

178. Чумак З. В. Прогностические критерии апоптоза при гиперпластических состояниях эндометрия / З. В. Чумак, А. А. Зелинский, Н. В. Шаповал // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 1 (31). – С. 57–63.

179. Петров, Ю. А. Роль пролактиномы в развитии репродуктивных нарушений / Ю. А. Петров, А. Д. Купина, А. Е. Шаталов // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5. – С. 122.

180. Хмелевская, А. А. Гормональная регуляция молочной железы / А. А. Хмелевская // Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека. Материалы IV межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – 2017. – С. 134–141.

181. Хмелевская, А. А. Влияние гормонов на функционирование молочной железы / А. А. Хмелевская // Синергия Наук. – 2018. – № 20. – С. 674–681.

182. Семичковский, Л. А. Препараты на основе витекса священного в маммологии (аналитический обзор литературы) / Л. А. Семичковский // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 521–529.

183. Сайгина, М. О. Пролактин, стресс, гиперпролактинемия, вызванная стрессом: патофизиология и клинический подход / М. О. Сайгина // Форум молодых ученых. – 2020. – № 6 (46). – С. 596–606.

184. Половые гормоны в аспекте физиологии / В. П. Аскарьянц [и др.] // Spirit Time. – 2019. – № 11–1 (23). – С. 32–34.

185. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach / A. Capozzi [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2015. – Vol. 31, № 7. – P. 506–510.

186. Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia / V. Melgar [et al.] // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* – 2016. – Vol. 54, № 1. – P. 111–121.
187. Лазарева, Г. А. Коррекция масталгии и гиперпролактинемии у женщин в перименопаузе / Г. А. Лазарева // *Акушерство и гинекология.* – 2017. – № 4. – С. 144–148.
188. Подзолкова, Н. М. Пролактин и молочные железы. Новые данные рандомизированных исследований / Н. М. Подзолкова, Л. В. Сумятина, Ю. А. Мохова // *Акушерство и гинекология.* – 2015. – № 12. – С. 46–50.
189. Косей, Н. В. Новые аспекты биологической роли системной и локальной гиперпролактинемии / Н. В. Косей, Т. Н. Тутченко, Л. А. Васильченко // *Репродуктивная эндокринология.* – 2012. – № 4 (6). – С. 8–13.
190. The association between macroprolactin levels and vitamin D status in premenopausal women with macroprolactinemia: a pilot study / R. Krysiak [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes.* – 2015. – Vol. 123, № 8. – P. 446–450.
191. Bernichtein, S. New concept in prolactin biology / S. Bernichtein, Ph.Touraine, V. Goffin // *Journal of Endocrinology.* – 2010. – Vol. 206, № 1. – P. 1–11.
192. Hamid, A. M. Prevalence of hyperprolactinemia and thyroid disorders among patients with abnormal uterine bleeding / A. M. Hamid, T. F. Borg, W. A. Madkour // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 131, № 3. – P. 273–276.
193. Aboelnaga, M. M. 25-hydroxyvitamin D correlation with prolactin levels and adenoma size female patients with newly diagnosed prolactin secreting adenoma / M. M. Aboelnaga, N. Abdullah, E. Shaer // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 219–225.
194. Абрамичева, П. А. Изоформы рецептора пролактина как основа тканеспецифического разнообразия его эффектов в норме и патологии / П. А. Абрамичева, О. В. Смирнов // *Биохимия.* – 2019. – Т. 84, № 4. – С. 461–480.
195. Гутникова, Л. В. Анализ частоты выявления макропролактинемии у обследуемых с высоким уровнем пролактина / Л. В. Гутникова, Ю. А. Лебедева, И. М. Белоусов // *Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины.*

Матриалы VI Международной научно-практической конференции. – 2015. – С. 146–147.

196. Vilar, L. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia / L. Vilar, M. Flesteriu, M. D. Bronstein // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2014. – Vol. 58, № 1. – P. 9–22.

197. Ледина, А. В. Масталгия Лечение Vitex Agnus Castus / А. В. Ледина, В. Н. Прилепская // *Доктор. ру.* – 2012. – № 1. – С. 13–19.

198. Ермоленко, Т. А. Коррекция изменений костной ткани при гиперпролактинемии / Т. А. Ермоленко // *Репродуктивная эндокринология.* – 2011. – № 2. – С. 44–47.

199. Татарчук, Т. Ф. К вопросу о профилактике патологии молочных желез / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко // *Репродуктивная эндокринология.* – 2012. – № 6 (8). – С. 10–16.

200. Молотков, А. С. Значение пролактина в патогенезе генитального эндометриоза и возможности терапии агонистами дофамина / А. С. Молотков, М. И. Ярмолинская // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2015. – Т. 15, № 6. – С. 42–47.

201. Показатели тиреотропного гормона и пролактина в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет / О. Д. Рымар [и др.] // *Доктор. Ру.* – 2019. – № 10 (165). – С. 46–51.

202. Татарчук, Т. Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко, С. В. Гуньков // *Репродуктивная эндокринология.* – 2012. – № 1 (3). – С. 26–44.

203. Обзор представлений о роли пролактина и пролактиновых рецепторов в репродуктивной системе женщин с наружным генитальным эндометриозом / М. Р. Оразов [и др.] // *Журнал анатомии и гистопатологии.* – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 84–89.

204. Жабченко, І. А. Профілактика розвитку та прогресування доброякісних дисгормональних дисплазій молочних залоз у жінок після завершення лактації / І. А. Жабченко // *З турботою про жінку.* – 2013. – № 2 (41). – С. 21–23.

205. Рыкова, О. В. Лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии / О. В. Рыкова // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 4 (68). – С. 55–58.

206. Рыкова, О. В. Гиперпролактинемия: оптимальный алгоритм лабораторной диагностики / О. В. Рыкова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 3 (109). – С. 126.

