

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П. Л. ШУПІКА

УСАЧОВА СВІТЛАНА ПЕТРІВНА

УДК 618.19-006-02:618.17-008.8-07-08

**ПОРУШЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ І МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ
У ЖІНОК З ДОБРОЯКІСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ
ЗАЛОЗ: ДІАГНОСТИКА І ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

Науковий керівник

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Вдовиченко Юрій Петрович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», завідувач відділення реабілітації репродуктивної функції жінок

доктор медичних наук, професор **Заболотнов Віталій Олександрович**, Комунальний заклад «Житомирський інститут медсестринства», завідувач кафедри сестринської справи

Захист дисертації відбудеться « 12 » червня 2015 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « 08 » травня 2015 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент

О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серед основної патології у жінок репродуктивного віку основне місце займають порушення репродуктивної і менструальної функції, які часто поєднуються (Ниаури Д. А. и соавт., 2010; Коган И. Ю. и соавт., 2012; Henderson B. E. et al., 2013). Основними причинами розвитку жіночого безпліддя є високий рівень дисгормональних порушень в репродуктивному періоді, значна частота запальних змін органів малого тазу, несприятливий вплив екологічних чинників, істотний рівень супутньої соматичної захворюваності тощо (Трофимова Т. Н. и соавт., 2013; Joshi K. et al., 2011; Joshi M. et al., 2012; Potgieter H. C. et al., 2014).

В умовах сьогодення доброякісні захворювання молочних залоз (МЗ) є патологією, що досить часто зустрічається серед жінок репродуктивного віку, а в структурі смертності жінок рак МЗ посідає одне з перших місць (Бохман Я. В. и соавт., 2011; Коган И. Ю. и соавт., 2012; Корнацкая А. Г., Дубенко О. Д., 2012). Серед широкого спектру причин такої несприятливої ситуації виділяють початкові дисгормональні порушення, які можуть починатися з пубертатного періоду, обтяжений репродуктивний анамнез, медико-соціальні причини тощо (Волков Н.А., 2012; Harris J.R. et al., 2012).

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій з проблем порушень репродуктивної і менструальної функції, а також доброякісної патології молочних залоз (ДПМЗ) у жінок репродуктивного віку зокрема, наукові дослідження, що стосуються взаємозв'язку цих патологій, практично, відсутні, а наявні в даному напрямку поодинокі публікації носять фрагментарний характер. Все вищевикладене свідчить про актуальність обраного наукового завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології і перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки та перинатальної охорони плода на сучасному етапі», № державної реєстрації 0106 U010506.

Мета роботи та задачі дослідження. Метою роботи було підвищення ефективності лікування порушень репродуктивної і менструальної функції у пацієнток з доброякісною патологією молочних залоз на основі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження.

1. Встановити основні причини розвитку порушень менструальної і репродуктивної функцій.
2. Оцінити структуру безпліддя у жінок з порушеннями менструальної функції і патологією молочних залоз.
3. Вивчити частоту і структуру патологічних змін з боку молочних залоз у жінок з порушеннями менструальної і репродуктивної функції.

4. Встановити взаємозв'язок між частотою різних варіантів фіброзно-кістозної хвороби і характером дисгормональних порушень.

5. З'ясувати особливості імунного статусу в пацієнок з порушеннями репродуктивної і менструальної функції при доброякісній патології молочних залоз.

6. Оцінити ефективність вдосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів при порушеннях репродуктивної і менструальної функції у жінок з доброякісною патологією молочних залоз.

Об'єкт дослідження – порушення репродуктивної функції.

Предмет дослідження – функціональний стан репродуктивної системи і молочних залоз.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, мамографічні, ендокринологічні, імунологічні і статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено дані про причини і патогенез порушень репродуктивної функції у жінок на основі встановлених взаємозв'язків між клінічними, ехографічними, імунологічними і ендокринологічними порушеннями при поєднанні порушень менструальної функції і доброякісної патології молочних залоз. Показано роль фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз в розвитку порушень менструальної і репродуктивної функцій.

Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів за наявності безпліддя у жінок з доброякісною патологією молочних залоз.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено чинники ризику розвитку порушень репродуктивної і менструальної функції у жінок з доброякісними захворюваннями молочних залоз. Представлено оцінку інформативності основних методів обстеження (клінічних, ехографічних, імунологічних та ендокринологічних) в діагностиці і контролі за ефективністю лікувально-профілактичних заходів, що проводяться. Показано порівняльні аспекти клінічного перебігу безпліддя залежно від характеру порушень менструальної функції і патологічних змін молочних залоз.

Вдосконалено і упроваджено алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів щодо зниження частоти порушень репродуктивної і менструальної функції в жінок з доброякісною патологією молочних залоз на основі поетапного підходу з використанням ендоскопічних методів, направленої гормональної корекції і стимуляції овуляції.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2010 по 2014 рр. Проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 130 жінок з порушеннями репродуктивної і менструальної функції і доброякісною патологією молочних залоз. Самостійно проведено забір і підготовку біологічного матеріалу. Автором удосконалено алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів щодо зниження частоти безпліддя в жінок з порушеннями менструальної функції і патологічними змінами молочних залоз на

основі використання поетапного підходу з використанням ендоскопічних методик, направленої гормональної корекції і стимуляції овуляції. Статистична обробка отриманих даних проведена винятково автором.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та висновки дисертаційної роботи було оприлюднено та обговорено на пленумі та з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України (Одеса, 2011; Київ, 2012, 2013), засіданні Асоціації акушерів-гінекологів м. Києва (Київ, 2012), конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика (Київ, 2012), міжнародних школах-семінарах «Досягнення й перспективи перинатальної медицини» (Харків, 2011; Вінниця, 2013); 3-й спеціалізованій медичній виставці «Здоров'я жінки й дитини» (Київ, 2011).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 робіт, з яких 5 статей – у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, тези матеріалів наукової конференції за фахом.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 122 сторінках та складається із вступу, огляду літератури, розділу, присвяченого методам досліджень та лікувально-профілактичним заходам; двох розділів власних досліджень, аналізу та обговоренню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, бібліографічного покажчика літератури, який нараховує 217 джерел кирилицею та латиною. Дисертація ілюстрована 15 таблицями та 9 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. При обстеженні пацієнток з порушеннями менструальної функції в наше дослідження була відібрана група з 130 хворих з ановуляцією і недостатністю лютеїнової фази (НЛФ), яким до і після лікування проводили обстеження молочних залоз.