207. Хатламаджиян, В. В. Синдром гиперпролактинемии и его проявления в организме человека / В. В. Хатламаджиян, Ю. М. Королев // Современные вопросы морфологии эндокринной системы. Сборник материалов II межрегиональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Ростовский государственный медицинский университет. – 2018. – С. 170–175.

208. Der stelennwert des monchspfeffers (*Vitex agnus-castus*) / W. Wuttke [et al.] // Zeitschrift fur phytoterapie. – 2010. – Vol. 31. – P. 294–298.

209. Потешкин, Ю. Е. Пролактин и менструальный цикл / Ю. Е. Потешкин // Актуальная эндокринология. – 2018. – № 5. – С. 5–8.

210. Сметник, В. П. Опыт применения фитопрепарата «Циклодинон» («Агнукастон») у пациенток с недостаточностью желтого тела и гиперпролактинемией / В. П. Сметник, Л. Б. Бутарева // 3 турботой про здоров'я жінки. – 2014. – № 4 (52). – С. 10–13.

211. Результаты исследования молочных желез у больных с синдромом поликистозных яичников / А. Т. Терешин [и др.] // Курортная медицина. – 2015. – № 4 – С. 56–63.

212. ПСА и его изформы в сыворотке крови женщины в норме и при патологических процессах в молочной железе / Н. С. Сергеева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 6–15.

213. Терешин, А. Т. Патогенетическое обоснование целесообразности исследования молочных желез у больных синдромом поликистозных яичников / А. Т. Терешин [и др.] // Врач-аспирант. – 2015. – Т. 71, № 4. – С. 26–35.

214. Рустамова, М. С. Эндокринный статус при метаболическом синдроме у женщин с гиперпластическими процессами репродуктивной системы / М. С. Рустамова, М. Х. Бадалова, М. Х. Курбанова // *Proceedings of materials the international scientific conference.* – 2016. – С. 448–455.

215. Макаrchук, О. М. Психоматические и психоэмоциональные исследования в алгоритме диагностики и оценки качества жизни женщин с сочетанной патологией гиперпластических процессов матки и молочных желез // О. М. Макаrchук, А. М. Абдулрахман // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* – 2016. – Т. 6, № 4 (46). – С. 485–492.

216. Руженков, В. А. Психические расстройства у женщин с доброкачественной дисплазией молочной железы / В. А. Руженков, Е. А. Шуличенко // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016. – № 4. – С. 52.

217. Витамин D и эстрогензависимые опухоли / О. А. Громова [и др.] // *Гинекология.* – 2018. Т. 20, № 1. – С. 23–30.

218. Кравцова, О. А. Корреляция риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы с уровнем циркулирующей концентрации витамина D при полиморфизме FOKI гена VDR / О. А. Кравцова, Л. А. Лангенбах // *Исследователь года 2020. Сборник статей IV Международного научно-исследовательского конкурса.* – 2020. – С. 275–282.

219. Ших, Е. Каротиноиды и заболевания молочной железы с позиций доказательной медицины / Е. Ших, А. Махова // *Врач.* – 2015. – № 12. – С. 2–6.

220. Сергейко, И. В. Современные тенденции репродуктивного здоровья женщин / И. В. Сергейко, А. А. Бубновская // *Клинический опыт Двадцатки.* – 2015. – № 2 (26). – С. 25–30.

221. Гаджиева, К. Е. Изучение репродуктивного анамнеза как преморбидный фон развития фиброзно-кистозой болезни молочных желез / К. Е. Гаджиева, В. С. Котов, М. С. Шелыгин // *Трансляционная медицина: от теории к практике. Материалы VI научно-практической конференции молодых ученых и специалистов.* – 2018. – С. 12–14.

222. Черенков, В. Г. От патогенеза опухолей молочных желез и гинекологических болезней к практическому решению проблемы / В. Г. Черенков [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 5. – С. 47–51.

223. Радзинский, В. Е. Молочные железы и гинекологические заболевания: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям / В. Е. Радзинский [и др.] // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 2 (16). – С. 72–80.

224. Катиева, М. К. Распространенность патологии молочных желез у женщин в зависимости от лактационного статуса / М. К. Катиева // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 400.

225. Яворская, С. Д. Влияние лекарственного фитопрепарата на уровень гонадотропных гормонов и метаболитов эстрогенов у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез в сочетании с масталгией / С. Д. Яворская, М. С. Сычева, Ю. В. Кореновский // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 126–132.

226. Вандеева, Е. Н. Клинико-морфологические особенности доброкачественной дисплазии молочной железы при эндометриоз-ассоциированном бесплодии: автореф. ... канд. мед. наук / Е. Н. Вандеева. – Санкт-Петербург, 2019. – 26 с.

227. Соматический и гинекологический статус больных женщин с гиперпластическим синдромом / М. С. Рустамова [и др.] // Sciences of Europe. – 2016. – № 6–2 (6). – С. 68–71.

228. Шелыгин, М. С. Нарушение функции щитовидной железы у женщин с мастопатией на фоне отягощенного гинекологического анамнеза / М. С. Шелыгин, В. С. Каплицкая, Н. С. Гузий // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 57–60.

229. Association of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms and their respective hormones in uterine leiomyomas / M. Veronica [et al.] // Tumour. Biol. – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 8067–8074.

230. Магометханова, Д. М. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез. Современный подход к профилактике и лечению / Д. М. Магометханова, З. С. Зайдиева, Г. С. Богданов // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 6. – С. 63–66.

231. Кулагина, Н. В. Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом / Н. В. Кулагина // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 136–140.

232. Морфологические особенности доброкачественной дисплазии молочных желез у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / Е. Н. Вандеева [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 10. – С. 22–25.

233. Диагностика заболеваний молочной железы в программе вспомогательных репродуктивных технологий / Л. Д. Белоцерковцева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 70–74.

234. Пролактин в патогенезе и терапии бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / Оразов М. Р. [и др.] // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17, № 8–9. – С. 28–32.

235. Сотникова, Л. С. Вспомогательные репродуктивные технологии и их влияние на молочную железу / Л. С. Сотникова, Е. В. Голубятникова, Е. В. Удуд // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 36–41.

236. Овчарук, Э. А. Постинфекционный аутоиммунный синдром как результат хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием беременности / Э. А. Овчарук, Н. П. Лапочкина // Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции врачей центрального федерального округа с международным участием, посвященной 85-летию Ивановской государственной медицинской академии. Иваново, 23–24 ноября 2015 года. – 2015. – С. 172–173.

237. Разработка структурно-функциональной модели мониторинга состояния репродуктивного здоровья женщин с диагнозом привычное

невынашивание / Э. А. Вартанян [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – № 6 (64). – С. 10.

238. Прогестерон и репродуктивные потери / Е. В. Радзинский [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 8. – С. 109–114.

239. Винникова, С. В. Влияние инфицированного выкидыша на репродуктивное здоровье женщины / С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева // Современные научные исследования: теория, методология, практика. Материалы II Международной научно-практической конференции. – Уфа, 2020. – С. 242–246.

240. Невынашивание беременности / Л. В. Ткаченко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1 (53). – С. 3–9.

241. Прогестерон: спорные вопросы терапии и профилактики невынашивания и недонашивания беременности / В. Е. Радзинский [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 74–82.

242. Куштекова, А. Т. Актуальные проблемы сохранения репродуктивного здоровья женщин // А. Т. Куштекова, Е. С. Утеулиев // Научные исследования XXI века. – 2020. – № 2 (4). – С. 288–291.

243. Халимова, Ф. Т. Гормональный статус в оценке нарушения репродуктивного здоровья / Ф. Т. Халимова, Ф. А. Шукуров // Биология и интегративная медицина. – 2019. – № 10 (38). – С. 4–12.

244. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи. «Невынашивание беременности» / В. К. Чайка [и др.] // Унифицированные клинические протоколы медицинской помощи по акушерству и гинекологии – Министерство Здравоохранения Донецкой Народной Республики. – 2019. – С. 122–157.

245. Маланчук, Л. М. Синдром втрати плода: сучасні підходи до лікування / Л. М. Маланчук, З. М. Кучма, С. Л. Маланчук // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – № 9. – С. 19–22.

246. Макаров, И. О. Фетоплацентарная недостаточность инфекционного генеза: роль хламидийной инфекции / И. О. Макаров [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины – 2012. – № 6 (8). – С. 79–82.

247. Веропотвелян, Н. П. Наследственные тромбофилии у женщин со спорадическими и привычными репродуктивными потерями в первом триместре беременности / Н. П. Веропотвелян // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 1 (31). – С. 64–72.

248. The Balance of the Immune System between T Cells and NK Cells in Miscarriage / A. Nakashima [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 304–310.

249. Smith, M. L. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss / M. L. Smith, D. J. Schust // Semin. Reprod. Med. – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 482–490.

250. McNamee, K. Thrombophilia and early pregnancy loss / K. McNamee, F. Dawood, R. G. Farquharson // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 91–102.

251. There is a Positive Correlation Between Socioeconomic Status and Ovarian Reserve in Women of Reproductive Age / M. U. Barut [et al.] // Med. Sci Monit. – 2016. – № 22. – P. 4386–4392.

252. Трохимович, О. В. Стан мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з ранніми втратами вагітності / О. В. Трохимович // Здоровье женщины. – 2014. – № 1(87). – С. 100–102.

253. Репродуктивное здоровье женщины в XXI веке. Обмен международным опытом в Киеве / Т. В. Овсянникова [и др.] // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 4 (12). – С. 111–118.

254. Hyperprolaktinemia and early pregnancy: criteria of Parlodel therapy / S. Beskrovniy [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1997. – Vol. 76, № 167. – P. 74.

255. Вовк, І. Б. Алгоритм обстеження та лікування жінок з різними формами ранніх втрат вагітності. / І. Б. Вовк [и др.] // Здоровье женщины. – 2013. – № 6 (82). – С. 97–100.

256. Impact of high altitude on key determinants of female reproductive health: a review / S. Shaw [et al.] // *Int J Biometeorol.* – 2018. – № 62 (11). – P. 2045–2055.

257. Espey, E. The importance of access to comprehensive reproductive health care, including abortion: a statement from womens health professional organizations / E. Espey, A. Dennis, U. Landy // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – № 220 (1). – P. 67–70.

258. Татарчук, Т. Ф. Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Т. Н. Тутченко // *Репродуктивная эндокринология.* – 2011. – № 2. – С.34–38.

259. Кравченко, О. В. Профілактика невиношування у жінок з гіперпролактинемією / О. В. Кравченко // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2011. – № 2 – С. 96.

260. 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.

261. Reproductive and lifestyle risk factors and mammographic density in Mexican women / M. S. Rice, K. A. Bertrand, M. Lajous [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 25, № 11. – P. 868–873.

262. Мустафин, Ч. К. Заболевания молочных желез в практике акушера-гинеколога / Ч. К. Мустафин // *Лечащий врач.* – 2015. – № 3. – С. 40.

263. Лисенко, Б. М. Йододефіцитні захворювання та репродуктивне здоров'я жінок / Б. М. Лисенко, О. О. Литвак // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2009. – № 4. – С. 97–99.

264. Ушакова, О. В. Мастопатия: взгляд эндокринолога / О. В. Ушакова // *Здравоохранение Дальнего Востока.* – 2016. – № 3 (69). – С. 59–65.

265. Юнусов, А. А. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы у женщин / А. А. Юнусов // *Международный эндокринологический журнал.* – 2014. – № 8 (64). – С. 100–106.

266. High frequency of thyroid abnormalities in polycystic ovary syndrome / C. E. Calvar [et al.] // *Medicina (B Aires).* – 2015. – Vol. 75, № 4. – P. 213–217.

267. Chen, L. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis / L. Chen, R. Hu // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2011. – Vol. 74, № 4. – P. 513–519.