З метою виключення органічних захворювань жіночих статевих органів, для оцінки стану репродуктивної системи і гормонально залежних органів хворим проводили комплексне клініко-гормональне, ультразвукове, рентгенологічне, імунологічне, ендоскопічне і морфологічне дослідження. Ендокринні порушення менструального циклу за типом ановуляції діагностовано в 73 з 130 хворих (56,2 %) (підгрупа 1.1), за типом НЛФ – в 57 (43,8 %) (підгрупа 1.2).

Діагноз ендокринного безпліддя ставився згідно стандартам протоколів ВООЗ (2010) за відсутності анатомічних змін матки і маткових труб за результатами лапароскопії, гістеросальпінгографії і після виключення чоловічого чинника за даними розгорнутої спермограми.

Вік пацієнток становив 21-37 років, їх середній вік склав $27,1 \pm 2,3$ років, тобто репродуктивний вік. Терміни спостереження – від одного до трьох років.

Критерії включення пацієнток в дослідження: ендокринне безпліддя, обумовлене ановуляцією; ендокринні форми безпліддя при регулярному ритмі менструацій у поєднанні з НЛФ; вік хворих від 21 до 37 років.

Критерії виключення пацієнток з дослідження: чоловічий чинник безпліддя; імунний чинник безпліддя; пухлини матки і придатків неуточненого генезу; дисфункціональні маткові кровотечі (ДМК) неуточненого генезу; гострі запальні захворювання органів малого тазу в період обстеження; вагітність і лактація; декомпенсовані захворювання серцево-судинної системи – тромбози, тромбоемболії в анамнезі, артеріальна гіпертензія; цукровий діабет, захворювання щитовидної залози, надниркових та інших залоз внутрішньої секреції.

Соматичний анамнез включав аналіз перенесених в дитинстві інфекційних захворювань, особливо в період статевого дозрівання, супутніх екстрагенітальних захворювань, травм, оперативних втручань в різні періоди життя жінки.

Гінекологічний анамнез включав аналіз менструальної функції – вік менархе, характер становлення менструального циклу та його особливості протягом життя і при зверненні до лікаря, наявність порушень менструального циклу (час появ, причина і характер); особливості репродуктивної функції – вагітності, їх кількість, результати, ускладнення вагітності, пологів, абортів і мимовільних викиднів; характер безпліддя та його тривалість; методи контрацепції.

Вивчення лікування, що раніше проводилося: об'єм, види терапії, її тривалість та ефективність до звернення пацієнтів в клініку (медикаментозне і оперативне).

При об'єктивному обстеженні особливу увагу приділяли особливостям статури, ознакам ендокринно-змінних порушень (ступінь і тип ожиріння); стану шкірних покривів і підшкірної (жирової) клітковини, характеру обволосіння.

Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводили для оцінки розташування матки і придатків трансабдомінальним і трансвагінальним датчиком на апараті «Toshiba-RSA-123» з частотою датчика 5 МГц за загальноприйнятими методиками (Стрижаков А. Н. и соавт., 2009; Митьков В. В., 2010). У пацієнток з регулярним ритмом менструацій дослідження проводили на 5-7-й день менструального циклу, а при порушенні ритму менструацій – на будь-який день циклу.

Для виключення патологічних змін з боку гіпофіза хворим з підвищеним рівнем пролактину проводили рентгенологічне дослідження черепа і турецького сідла – краніограма в сагітальній і фронтальній проекції. З метою виключення мікроаденоми гіпофіза проводили комп'ютерну томографію.

Для оцінки стану матки і труб, особливостей і ступеня поширення спайкового процесу, всім пацієнткам проводили гістеросальпінгографію. При регулярному ритмі менструацій дослідження проводили на 17-23-й день менструального циклу, при порушенні ритму менструацій – на будь-який день циклу.

Гістероскопію і лікувально-діагностичну лапароскопію проводили за загальноприйнятою методикою (Айламазян Э. К., 2014) пацієнткам з регулярним ритмом менструацій і при підозрі на патологію матки і маткових труб – при порушеному ритмі менструацій. За показаннями при лапароскопії виконували біопсію і клиновидну резекцію яєчників, ендокоегуляцію ендометріюїдних гетеротипій, розподіл спайок і видалення кіст яєчників.

З метою оцінки стану ендометрія під контролем гістероскопії проводили діагностичне вишкрібання ендометрія з подальшим патоморфологічним дослідженням.

Оцінку гіпоталамо-гіпофізарно-яєчнико-надниркової системи проводили за даними вмісту наступних гормонів: пролактину (ПРЛ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу (Е2), тестостерону (Т), дегідроепіандростерону (ДЕАС), кортизолу (К) і 17-оксипрогестерону (ОП), які визначали методом твердофазного хемілюмінісцентного імуноаналізу із застосуванням стандартних тест-систем на аналізаторі імунохімії (Куликов Е.П. и соавт., 2010).

При регулярному ритмі менструацій вміст ПРЛ, Е2, Т, ДЕАС, К і 17-ОП визначали на 5-7-й день циклу. Рівні Е2 і П у пацієток з регулярним ритмом менструацій визначали тричі протягом лютеїнової фази: на 17, 21 і 24-й дні менструального циклу.

При ановуляторних циклах (олігоменорея і аменорея II) визначали рівні ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Е2, Т, ДЕАС, К, 17-ОП на будь-який день циклу.

З метою оцінки імунного статусу у 62 пацієток з нейроендокринними порушеннями менструального циклу визначали наступні параметри: ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- α , γ -INF, CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD72, NK (CD16) і ЦВК за загальноприйнятими методиками (Петров С. В. и соавт., 2014).

Клінічні та інструментальні методи обстеження МЗ у пацієток з порушенням менструальної функції ендокринного генезу включали наступні моменти: об'єктивне обстеження – огляд і пальпація; ультразвукове дослідження (УЗД).

Ступінь розвитку молочних залоз визначали за загальноприйнятою шкалою (Прилепская В. Н. и соавт., 2014): I ст. – піднесення соска над грудьми; II ст. – сосок і ареола злегка підведені; III ст. – ареола і залози злегка підведені; IV ст. – ареола і сосок підносяться над МЗ; V ст. – ареола зливається з контуром залози, сосок підноситься над контуром залози і ареоли.

Мануальне дослідження включало поверхневу і глибоку пальпацію МЗ. При цьому звертали увагу на форму, консистенцію МЗ, наявність вузлових утворень, при виявленні яких уточнювали їх розмір, консистенцію, рухливість, зв'язок з належними тканинами, шкірою. При пальпації сосків визначали наявність виділень, їх характер: безбарвні, сукровичні, гнійні, виділення молозива. Ступінь галактореї оцінювали згідно загальноприйнятої класифікації (Прилепская В. Н. и соавт., 2014).

Обов'язковим було обстеження аксилярних зон з метою виявлення збільшених лімфовузлів.