268. Косимова, С. И. Репродуктивная функция у женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе и эутиреозе / С. И. Косимова, Д. А. Ходжамуродова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2020. – Т. 10, № 1 (33). – С. 16–21.

269. Боярская, О. Я. Йододефицитные заболевания в Украине / О. Я. Боярская // Doctor. – 2009. – № 5. – С. 72–74.

270. Демина, Т. Н. Комплексный патоморфологический анализ изменений последа у женщин с наличием йододефицита / Т. Н. Демина, Н. А. Фирсова // Практична медицина. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 59–64.

271. Hui, H. Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis / H. Hui [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2016 – Vol. 55, № 2. – P. 159–65.

272. Shrestha, A. Pregnancy Outcomes in Patients with Hypothyroidism. / A. Shrestha, P. Tripathi // Dongol.Kathmandu Univ Med J (KUMJ). – 2019. – Vol. 17, № 65. – P. 57–60.

273. Манухин, И. Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 – 272 с.

274. Патифизиология и нейроэндокринной системы: учеб. пособие / под ред. А. П. Ястребова. – Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2018 – 112 с.

275. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах / М. А. Самотруева [и др.] // Иммунология. – 2017. – Т. 38, № 1. – С. 49–59.

276. Шелыгин, М. С. Напряженный репродуктивный анамнез как преморбидный фон развития сочетанной доброкачественной патологии матки и молочных желёз / Шелыгин М.С. // Профилактическая медицина: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием, 29–30 ноября 2018 г. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 204–207.

277. Есина, М. М. Система репродукции при гипотиреозе / М. М. Есина // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2017. – № 4 (2). – С. 77–83.

278. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes / S. Nazarpour [et al.] // Iran. J. Reprod. Med. – 2015. – Vol. 13, № 7. – P. 387–396.

279. Григорян, О. Р. Персонализированный подход к проблеме репродуктивного здоровья при эндокринопатиях / О. Р. Григорян, Е. Н. Андреева, И. И. Дедов // Терапевтический архив. – 2018. – С. 81–83.

280. Лысенко, И. М. Заболевания щитовидной железы: гипотиреоз / И. М. Лысенко // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 1 (23). – С. 74–83.

281. Радзаевская, Е. Б. Морфологические нарушения овогенеза при йодзависимой трансформации щитовидной железы / Е. Б. Радзаевская // Архив патологии. – 2012. – Т. 64, № 2. – С. 10–13.

282. Юнусов, А. А. Изменение гормонального статуса при гипо- и гипертиреозе у женщин репродуктивного возраста / А. А. Юнусов, Е. В. Галиулина // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 194–197.

283. Юнусов, А. А. Гормональный статус женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия и гипотиреозом / А. А. Юнусов // Репродуктивная медицина. – 2015. – № 1–2 (20). – С. 25–27.

284. Янгибаева, Д. Т. Функциональная оценка репродуктивной системы у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы / Д. Т. Янгибаева, Ф. Ж. Аскарлова, Д. Т. Каюмова // Два сердца как одно: сб. Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера. – 2015. – С. 163–174.

285. Фадеев, В. В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности 2017 года / В. В. Фадеев //

Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018 – Т.14, № 3. – С. 4–15.
doi: 10.14341/ket9794.

286. Попов, В. В. Функциональное состояние эндотелия у женщин с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом / В. В. Попов, Н. Ф. Прийма, Н. С. Канавец // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 4. – С. 61–64.

287. Сохадзе, Х. С. Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы / Х. С. Сохадзе, А. В. Сабуров, Н. П. Гаврилова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–4. – С. 734–743.

288. Rajashekar, L. Polycystic ovaries and infertility: Our experience / L. Rajashekar, D. Krishna, M. Patil // J.Hum.Reprod.Sci. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 65–72.

289. Brown, N. Is Breast Pain Greater in Active Females Compared to the General Population in the UK? / N. Brown, E. Burnett, J. Scurr // Breast J. – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 194–201.

290. Вдовиченко, Ю. П. Особенности бесплодия и состояния овариального резерва у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы / Ю. П. Вдовиченко, Д. Ю. Берая // Здоровье женщины. – 2013. – № 1 (77). – С. 185.

291. Взаимосвязь параметров ТТГ, кортизола и пролактина у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом / Е. В. Попова [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 12. – С. 16–47.

292. Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction? / M. N. Sakar [et al.] // J Obstet Gynaecol. – 2016. – Vol. 36 № 2. – P. 213–217.

293. Михайлова, С. В. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин / С. В. Михайлова, Т. А. Зыкова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 123, № 8. – С. 26–31.

294. Карзанова, Л. П. Диагностика и мониторинг гипотиреоза при планировании и вынашивании беременности / Л. П. Карзанова // Журнал МедиАль. – 2013. – № 1 (6). – С. 51–54.

295. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence / S. Thangaratinam [et al.] // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – P. 261–266.

296. Relationship between anti-thyroid peroxidase antibody positivity and pregnancy-related and fetal outcomes in Euthyroid women: a single-center cohort study / N. Yuan [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2020. Vol. 26, № 20 (1). – P. 491.

297. Thyrotropin receptor antibody: A novel risk indicator for pregnancy loss / Y. Li [et al.] // *Clin Biochem*. – 2019. – № 64. – P. 44–48. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.11.017. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30508518.

298. Xie, J. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: A meta-analysis / J. Xie // *Am J Reprod Immunol*. – 2020. – Vol. 83, № 6. – P. e13238.

299. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / A. Dong [et al.] // *Fertil Steril*. – 2020. – Vol. 113, № 3. – P. 587–600. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.003. PMID: 32192591.

300. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis / M. Rao [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2019 – Vol. 1, № 25 (3). – P. 344–361. doi: 10.1093/humupd/dmz003. PMID: 30951172.

301. The Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Women With History of Miscarriage or Subfertility / R. Dhillon-Smith [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2020. – Vol. 1, 105 (8). doi: 10.1210/clinem/dgaa302. PMID: 32593174.

302. Safarian, G. Does subclinical hypothyroidism and/or thyroid autoimmunity influence the IVF/ICSI outcome? Review of the literature / G. Safarian // *Gynecol Endocrinol*. – 2019. – Vol. 35, № 1. – P. 56–59.

303. Dosiou, C. Thyroid and Fertility: Recent Advances / C. Dosiou // *Thyroid*. – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 479–486.

304. Dissecting thyroid hormone transport and metabolism in dendritic cells / N. Gigena // *J Endocrinol.* – 2017. – Vol. 232, № 2. – P. 337–350. doi: 10.1530/JOE–16–0423. PMID: 28052998.

305. Луценко, Л. А. Патология щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста: прекоцепционная подготовка и тактика ведения во время беременности / Л. А. Луценко // *Клиническая тиреоидология.* – 2015. – № 2 (66). – С. 111–115.

306. Límanová, Z. Thyroid gland and pregnancy – summary of important findings / Z. Límanová // *Vnitr. Lek.* – 2015. – Vol. 61, № 10. – P. 862–867.

307. Значение тиреоидной дисфункции в реализации репродуктивной функции / А. А. Олина [и др.] // *Уральский медицинский журнал.* – 2014. – № 4 (118). – С. 23–25.

308. Гиперпролактинемия в практике гинеколога: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / О. Р. Григорян [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 2013. – № 4. – С. 14–20.

309. Гиперпластический синдром репродуктивной системы у женщин в перименопаузе: тактика консервативной терапии и реабилитации / М. А. Звычайный [и др.] // *Гинекология.* – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 44–48.

310. Перспективы исследования экспрессии рецепторов к эстрогенам для диагностики опухолей щитовидной железы / И. М. Кветной // *Успехи современной биологии.* – 2018. – Т. 138, № 5. – С. 446–450.

311. Гипотиреоз у беременных: клинико-морфологические параллели / Т. Павлова [и др.] // *Врач.* – 2015. – № 4. – С. 47–49.

312. Transient Hyperthyroidism following the ingestion of complementary medications containing kelp seaweed: A case-report / A. Gherbon [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 37. – P. 17058.

313. Thyroid hormones, silencing mediator for retinoid and thyroid receptors and prognosis in primary breast cancer / B. Nisman [et al.] // *Anticancer Res.* – 2020 – № 40 (11). – P. 6417–6428.

314. Дубоссарская, Ю. А. Физиология гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и ее связь с другими эндокринными железами / Ю. А. Дубоссарская, З. М. Дубоссарская // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 1 (15). – С.7–12.

315. Литвиненко, А. А. Роль функциональных и структурных изменений щитовидной железы в формировании и протекании дисгормональных процессов и рака молочной железы / А. А. Литвиненко, С. Г. Бугайцов // Университетская клиника. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 106–110.

316. Зинчук, С. Ф. Патология щитовидной железы как фактор риска развития доброкачественной гиперплазии молочных желез с учетом этнической принадлежности / С. Ф. Зинчук, И. Н. Оленёва // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 281.

317. Study of the prevalence of autoimmune thyroid disease in women with breast cancer / P. A. Freitas [et al.] // Endocr. Pract. – 2016 – Vol. 22, № 1. – P. 16–22.

318. Chaker, L. Thyroid function: Thyroid dysfunction and breast cancer risk – an unfinished story / L. Chaker, T. J. Visser // Nat. Rev. Endocrinol. – 2016. – Vol. 12, № 6. – P. 313–314.

319. Expression of sodium iodide symporter in human breast tissues / A. Angelousi [et al.] // J. BUON. – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 53–60.

320. Endocrinologic diseases management during breastfeeding / P. Serrano [et al.] // Med. Clin. (Barc). – 2015. – Vol. 144, № 2. – P.73–79.

321. Кузнецова, И. А. Состояние щитовидной железы у женщин с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы / И. А. Кузнецова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2009. – № 3. – С. 198–203.

322. Иноятова, Н. А. Роль дефицита йода в развитии доброкачественных образований в щитовидной и молочных железах / Н. А. Иноятова, Ш. Т. Самиева // Известия Академии Наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2018. – № 4 (203). – С. 89–95.

323. Климов, В. С. Нарушение репродуктивной функции при патологии щитовидной железы / В. С. Климов, Л. О. Абатурова, Д. Р. Любимая // Молодой ученый. – 2017. – № 14.2 (148.2). – С. 22–25.

324. Купина, А. Д. Особенности развития репродуктивных нарушений у женщин с аутоиммунным тиреоидитом / А. Д. Купина, Ю. А. Петров, А. Е. Шаталов // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – С. 95.

325. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. – WHO/NUT/94/6. – Geneva: World Health Organization, 1994.

326. Маменко, М. Е. Причины и последствия дефицита йода в питании женщин и детей / М. Е. Маменко, О. В. Швец // Современная педиатрия. – 2017. – № 8 (88). – С. 12–20.

327. Дзахмишева, И. Ш. Профилактика йододефицита функциональными продуктами питания / И. Ш. Дзахмишева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10–11. – С. 2418–2421.

328. Карагизова, А. Б. Прогресс в ликвидации йодной недостаточности. Современное состояние / А. Б. Карагизова, Ж. Т. Толысбаева // Наука и здравоохранение. – 2014. – № 1. – С. 21–23.

329. Жуков, А. О. Психические расстройства, возникающие в условиях дефицита йода / А. О. Жуков // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – № 5. – С. 77–87.

330. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат) / Г. А. Мельниченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – № 21 (4). – С. 14–20.

331. Vanderpump, M. Epidemiology of iodine deficiency / M. Vanderpump // Minerva Med. – 2017. – Vol. 108. № 2. – P. 116–123. doi: 10.23736/S0026–4806.16.04918–1. PMID: 27973468.

332. ICCIDD/UNICEF/WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for program managers: WHO – Geneva. – 2007. – P. 1–66.