Ультразвукове дослідження молочних залоз проводили на апараті «Toshiba-RSA-123» з частотою датчика 8 МГц на 5-7-й день менструального циклу при регулярному циклі і на будь-який день – у пацієток з олігоменореєю та аменореєю. При обстеженні суб'єктивно оцінювали об'ємне співвідношення різних тканин, складових МЗ: залозистий, стромальний і жировий компоненти (Линденбратен Л. Д. и соавт., 2012; Рожкова Н. И., 2013).

Статистична обробка отриманих даних проводилася на персональному комп'ютері з використанням стандартних пакетів програм прикладного статистичного аналізу (Минцер А. П., 2010).

Результати досліджень та їх обговорення. Результати проведених досліджень свідчать, що вік обстежених хворих коливався від 21 до 37 років, складаючи в середньому $27,1 \pm 2,3$ років, тобто всі жінки були репродуктивного віку.

Всі хворі пред'являли скарги на відсутність вагітності. Тривалість безпліддя в обстежених групі, в середньому, складала $4,2 \pm 1,2$ років. Однією з основних причин порушення репродуктивної функції, як відомо, є патологія менструального циклу (Harris J. R. et al., 2012; Stoll B. A., 2014). Згідно з отриманими нами результатами, 56,2 % досліджуваних пацієнток одночасно пред'являли скарги на порушення менструального циклу, причому 33,8 % – за типом аменореї і 22,3 % – олігоменореї. Характерною особливістю було те, що порушення менструальної функції відмічено в 21,5 % хворих з періоду становлення менархе, а в інших 78,5 % пацієнток цикл порушився через 2-8 років після встановлення регулярного ритму менструацій.

Серед основних клінічних проявів патології, що вивчається, скарги на рясні менструації пред'являли 18,5 % жінок, дисменорею з менархе – 28,5 % і тривалі, понад 8 днів, менструації – 3,8 % пацієнток. Крім того, хворобливість і нагрубання МЗ за 3-7 днів до менструації були однією із скарг в 51,5 % хворих, причому до цієї підгрупи увійшли, практично, всі пацієнтки з регулярним ритмом менструацій (41,5 %) і 10,0 % – з олігоменореєю.

В даний час приділяється серйозна увага спадковій схильності у жінок як з патологією МЗ, так і наявністю порушень менструальної функції (Волков Н. А., 2010; Friedenreich C. M. et al., 2014). Нами встановлено, що спадкова схильність до захворювань МЗ виявлена в 7,7 % пацієнток, в 4,6 % жінок по материнській лінії була виявлена доброякісна дисгормональна дисплазія МЗ за типом ФКХ, а в 3,1 % – рак МЗ.

Гінекологічні захворювання в анамнезі, з приводу яких пацієнткам проводилося лікування, відмічені в 49,2 % хворих: хронічний запальний процес придатків і матки в стадії ремісії – в 13,8 %; синдром полікістозних яєчників – в 3,1 %; ектопія шийки матки – в 20,8 %; дисплазія шийки матки – в 1,5 %; зовнішній генітальний ендометріоз – в 0,8 %; захворювання, що передаються статевим шляхом – в 10,8 %; ДМК репродуктивного періоду – в 0,8 % спостережень. Оперативні втручання з приводу гінекологічних захворювань проводилися в 25,4 % пацієнток: гістероскопія (ГС) і роздільне діагностичне вискоблювання (РДВ) з приводу ДМК – в 1,5 % пацієнток; поліпектомія цервікального каналу – в 3,1 %; діагностична лапароскопія з приводу безпліддя – в 5,4 %; тубектомія лапароскопічним доступом з приводу позаматкової вагітності – в 6,9 %; цистектомія і резекція яєчників в зв'язку з наявністю доброякісних кіст – в 8,5 % спостережень. Отримані результати співпадають з думкою ряду авторів (Пустырский Л. А., 2010; Айламазян Э. К., 2014) щодо наявності поєднаної генітальної патології і захворювань МЗ у жінок з порушенням репродуктивної функції.

У період обстеження в клініці при зверненні пацієнток із скаргами на безпліддя і порушення менструального циклу були виявлені ряд особливостей, на які звертали увагу й інші автори (Прилепская В.Н. и соавт., 2014; Henderson B.E. et al., 2013). Так, регулярний ритм менструацій з коливаннями циклу від 26 до 35 днів був виявлений в 43,8 % хворих, а порушення менструальної функції за типом ановуляторних циклів – в 56,2 %. В підгрупі пацієнток з ановуляцією менструальний цикл був порушений за типом олігоменореї в 39,7 % хворих; за типом аменореї II – в 60,3 %. Представляє інтерес аналіз особливостей порушення менструального циклу в обстеженій групі з менархе і до звернення в клініку з приводу безпліддя.

Згідно з отриманими нами даними, з 102 пацієнток з регулярним ритмом менструацій з менархе практично в кожній другій (43,1 %) під впливом різних чинників, через 4-7 років, відмічені порушення менструального циклу за типом олігоменореї – в 9,8 % хворих і аменореї II – в 34,3 % пацієнток. В підгрупі, що складалася з 28 пацієнток (46,4 %), в яких наголошувалася олігоменорея з менархе до моменту звернення в клініку, порушення менструального циклу за типом олігоменореї діагностовано в 19 пацієнток (67,9 %). У 9 хворих (32,1 %) менструації припинилися і у них була виявлена аменорея II.

Отже, заслуговують на увагу дані про характер порушення менструального циклу в обстежуваній групі жінок. Не дивлячись на те, що в 78,5 % обстежених пацієнток з менархе встановився регулярний ритм менструацій протягом репродуктивного періоду під впливом різних чинників, а саме – стрес, операції, ускладнена вагітність, порушення менструального циклу за типом ановуляції зафіксовано практично в кожній другій пацієнтки (56,2 %). Середній інтервал з моменту менархе до порушення менструального циклу склав в нашому дослідженні $6,2 \pm 1,2$ років. Що стосується підгрупи пацієнток з олігоменореєю з менархе, то порушення менструального циклу за типом аменореї II виникли в кожній третій з них (32,4 %) через $5,4 \pm 1,3$ років після встановлення менструацій.

Отже, аналізуючи особливості характеру менструального циклу з менархе і до звернення в клініку, в пацієнток з ендокринними формами безпліддя можна передбачити, що практично в кожній другій жінки (48,7 %) з регулярним ритмом менструацій мали місце приховані порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, які компенсувалися до певного моменту і виявилися під впливом несприятливих чинників. Мабуть, в цих пацієнток велике значення в розвитку порушень менструального циклу відіграють спадкова схильність і особливості впливу ушкоджувальних чинників на механізми нейроендокринної регуляції менструальної функції протягом життя.