333. Brucker-Davis, F. Thyroid and the environment / F. Brucker-Davis, S. Hiéronimus, P. Fénelon // *Presse Med.* – 2016. – Vol. 45, № 1. – P. 78–87.

334. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии / Р. И. Глушаков [и др.] // *Казанский медицинский журнал.* – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 77–84.

335. Рожко, В. А. Современное состояние проблемы аутоиммунного тиреоидита / В. А. Рожко // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2019. – Т. 60, № 2. – С. 3–4.

336. Мацуганова, Т. Н. Течение и ведение беременности у женщин с патологией щитовидной железы / Т. Н. Мацуганова, Л. Е. Радецкая, А. Г. Бресский // *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 72-ой научной сессии сотрудников университета. Витебский государственный медицинский университет.* – 2017. – С. 267–268.

337. Российская ассоциация эндокринологов заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода кодирование по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E01–E02/E04.0–2/E04.8–9/E07.9: Клинические рекомендации. – М., 2020. – С. 45.

338. Оценка эффективности йодной профилактики в г. Уфе / Е. М. Степанова [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2016. – Т. 11, № 6 (66). – С. 72–75.

339. Обеспеченность йодом взрослого населения Санкт-Петербурга / Д. Е. Соболева // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 23–29. doi: 10.14341/ket9478.

340. Bailey, R. L. The epidemiology of global micronutrient deficiencies / R. L. Bailey, Jr. K. P. West, R. E. Black // *Ann. Nutr. Metab.* – 2015. – Vol. 66, № 2. – P. 22–33.

341. Панькив, В. И. Проблема сочетанного дефицита йода и селена в развитии заболеваний щитовидной железы / В. И. Панькив // *Международный эндокринологический журнал.* – 2014. – № 5 (61). – С. 75–80.

342. How do we improve the impact of iodine deficiency disorders prevention in Europe and beyond? / H. Völzke [et al.] // *Eur Thyroid J.* – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. 193–200.

343. Zimmermann, M. B. Iodine deficiency // M. B. Zimmermann // *Endocr. Rev.* – 2009. – Vol. 30, N4. – P.376–408.

344. Байметов, Ш. Т. Влияние экологии на заболевания щитовидной железы / Ш. Т. Байметов, К. К. Байметова // *Электронный научный журнал Международный студенческий научный вестник.* – 2020. – № 2. – Режим доступа: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=19967>.

345. Демина, Т. Н. Профилактика и лечение йодного дефицита у беременных / Т. Н. Демина, Н. Ф. Алипова, Н. А. Фирсова // *Медико-социальные проблемы семьи.* – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 7–13.

346. Srivastava, S. A crossover study evaluating effect of timing of levothyroxine on thyroid hormone status in patients of hypothyroidism / S. Srivastava // *Assoc Physicians India.* – 2018. – Vol. 66, № 9. – P. 37–40.

347. Decision-analytic modeling studies in prevention and treatment of iodine deficiency and thyroid disorders: a systematic overview / U. Rochau [et al.] // *Thyroid.* – 2020. – Vol. 30, № 5. – P. 746–758. doi: 10.1089/thy.2018.0776. PMID: 31964247.

348. Субклінічна гіпофункція щитоподібної залози у вагітних з аутоімуннологічним захворюванням залози / Ю. Кшисек [та ін.] // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2012. – № 33 (5). – С. 10–12.

349. Романенко, Т. Г. Особенности функционирования щитовидной железы у беременных на фоне йододефицита / Т. Г. Романенко, О. И. Чайка // *Международный эндокринологический журнал.* – 2014. – № 4 (60). – С. 89–94.

350. The effects of iodine supplementation in pregnancy on iodine status, thyroglobulin levels and thyroid function parameters: results from a randomized controlled clinical trial in a mild-to-moderate iodine deficiency area / S. Censi [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 4, № 11. – P. 2639. doi: 10.3390/nu11112639. PMID: 31689890; PMCID: PMC6893432.

351. Беспалов, В. Г. Йод и женское здоровье / В. Г. Беспалов, И. А. Туманян // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 13–21.
352. Мальцева, М. Е. Состояние здоровья больных аутоиммунным тиреоидитом в фазе тиреотоксикоза в регионе йододефицита / М. Е. Мальцева // *Актуальные проблемы современной науки*. – 2015. – № 2 (81). – С. 108–110.
353. Младенцев, П. И. Актуальность диагностики синдрома множественных эндокринных нарушений и его коррекция при лечении аутоиммунного тиреоидита / П. И. Младенцев, О. И. Хабарова // *Вестник Хакасского государственного университета им. Н. Ф. Катанова*. – 2014. – № 8. – С. 61–65.
354. Платонова, Н. М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы / Н. М. Платонова // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 12–21.
355. Петров, Ю. А. Гипофункция щитовидной железы и беременность / Ю. А. Петров, А. Е. Блесманович, А. Г. Алехина // *Электронный научный журнал Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 5. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27890>.
356. Maternal hypothyroxinemia-induced neurodevelopmental impairments in the progeny / H. Min [et al.] // *Mol Neurobiol*. – 2016. – Vol. 53, № 3. – P. 1613–1624.
357. Кравченко, В. И. Биологическая роль йода и йодная недостаточность как патогенетический факторвозникновения тиреоидной патологии у беременных и ее профилактика / В. И. Кравченко, Б. К. Медведев // *Международный эндокринологический журнал*. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 111–118.
358. Богатырева, Л. Н. Йододефицитные состояния у беременных и детей раннего возраста / Л. Н. Богатырева, М. Х. Албакова, Х. А. Албакова // *Успехи современной науки*. – 2016. – Т. 10, № 11. – С. 61–63.
359. Султаналиева, Р. Б. Оценка обеспечения питания йодом беременных и кормящих женщин в Кыргызстане / Р. Б. Султаналиева, Г. И. Бейшекеева, Г. А. Герасимов // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 34–37.

360. Влияние дефицита йода на репродуктивное здоровье женщины / Р. М. Есаян [и др.] // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 33–36.

361. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных с диффузным токсическим зобом / В. А. Петрухин [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 70–78.

362. Бережной, В. В. Интеллект ребенка и йодный дефицит: механизмы негативного влияния и пути профилактики / В. В. Бережной, М. Е. Маменко // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 6 (62). – С. 41–45.

363. Абдулхабирова, Ф. М. Йододефицитные состояния во время беременности / Ф. М. Абдулхабирова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 6. – С. 43–45.

364. Лубяная, С. С. Изучение репродуктивного здоровья у беременных с тиреоидными дисфункциями / С. С. Лубяная, Е. В. Лисеенко // Здоровье женщины. – 2014. – № 4 (90). – С. 50.

365. Особенности психоэмоционального статуса пациентов с патологией щитовидной железы / Ю. В. Синицына [и др.] // Российский семейный врач. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 35–41.

366. Трошина, Е. А. Профилактика йододефицитных заболеваний у беременных и кормящих. Современные рекомендации по использованию йодида калия / Е. А. Трошина // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 72–76.

367. Герзанич, С. О. Алгоритм прогнозирования невынашивания беременности в условиях природного йодного дефицита / С. О. Герзанич, О. Ю. Мулеса // Здоровье женщины. – 2018. – № 8 (134). – С. 48.

368. Громова, Е. В. Изменение биохимические показатели крови плода в зависимости от обеспеченности организма матери йодом / Е. В. Громова, А. В. Кокорев, Н. П. Громов // Вестник научных конференций. – 2016. – № 3–2 (7). – С. 27–28.

369. Thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid antibodies, and pregnancy outcomes / T. Plowden [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 217, № 6. –

P. 697.e1–697.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2017.09.001. PMID: 28917612. PMCID: PMC5712235.

370. Ghassabian, A. Impact of mild thyroid hormone deficiency in pregnancy on cognitive function in children: lessons from the Generation R Study / A. Ghassabian, J. Henrichs, H. Tiemeier // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 221–232.

371. Ma, Z. F. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review / Z. F. Ma, S. A. Skeaff // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 24, № 8. – P. 1195–1209.

372. Перинатальный менеджмент при заболеваниях щитовидной железы: синопсис и алгоритмы / Ю. В. Давыдова [и др.] // *Репродуктивная эндокринология.* – 2012. – № 5 (7). – С. 17–21.

373. Antiproliferative/cytotoxic effects of molecular iodine, povidone-iodine and Lugol's solution in different human carcinoma cell lines / H. Rösner [et al.] // *Oncol Lett.* – 2016. – № 12 (3). – P. 2159–2162. doi: 10.3892/ol.2016.4811. PMID: 27602156. PMCID: PMC4998524.

374. Aceves, C. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues / C. Aceves, B. Anguiano, G. Delgado // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23, № 8. – P. 938–946.

375. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. / Е. А. Трошина [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2018. – № 64 (1). – С. 21–37. doi: org/10.14341/probl9308.

376. Федотов, Ю. Н. Организация и технологическое обеспечение хирургического лечения заболеваний щитовидной железы / Ю. Н. Федотов // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2010. – № 7(31). – С. 82–94.

377. Староконь, П. М. Возможности современных хирургических технологий в лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез / П. М. Староконь, Р. М. Шабает // *Национальные проекты – приоритет развития*

здравоохранения регионов. Материалы 54-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – 2019. – С. 662–663.

378. Анализ эффективности методов малоинвазивного лечения кист молочных желез под УЗ-навигацией / М. И. Арабачян [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – Т. 1, № 3. – С. 71–74.

379. Гатина, Р. М. Склеротерапия кист молочных желез под ультразвуковым контролем – альтернатива хирургическому лечению / Р. М. Гатина // Материалы научно-практической конференции 1 декабря 2016. Новые технологии в онкологии. – 2016. – С. 177–178.

380. Lakoma, A. Minimally invasive surgical management of benign breast lesions / A. Lakoma, S. K. Eugene // Gland Surgery. – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 142–148.

381. Малоинвазивные технологии при лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез – перспективы применения / Р. Н. Долгих [и др.] // РОХ. Материалы общероссийского хирургического форума «Национальный хирургический конгресс» Москва, 4–7 апреля, 2018 года. – 2018. – С. 473–474.

382. Арабачян, М. И. Эволюция методов лечения кистозной формы мастопатии / М. И. Арабачян, В. И. Соловьев, А. В. Борсуков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 151–156.

383. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностке, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез / И. В. Высоцкая [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – № 3. – С. 43–52.

384. Ткаченко, Л. В. Роль агонистов гонадотропин-рилзинг-гормона в комплексной терапии гиперпластических процессов репродуктивных органов / Л. В. Ткаченко, Л. И. Свиридова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63, № 2. – С. 6–11.

385. Доброкачественная дисплазия молочной железы / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. – 2020. – 77 с.

386. Роль 7-гидроксиматаирезинола в модуляции метаболизма эстрогенов и терапии мастопатии / А. Н. Рубашкина [и др.] // Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 43–48.

387. Рожкова, Н. И. Применение *Vitex agnus castus* при различных формах мастопатии / Н. И. Рожкова, Е. В. Меских // Status praesens. – 2012. – № 1 (7). – С. 39–43.

388. Татарчук, Т. Ф. Масталгия. Тактика ведения с позиций эндокринной гинекологии / Т. Ф. Татарчук // 3 турботой про здоров'я жінки. – 2014. – № 4 (52). – С. 22–23.

389. Pain and depression in gynecology patients / E. L. Poleshuk [et al.] // Psychosomatics. – 2009. Vol. 50, № 3. – P. 270–276.

390. Лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы и мастодинии / Н. И. Рожкова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 22–27.

391. Зайченко А. В. Препараты прогестерона в клинической практике / А. В. Зайченко // 3 турботой про здоров'я жінки. – 2014. – № 4 (52). – С. 61–62.