Аналіз причин, ймовірно передуючих порушенням менструального циклу і виникненню безпліддя, проведено у всіх 130 хворих. Показано, що такими чинниками з'явилися: важкі стресові ситуації в дитинстві (45,6 %), аборти і мимовільні викидні (11,7 %), оперативні втручання на органах малого тазу (10,7 %), прийом оральних контрацептивів (5,4 %), різке зниження ваги, більш ніж на 10 % (4,4 %), різка над-

бавка ваги більш ніж на 10 % (3,7 %). Конкретну причину, передуючу порушенню менструального циклу і репродуктивної функції, виявити не удалось лише в 18,5 % хворих, що узгоджується з даними досліджень Т. Н. Трофимова та співавторів (2013) і К. Joshi та співавторів (2011) про те, що в кожному п'ятому спостереженні причина порушень менструальної і репродуктивної функції не встановлюється.

Проведені дослідження дозволяють дійти висновку про те, що в кожній другій хворій з ендокринними формами безпліддя порушення менструального циклу виникали під впливом різних чинників після встановлення регулярного ритму менструацій. Це свідчить про початкову неспроможність нейроендокринних структур, які беруть участь в регуляції менструально-репродуктивної функції в цих хворих.

При оцінці характеру репродуктивної функції в 130 пацієнток з різними формами ендокринного безпліддя встановлено, що в 33,1 % в анамнезі були вагітності, які закінчилися пологами, абортами і мимовільними викиднями. У останніх 66,9 % хворих вагітностей не було, тобто первинне безпліддя було діагностоване в 66,9 % пацієнток, вторинне – в 33,1 % пацієнток.

Аналіз репродуктивної функції в обстежуваній групі жінок свідчить про те, що велика частина вагітностей, які виникали спонтанно, закінчувалася штучним перериванням вагітності (35,8 %). Мимовільний викидень в I триместрі відмічений в 23,9 % випадках, позаматкова вагітність – в 13,4 % випадків.

Отже, практично в кожній четвертій жінки з раніше збереженою менструально-репродуктивною функцією причиною подальших порушень з'явилися аборт, мимовільний викидень, позаматкова вагітність, що відноситься до класичних причин жіночого безпліддя (Коган И. Ю. и соавт., 2012; Nathanson K. L. et al., 2012).

При аналізі проведеного раніше лікування було виявлено, що 53,1 % хворих до початку обстеження протягом 4-6 років отримували різні види гормональної терапії. В переважній більшості пацієнток (50,8 %) для регуляції менструального циклу і лікування безпліддя застосовувалися комбіновані естроген-гестагенні препарати і дідрогестерон, що відноситься до основних складових клінічних протоколів МОЗ України.

Таким чином, у більшості хворих гормональна терапія, що проводилася протягом декількох років підряд, виявилася неефективною, оскільки ані регуляції менструального циклу, ані відновлення репродуктивної функції не було досягнуто. Практично в більшості пацієнток гормональні препарати призначалися без повного гормонального скринінгу і уточнення причин порушення менструального циклу.

Результати проведеної клінічної характеристики свідчать, що групи і підгрупи пацієнток були підібрані відповідно до мети і завдань наукового дослідження.

При оцінці результатів бімануального дослідження встановлено, що у 19,2 % пацієнток виявлені ознаки спайкового процесу в малому тазу, в 5,4 % – гіпоплазія матки, 4,6 % – ектопія в стадії епітелізації, 5,4 % – деформація шийки матки; 3,1 % – кондиломи вульви, а в 62,3 % спостережень гінекологічна патологія була, за результатами бімануального дослідження, відсутня.

Одним з найбільш інформативних методів додаткового обстеження є УЗД органів малого тазу (Стрижаків А. Н. і соавт., 2009; Митьков В. В., 2010). Отримані результати дозволили виявити в 48,7 % пацієнток наступну патологію: кістозно змінені яєчники – 50,8 %; гіпоплазію матки – 11,1 %; гіперплазію і поліпи ендометрія – 38,1 %. В 51,3 % пацієнток патологічні зміни за даними УЗД були відсутні.

При комп'ютерній томографії в пацієнток з підвищеним рівнем ПРЛ ($2341,4 \pm 854,2$ мМО/мл) в 18,2 % діагностовано мікроаденому гіпофіза, що дозволило підтвердити, за методикою В. Н. Прилепской та співавторів (2014), функціональний генез гіперпролактинемії.

Згідно з протоколами МОЗ України щодо обстеження безплідних подружніх пар, всім 57 пацієнткам з регулярним ритмом менструацій і 20 – з олігоменореєю була виконана лапароскопія, гістероскопія і РДВ з подальшим гістологічним дослідженням зскрібків ендометрія. Ендоскопічне обстеження не проводили 53 пацієнткам (44 з аменореєю і 9 з олігоменореєю), в яких за даними УЗД і ГСГ патології органів малого тазу виявлено не було.

Результати ендоскопічних методів обстеження 77 безплідних подружніх пар дозволили встановити, що в пацієнток з регулярним ритмом менструацій патологія органів малого тазу при лапароскопічному обстеженні зустрічалася в 87,7 % випадків, а патологія ендометрія при ГС – в 89,5 %. Нормальний стан органів малого тазу і ендометрія виявлено відповідно в 12,3 і 10,5 % випадках. В пацієнток з порушенням менструального ритму за типом олігоменореї при лапароскопічному обстеженні органів малого тазу патологію виявлено в 65,0 % випадків, а при ГС – в 85,0 % пацієнток. В даній підгрупі пацієнток при лапароскопічному і гістероскопічному обстеженні органів малого тазу та ендометрія відповідно в 35 і 15 % хворих патології не виявлена.

Таким чином, діагноз ендокринного безпліддя, обумовленого ановуляцією, в підгрупі пацієнток з олігоменореєю і аменореєю II був підтверджений в 76,7 % хворих, а в підгрупі пацієнток з регулярним ритмом менструацій – в 10,5 %. В останніх пацієнток (відповідно в 23,3 % при ановуляції і у 89,5 % при регулярному ритмі) діагностовано поєднану форму безпліддя.

Оцінку стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової і наднирковозалозної системи проводили згідно протоколам обстеження. Аналіз особливостей гормонального фону при ендокринному безплідді проведено нами в двох підгрупах: в пацієнток із збереженим регулярним ритмом менструацій і в пацієнток з хронічною ановуляцією.

В підгрупі 1.2 у всіх 57 пацієнток була підтверджена НЛФ даними базальної температури «Укорочення другої фази» менше 12 днів і зниження підйому в другу фазу менш ніж на $0,5^{\circ}\text{C}$ і достовірним зниженням середнього рівня Прогестерону в лютеїнову фазу циклу. Не дивлячись на ці показники, базальний рівень Е2 як в першій, так і у другій фазах циклу достовірно не відрізнявся від норми, що ймовірно, було фоном для розвитку відносної гіперестрогенії в даній підгрупі хворих. Гіперандрогенія наднирковозалозного генезу, за даними достовірного

підвищення рівня ДЕАС, діагностована в 17,5 % пацієток, причому в 60,0 % з них вона поєднувалася з достовірним підвищенням рівня Т. Рівні К і 17-ОП у всіх обстежених хворих відповідали нормі.

В підгрупі 1.1 пацієток з ановуляцією за результатами визначення рівня ПРЛ в 52,0 % випадків діагностована гіперпролактинемія і у 48,0 % випадків – нормальний рівень гормону. Гормональні параметри в пацієток з гіперпролактинемією (всі пацієнтки з аменореєю II) характеризувалися достовірним зниженням рівня ФСГ, ЛГ і Е2, причому ступінь гальмування секреції цих гормонів збільшувався залежно від підвищення рівня ПРЛ. Так, в пацієток з мікроаденомою гіпофіза, діагностованою при КТ, базальний рівень ФСГ, ЛГ і Е2 був достовірно нижчим, ніж в пацієток з функціональною гіперпролактинемією. Що стосується пацієток з нормопролактинемією, то відмінності в секреції гонадотропних гормонів і Е2 були виявлені залежно від характеру порушення менструального циклу. У всіх пацієток з нормопролактинемією і аменореєю II показники ЛГ, ФСГ були достовірно зниженими. Згідно критеріям діагностики СПКЯ, у всіх пацієток з олігоменореєю був підтверджений цей діагноз. Аналіз гормональних параметрів в цих пацієток свідчив про достовірне підвищення рівня Т у всіх обстежених хворих з наднирково-залозною гіперандрогенією, діагностованою в 20,0 % пацієток, а підвищення індексу ЛГ/ФСГ до $2,2 \pm 0,4$ відмічено лише в кожній третій хворій. В хворих з олігоменореєю базальні рівні, ФСГ і ЛГ достовірно не відрізнялися від норми. Гіпоестрогенія при достовірному зниженні рівня Е2 мала місце лише в хворих з аменореєю II, в той час, як в хворих з олігоменореєю рівень естрогенної насиченості відповідав нормі, створюючи умови для розвитку відносної гіперестрогенії, що співпадає з даними досліджень Л. Г. Тумилович та співавторів (2010).

При об'єктивному обстеженні МЗ скарги на хворобливість і нагрубання МЗ за 3-7 днів до менструації пред'являли 67 з 130 хворих (51,5 %): з них 54 пацієнтки – з регулярним ритмом менструацій і 13 – з порушеними ритмом менструацій за типом олігоменореї.

При пальпації у всіх 130 хворих молочні залози були м'якими, безболісними, з добре вираженою підшкірно-жировою клітковиною. Лише в 3 хворих (2,3 %) у верхньозовнішньому квадранті правої і лівої молочної залози пальпаторно визначалися тяжисті ущільнення залози, помірно хворобливі при натисканні. Галакторея I-III ступеня виявлена в 30 (23,1 %) з 130 пацієток, причому в 29 – з гіперпролактинемією і аменореєю II і у 1 – з нормальним рівнем пролактину і регулярним ритмом менструацій.

З метою поглибленої оцінки стану МЗ перед призначенням гормональної терапії всім хворим проведено УЗД, що відноситься до стандартів клінічних протоколів.

Зміни МЗ за типом ФКХ в обстеженій групі виявлені в 52 з 130 хворих (40,0 %), недорозвинення структурних елементів МЗ – в 22 з 130 (16,9 %), ранні інволютивні зміни – в 9 з 130 (6,9 %), осередкові утворення – в 4 з 130 (3,1 %).

Частота ФКХ при ановуляції зустрічалася в 1,3 рази частіше, ніж при НЛФ (відповідно 43,9 і 35,1 %). У той же час осередкові утворення МЗ за типом фіброаденоми в 4 рази частіше було діагностовано в пацієток з регулярним ритмом менструацій і НЛФ. Даних пацієток, з виявленими осередковими утвореннями МЗ, перед початком гормональної терапії було проконсультовано онкологом-мамологом. Недорозвинення структурних елементів МЗ практично з однаковою частотою зустрічалася як при НЛФ, так і при ановуляції (відповідно 17,5 і 16,4 %). Ранні інволютивні зміни МЗ були виявлені лише в 9 (12,3 %) пацієток з гіперпролактинемією і ановуляцією за типом аменореї II при тривалості захворювання більше 5 років.

Аналіз особливостей стану МЗ залежно від характеру порушень менструального циклу і гормонального статусу дозволив виявити групу «ризик» щодо розвитку виражених гіперпластичних процесів МЗ за типом аденозу. До цих пацієток відносяться хворі із СПКЯ та олігоменореєю, в яких ановуляція розвивалася на тлі нормального рівня естрогену (відносна гіперестрогенія).

Порівняльний аналіз частоти різних варіантів ФКХ залежно від гормональних порушень свідчить про те, що в пацієток з гіперпролактинемією найчастішими формами були змішана форма фіброзно-кістозної хвороби і дифузна форма з переважанням фіброзного компонента, що можна пояснити тривалою дією гіпоестрогенії. Дифузна форма з переважанням залозистого компонента в 1,7 рази частіше зустрічалася при ановуляції з нормальним рівнем ПРЛ і достовірному підвищенні рівня Е2 в порівнянні з підгрупою пацієток з ановуляцією і гіперпролактинемією. Частота дифузної форми з переважанням кістозного компонента в обох групах була практично однаковою, вказуючи на єдині гормональні механізми формування даної патології при ановуляції.

Оцінка імунного статусу при ендокринному безплідді вивчена нами в трьох підгрупах: в пацієток з нормальною будовою МЗ, з ФКХ і з фіброаденомою. В 62 пацієток вивчені наступні параметри: CD3, CD4, CD8, імунорегуляторний індекс (CD4/CD8), CD72, CD16, ЦБК, IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , γ -INF.

У результаті порівняльної оцінки імунного статусу в пацієток з ендокринними формами безпліддя і різним станом МЗ достовірне зниження показників активності Т-хелперів (CD4) на тлі достовірного підвищення активності клітин-кілерів (CD 16), Т-супресорів (CD8) і TNF- α виявлене при дифузній ФКХ. Проте, аналогічні зміни в клітинній і гуморальній ланці імунітету були діагностовані і в пацієток з нормальною будовою МЗ. Для підгрупи пацієток з фіброаденомою МЗ було характерне підвищення лише активності клітин-кілерів (CD16) і TNF- α . Отримані нами результати по ряду імунологічних параметрів дозволяють передбачити, що імунологічні чинники не є основними в розвитку патології МЗ, на що також вказує ряд авторів (Хасханова Л.Х. и соавт., 2012; Петров С.В. и соавт., 2014).