392. Коган, И. Ю. Местное применение микронизированного прогестерона у больных репродуктивного возраста с мастопатией / И. Ю. Коган, Е. В. Мусина // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 102–106.

393. Коган, И. Ю. Прогестерон в лечении мастопатии: монография / И. Ю. Коган, М. О. Мясникова, Е. В. Мусина / под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб.: Лема, 2012. – 68 с.

394. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels Realtime-sonographie / J. Brunn [et al.] // Dtsch. med. Wochenschr. – 1981. – Vol. 106, № 41. – P. 1338–1334.

395. Шустов, С. Б. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии: Науч. метод. изд. / С. Б. Шустов, Ю. Ш. Халимов. – СПб.: ЭЛБИ СПб, 2001. — 239 с.

396. Ferriman D. Clinical assessment of body hair growth in women / D. Ferriman, J.D. Gallwey // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1961. – № 21. – P. 1440–1447.

397. Бауэр, Ганскурт. Цветной атлас по кольпоскопии: пер. с нем. / Г. Бауэр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 288 с.

398. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age / M. G. Munro [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 113, № 1. – P. 3–13.

399. Deneris, A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding / A. Deneris // *J. Midwifery Womens Health.* – 2016. – Vol. 61, № 3. – P. 376–379.

400. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи. Аномальные маточные кровотечения / В. К. Чайка [и др.] // Унифицированные клинические протоколы медицинской помощи по акушерству и гинекологии выпуск 2. – Министерство Здравоохранения Донецкой Народной Республики, 2020. – С. 329–367.

401. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women / S. Singh [et al.] // *Clinical Practice–Gynaecology Committee. J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 473–475.

402. James, A. H. Heavy menstrual bleeding: work-up and management / A. H. James // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2016 – № 1. – P. 236–242.

403. Нарушения менструального цикла, поэтапная терапия / В. А. Заболотнов [и др.] // *Здоровье женщины.* – 2014. – № 1 (87). – С. 63–72.

404. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103, № 4. – P. e27–e32.

405. Алгоритм цитологической диагностики заболевания молочной железы / Н. Н. Рахимова [и др.] // *Новости клинической цитологии России.* – 2015. – Т. 19, № 1–2. – С. 53–54.

406. Significance of Morphometric Parameters in the Categorization of Breast Lesions on Cytology / H. Yadav [et al.] // *Turk. Patoloji Derg.* – 2015. – Vol. 31, № 3. – P. 188–193.

407. Возможности маммографии в диагностике рака молочной железы / А. А. Кильчевский // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами. Материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – 2017. – С. 21–22.
408. Нишанова, Ю. Х. Роль лучевых методов в дифференциальной диагностике фиброзно-кистозной мастопатии молочной железы / Ю. Х. Нишанова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – № 6. – С. 96–100.
409. Эволюция ультразвукового метода исследования молочных желез / М. А. Эрштейн [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2018. – Т. 18, № 2 – С. 3.
410. Соломонова, А. М. Комплексная лучевая диагностика и оценка эффективности лечения гиперпластических процессов молочной железы: дис. ... канд. мед. наук / А. М. Соломонова. – Астана, 2015. – 167 с.
411. Mammography screening among the elderly: a research challenge / S. Maureen [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 128, № 12. – P. 1362.
412. Hall, F. Mammographic reporting of breast arterial calcification / F. Hall // AJR Am J Roentgenol. – 2019. – Vol. 213, № 3. – P. 145. doi: 10.2214/AJR.18.20999. PMID: 31437027.
413. Can problematic fibroepithelial lesions be accurately classified on core needle biopsies? / S. Bandyopadhyay [et al.] // Hum. Pathol. – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 38–44.
414. 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, № 2. – P. 385–391.
415. Шумакова, Т. А. Применение международной классификации BI-RADS в маммологической практике: руководство для врачей / Т. А. Шумакова [и др.]. – СПб.: ЭЛБИ–СПб, 2018. – 208 с.

416. Сенча, А. Н. Ультразвуковое исследование молочных желез. Шаг за шагом. От простого к сложному / А. Н. Сенча. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 184 с. ISBN 978–5–00030–605–5.

417. Probably benign breast nodular lesions (BI-RADS 3): correlation between ultrasound features and histologic findings / Pistolesse C. [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 78–84. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.09.004. PMID: 30340921.

418. Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy / L. Neal [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2014. – Vol. 89, № 4. – P. 536–547.

419. Осомбаева, А. М. Трепанбиопсия при опухолях молочной железы / А. М. Осомбаева // Collection of scientific articles LX International correspondence scientific and practical conference. – 2020 – P. 109–112.

420. Петров, С. В. Руководство по иммуноцитохимической диагностике опухолей человека / под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлин. – Казань, 2000. – 288 с.

421. Савостикова, М. В. Иммуноцитохимическое исследование в диагностике и оценке важнейших факторов прогноза злокачественных и доброкачественных образований: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М. В. Савостикова. – Москва, 2007. – 20 с.

422. Immunohistochemical analysis of estrogen receptor alpha, estrogen receptor beta and progesterone receptor in normal human endometrium / I. Mylonas [et al.] // *Acta histochemica.* – 2004. – № 106. – P. 245–252.

423. Hormonal regulation of apoptosis and the Fas and Fas ligand system in human endometrial cells / J. Song [et al.] // *Molecular Human Reproduction.* – 2002. – Vol. 8, № 5. – P. 447–455.

424. Grattan, D. R. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo–prolactin axis / D. R. Grattan // *J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 226, № 2. – P. 101–122. PMCID: PMC4515538.

425. Methods of assessment of iodine status in humans: a systematic review / D. Ristic-Medic [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89, № 6. – P. 2052S–2069S.

426. Анализ современных рекомендаций и критериев Всемирной Организации Здравоохранения по оценке йоддефицитных состояний / Э. П. Касаткина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1997. – № 4. – С. 3–6.

427. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 334 с.

428. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – МедиаСфера, 2002. – 70 с.

429. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А. Г. Кочетов [и др.]. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.