Відомо, що зміни імунного статусу в пацієток з ендокринними формами безпліддя значною мірою пов'язані з гормональними порушеннями організму жінки,

зокрема, з недоліком секреції прогестерону (Куликов Е. П. и соавт., 2010). Найімовірніше, що однією з основних причин дисгормональної патології МЗ є гормональні чинники, а імунні порушення розвиваються вторинно і не є специфічними для цієї патології.

Це припущення знаходить своє підтвердження в дослідженнях, які показали, що взаємодія між імунною і нейроендокринною системою здійснюється за допомогою гормонів і цитокінів, продукованих Т1-хелперами і Т2-хелперами. Гормони виділяються ендокринними залозами і після аксонів симпатичної і парасимпатичної нервової системи доставляються до органів імунної системи. На лімфоцитах розташована велика кількість рецепторів до гормонів, зокрема до естрогену і прогестерону (Powles T. J., 2012). Встановлено, що прогестерон є імуномодулятором в організмі жінки і його недолік в пацієнток з порушеннями менструального циклу може викликати активацію цитокінів Т1-хелперів і зниження активності Т2-хелперів.

Зміни показників клітинної і гуморальної ланок імунітету, виявлені нами в пацієнток з ановуляцією і НЛФ, узгоджуються з цими даними і підтверджують роль гормональних порушень в розвитку імунологічних реакцій в організмі жінки (Петров С. В. и соавт., 2014).

Після ендоскопічного етапу корекції органічної патології органів малого тазу (спайковий процес, генітальний ендометріоз тощо) 57 пацієнткам була розпочата терапія естроген-гестагенним препаратом, що містить 0,03 мг етінілестрадіолу і 3 мг дроспіренону протягом трьох місяців. В пацієнток з хронічним запальним процесом геніталій і ендометрія в комплекс лікування включали антибактеріальну терапію і фізіотерапевтичне згідно рекомендацій Е. К. Айламазяна (2014). Перерва до початку стимуляції овуляції клостилбегітом складала в цих пацієнток 3 місяці. За цей період вагітність настала в 4 з 57 хворих (7,0 %).

Надалі останнім 53 пацієнткам була почата стимуляція овуляції клостилбегітом за стандартною схемою, яку проводили впродовж 6 місяців. Частота стимуляції овуляції склала 78,0 %, що було підтверджене даними базальної температури і УЗД. Вагітність настала в 15 хворих з 53 (28,3 %).

Отже, в результаті поетапної терапії з включенням в програму лапароскопії, КОК і стимуляції овуляції клостилбегітом відновити репродуктивну функцію удалося в 19 з 57 хворих (33,3 %) з регулярним ритмом менструацій і НЛФ.

Аналіз результатів комплексного обстеження підгрупи пацієнток з олігоменореєю і аменореєю II виявив органічну патологію органів малого тазу в 23,3 % пацієнток у вигляді спайкового процесу, СПКЯ, патологію маткових труб в поєднанні з хронічним ендометритом, гіперплазією і поліпами ендометрія. Отже, діагноз ендокринного безпліддя, обумовленого ановуляцією, було поставлено в 56 (76,7 %) хворих. При обстеженні підгрупи пацієнток з ановуляцією (n=73), гіперпролактинемія діагностована в 38 хворих з аменореєю II, у решти 35 хворих рівень ПРЛ був в межах норми. Після ендоскопічного етапу корекції органічної

патології органів малого тазу в 17 пацієнок з нормальним рівнем ПРЛ як підготовка до стимуляції овуляції всім 35 хворим з нормальним рівнем ПРЛ і ановуляцією було призначено терапію естроген-гестагенним препаратом, що містить 0,03 мг етініл-естрадіолу і 3 мг дроспіренону протягом трьох місяців.

У відповідь на відміну естроген-гестагенного препарату, пацієнткам з нормальним рівнем ПРЛ було розпочато стимуляцію овуляції клостилбегітом за стандартною схемою і проводилася впродовж 6 місяців. Частота стимуляції овуляції склала 78,0 %. Вагітність настала в 14 хворих (40,0 %).

Отже, в результаті поетапної терапії з включенням в програму лапароскопії, КОК і стимуляції овуляції клостилбегітом відновити репродуктивну функцію при ановуляції і нормальному рівні ПРЛ удалося в 14 з 35 пацієнок (40,0 %).

Пацієнткам з гіперпролактинемією (n=38) була призначена терапія бромкриптином в дозі 2,5 мг 2-4 рази на добу протягом 6 місяців, під контролем рівня ПРЛ. Відновити овуляцію бромкриптину в даній групі удалося в 73,7 % пацієнок, вагітність настала в 55,0 % випадках. Отже, в результаті лікування бромкриптином пацієнок з ановуляцією і підвищеним рівнем ПРЛ вагітність настала в 21 з 38 (55,3 %) пацієнок.

На особливу увагу заслуговують дані про стан МЗ в динаміці лікувально-профілактичних заходів, що проводилися.

Аналіз стану МЗ в пацієнок з ендокринними формами безпліддя на тлі прийому коротких циклів монофазного естроген-гестагенного препарату свідчить про позитивний ефект в плані зниження частоти больових відчуттів в 31,6 % пацієнок з регулярним ритмом менструацій і у 17,1 % – з ановуляцією. Посилення болю на тлі даного виду терапії в 2,5 разу частіше діагностовано в підгрупі пацієнок з регулярним ритмом менструацій. В переважній більшості хворих з ендокринними формами безпліддя на тлі терапії, що проводилася естроген-гестагенним препаратом, біль в МЗ не непокоїв.

Контрольне ультразвукове обстеження МЗ свідчить про те, що найбільш чутливі до терапії естроген-гестагенними препаратами є пацієнтки з дифузними формами ФКХ з переважанням кістозного і залозистого компонентів. Додаткових осередкових утворень в даних підгрупах виявлено не було. Діагностована раніше фіброаденома в розмірах в динаміці обстеження не збільшилася.

На тлі стимуляції овуляції клостилбегітом скарги на біль в МЗ в 1-2 циклі відзначали лише 5,7 % жінок. Решта пацієнок скарги на болі в МЗ при відновленні двофазних овуляторних циклів не відзначали. Збільшення раніше виявлених фіброаденом протягом 6 циклів стимуляції не відмічене, також як і поява нових осередкових утворень.

Аналогічно вживанню естроген-гестагенного препарату, нормалізація структури МЗ відмічена в пацієнок з дифузними формами ФКХ з переважанням кістозного і залозистого компонентів, тобто структур залоз, найбільш чутливих до відновлення нормального рівня прогестерону.

На тлі прийому бромкриптину скарги на хворобливі відчуття в МЗ не пред'являла жодна хвора. У результаті 6 місяців лікування бромкриптином поява нових осередкових утворень і збільшення в розмірах раніше виявлених фіброаденом в даній підгрупі пацієнток не відмічена. Аналогічно вживанню естроген-гестагенного препарату клостилбегіту, в пацієнток з раніше виявленою ДФКХ з переважанням кістозного або залозистого компонентів наголошувалася нормалізація структури МЗ.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про необхідність включення в алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів в жінок з різними формами ендокринного безпліддя динамічної оцінки стану МЗ. При цьому вдосконалені лікувально-профілактичні заходи в пацієнток з НЛФ і з ановуляцією позитивно впливають на функціональний стан МЗ, в тому числі і за наявності початкової патології у вигляді різних форм ФКХ і фіброаденоми. Отримані результати є підставою для широкого використання вдосконаленого алгоритму в практичній охороні здоров'я.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено дані і нове вирішення наукової задачі сучасної гінекології щодо підвищення ефективності лікування порушень репродуктивної і менструальної функції у пацієнток з доброякісною патологією молочних залоз на основі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

1. Основними причинами розвитку порушень менструальної і репродуктивної функцій є важкі стресові ситуації в дитинстві (45,6 %), аборти і мимовільні викидні (11,7 %), оперативні втручання на органах малого тазу (10,7 %), прийом гормональних препаратів (5,4 %), різке зниження ваги, більш ніж на 10 % (4,4 %), різка надбавка ваги більш ніж на 10 % (3,7 %). У 18,5 % випадків конкретних причин виділити не вдалося.

2. У структурі безпліддя у жінок з порушеннями менструальної функції переважало первинне – 66,9 % в порівнянні з вторинним – в 33,1 % пацієнток. Серед результатів вагітностей зустрічалася висока частота штучного переривання (35,8 %), мимовільних викиднів в I триместрі (23,9 %) та позаматкових вагітностей (13,4 %).

3. У жінок з порушеннями менструальної і репродуктивної функції функціональний стан молочних залоз характеризувався високою частотою масталгії (51,5 %) і фіброзно-кістозної хвороби (40,0 %), а також наявністю галактореї (23,1 %) і в поодиноких випадках – фіброаденоми (3,1 %).

4. Частота різних варіантів фіброзно-кістозної хвороби залежить від характеру гормональних порушень. В пацієнток з гіперпролактинемією найчастішими формами були змішана і дифузна форми з переважанням фіброзного компонента.

Дифузна форма з переважанням залозистого компонента в 1,7 разу частіше зустрічалася при ановуляції з нормальним рівнем пролактину і підвищенні рівня естрадіолу в порівнянні з пацієнтками з ановуляцією і гіперпролактинемією.

5. Порівняльна оцінка імунного статусу в пацієток з ендокринними формами безпліддя і фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз свідчить про достовірне зниження показників активності Т-хелперів (CD4) на тлі достовірного підвищення активності клітин-кілерів (CD 16), Т-супресорів (CD8) і TNF- α . При фіброаденомі молочних залоз має місце лише підвищення активності клітин-кілерів (CD 16) і TNF- α .

6. Сумарна ефективність вдосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів складає 43,4 % і залежить від варіанту порушень ендокринологічного статусу: при недостатності лютеїнової фази частота настання вагітності складає 33,3 %; при ановуляції і нормопролактинемії – 40,0 %; при ановуляції і функціональній гіперпролактинемії – 55,3 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієток з порушеною репродуктивною функцією необхідно окрім клініко-лабораторної оцінки стану органів репродуктивної системи проводити комплексне обстеження стану молочних залоз з використанням ехографічних і мамографічних методів дослідження.

2. При поєднанні порушень репродуктивної і менструальної функції у пацієток з фіброзно-кістозною хворобою після ендоскопічного етапу корекції органічної патології органів малого тазу (спайковий процес, генітальний ендометріоз тощо) необхідно проводити корекцію дисгормональних порушень (естроген-гестагенні препарати, похідні бромкриптину) з подальшою стимуляцією овуляції.

3. З метою контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів, що проводяться, необхідне динамічне використання клінічних, ехографічних, ендоскопічних, імунологічних та ендокринологічних методів дослідження.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Усачева С. П. Особливості функціонального стану молочних залоз залежно від фази менструального циклу / С. П. Усачева // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2012. – Вип. 21, кн. 5, ч. 2. – С. 320-325.

2. Усачева С. П. Особенности гормональной функции яичников при фиброзно-кистозной болезни молочных желез / С. П. Усачева // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. – Київ-Луганськ, 2013. – Вип. 25. – С. 281-288.

3. Усачева С. П. Артифициальный аборт – как фактор риска заболеваний молочных желез / С. П. Усачева // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л.Шупика. – Київ, 2013. – Вип. 22, кн. 5, ч. 1. – С. 310-314.

4. Усачова С. П. Функціональний стан молочних залоз із врахуванням фази менструального циклу / С. П. Усачова // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л.Шупика. – Київ, 2013. – Вип. 22, кн. 5, ч. 2. – С. 339-344.

5. Усачова С. П. Порухення репродуктивної і менструальної функції у жінок з доброякісними захворюваннями грудних залоз: діагностика і тактика лікування / С. П. Усачова // Здоровье женщины. – 2014. – № 10. – С. 57-59.

6. Усачова С.П. Особливості менструальної функції при фіброзно-кістозній хворобі молочних залоз: тези матеріалів научно-практического симпозиума с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери, плода и новорожденного» 16-17 мая 2013 года, г.Винница / С. П. Усачова // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л.Шупика. – К., 2013. – Вип. 22, кн. 5, ч. 1. – С. 421.

АНОТАЦІЯ

Усачова С. П. Порухення репродуктивної і менструальної функції у жінок з доброякісними захворюваннями молочних залоз: діагностика і тактика лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2015.

Наукова робота присвячена підвищенню ефективності лікування порушень репродуктивної і менструальної функції у пацієнток з доброякісною патологією молочних залоз на основі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів. Розширені дані про причини і патогенез порушень репродуктивної функції у жінок на основі встановлених взаємозв'язків між клінічними, ехографічними, імунологічними та ендокринологічними порушеннями при поєднанні порушень менструальної функції і доброякісних захворювань молочних залоз. Показана роль фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз в розвитку порушень менструальної і репродуктивної функцій. Встановлені чинники ризику розвитку порушень репродуктивної і менструальної функції у жінок з доброякісними захворюваннями молочних залоз. Представлена оцінка інформативності основних методів обстеження (клінічних, ехографічних, імунологічних та ендокринологічних) в діагностиці і контролі за ефективністю лікувально-профілактичних заходів, що проводяться. Показано порівняльні аспекти клінічного перебігу безпліддя залежно від характеру порушень менструальної функції і патологічних змін молочних залоз. Вдосконалений і упроваджений алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів щодо зниження частоти порушень репродуктивної і менструальної функції в жінок з доброякісною патологією молочних залоз на основі поетапного підходу з використанням ендоскопічних методів, направленої гормональної корекції і стимуляції овуляції.

Ключові слова: доброякісні захворювання молочних залоз, порушення репродуктивної та менструальної функції.

SUMMARY

Usacheva S. P. Infringements reproductive and менструальной functions at women with good-quality diseases of mammary glands: diagnostics and treatment tactics. – Manuscript.

Thesis for a degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 – obstetric and gynecology. – P. L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education of Health of Ukraine, Kyiv, 2015.

Scientific work is devoted increase of efficiency of treatment of infringements reproductive and menstrual function at patients with a good-quality pathology of mammary glands on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions. The data about the reasons and pathogenesis infringements of reproductive function at women on the basis of the established interrelations between clinical, ehografical, immunological and endocrinological infringements is expanded at a combination of infringements menstrual functions and good-quality diseases of mammary glands. The role fibroze-cystes is shown illness in development of infringements menstrual and reproductive functions. Risk factors of development of infringements reproductive and menstrual functions at women with good-quality diseases mammary glands are established. The estimation information the basic methods of research (clinical, ehografical, immunilological and endocrinological) in diagnostics and control over efficiency of treatment-and-prophylactic actions is presented. Comparative aspects of a clinical current of barreness depending on character of infringements менструальной function and pathological changes of mammary glands are shown. The algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions for decrease in frequency of infringements reproductive and menstrual functions at women with a good-quality pathology mammary glands on the basis of the stage-by-stage approach with use endoscopical methods, the directed hormonal correction and stimulation ovulation is improved and introduced.

Keywords: good-quality diseases of mammary glands, infringements reproductive and menstrual functions.

АННОТАЦИЯ

Усачева С. П. Нарушение репродуктивной и менструальной функции у женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез: диагностика и тактика лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2015.

Научная работа посвящена повышению эффективности лечения нарушений репродуктивной и менструальной функции у пациенток с доброкачественной

патологией молочных желез на основе усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Расширены данные о причинах и патогенезе нарушений репродуктивной функции у женщин на основе установленных взаимосвязей между клиническими, эхографическими, иммунологическими и эндокринологическими нарушениями при сочетании нарушений менструальной функции и доброкачественных заболеваний молочных желез. Показана роль фиброзно-кистозной болезни молочных желез в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций. Установлены факторы риска развития нарушений репродуктивной и менструальной функции у женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Представлена оценка информативности основных методов обследования (клинических, эхографических, иммунологических и эндокринологических) в диагностике и контроле за эффективностью проводимых лечебно-профилактических мероприятий. Показаны сравнительные аспекты клинического течения бесплодия в зависимости от характера нарушений менструальной функции и патологических изменений молочных желез. Усовершенствован и внедрен алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий по снижению частоты нарушений репродуктивной и менструальной функции у женщин с доброкачественной патологией молочных желез на основе поэтапного лечения с использованием эндоскопических методов, направленной гормональной коррекции и стимуляции овуляции.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что основными причинами развития нарушений менструальной и репродуктивной функций являются тяжелые стрессовые ситуации в детстве (45,6 %), аборты и непроизвольные выкидыши (11,7 %), оперативные вмешательства на органах малого таза (10,7 %), прием гормональных препаратов (5,4 %), резкое снижение веса, более чем на 10 % (4,4 %), резкая надбавка веса более чем на 10 % (3,7 %). В 18,5 % случаев конкретных причин выделить не удастся. В структуре бесплодия у женщин с нарушениями менструальной функции преобладает первичное бесплодие – 66,9 % по сравнению со вторичным – у 33,1 % пациенток. Среди исходов беременностей встречается высокая частота искусственного прерывания (35,8 %), непроизвольных выкидышей в I триместре (23,9 %) и внематочных беременностей (13,4 %). У женщин с нарушениями менструальной и репродуктивной функции функциональное состояние молочных желез характеризуется высокой частотой масталгии (51,5 %) и фиброзно-кистозной болезни (40,0 %), а также наличием галактореи (23,1 %) и в единичных случаях – фиброаденомы (3,1 %). Частота разных вариантов фиброзно-кистозной болезни зависит от характера гормональных нарушений. У пациенток с гиперпролактинемией наиболее частыми формами были смешанная и диффузная с преобладанием фиброзного компонента. Диффузная форма с преобладанием железистого компонента у 1,7 раза чаще встречалась при ановуляции с нормальным уровнем пролактина и повышении уровня эстрадиола по сравнению с пациентками с ановуляцией и гиперпролактинемией. Сравнительная оценка иммун-

ного статуса у пациенток с эндокринными формами бесплодия и фиброзно-кистозной болезнью молочных желез свидетельствует о достоверном снижении показателей активности Т-хелперов (CD4) на фоне достоверного повышения активности клеток-киллеров (CD16), Т-супрессоров (CD8) и TNF- α . При фиброаденоме молочных желез имеет место только повышения активности клеток-киллеров (CD16) и TNF- α . Суммарная эффективность усовершенствованного алгоритма лечебно-профилактических мероприятий составляет 43,4 % и зависит от варианта нарушений эндокринологического статуса: при недостаточности лютеиновой фазы частота наступления беременности составляет 33,3 %; при ановуляции и нормопролактинемии – 40,0 %; при ановуляции и функциональной гиперпролактинемии – 55,3 %.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания молочных желез, нарушения репродуктивной и менструальной функции.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГС	– гістероскопія
ГСГ	– гістеросальпінгографія
ДЕАС	– дегідроетіландостерон
ДПМЗ	– доброякісна патологія молочних залоз
ДМК	– дисфункціональні маткові кровотоці
E2	– естрадіол
ІМТ	– індекс маси тіла
К	– кортизол
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
МЗ	– молочні залози
ОП	– 17-оксипрогестерон
НЛФ	– недостатність лютеїнової фази
П	– прогестерон
ПРЛ	– пролактин
РДВ	– роздільне діагностичне вискоблювання
Т	– тестостерон
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ФКХ	– фіброзно-кістозна хвороба
ЦК	– циркулюючі імунні комплекси

Підписано до друку 06.05.2015 р. Формат 60×90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 54.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Боженка, 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua