

# Комплексна оцінка стану грудних залоз у жінок із порушеннями менструальної функції ендокринного генезу

**С.Є. Гладенко**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення особливостей патологічного стану грудних залоз залежно від характеру менструального циклу, особливостей гормонального й імунологічного статусу у жінок із порушеннями менструальної функції ендокринного генезу.

**Матеріали та методи.** Для дослідження відібрано групу із 130 хворих репродуктивного віку (середній вік –  $27 \pm 2,3$  року), яких за характером порушень менструальної функції розподілено на дві підгрупи: 1-а підгрупа ( $n=73$ ) – жінки з вторинною аменореєю і олігоменореєю на фоні хронічної ановуляції; 2-а підгрупа ( $n=57$ ) – жінки з регулярним ритмом менструального циклу і недостатністю лютеїнової фази (НЛФ). Усі хворі скаржились на відсутність вагітності у середньому протягом  $4 \pm 1,2$  року.

Для оцінювання стану репродуктивної системи і гормонально залежних органів жінкам проводили комплексне клініко-гормональне, ультразвукове, радіотермометричне, рентгенологічне та імунологічне дослідження.

**Результати.** Порушення менструального циклу у всіх хворих були зумовлені ендокринною патологією: вторинна аменорея і олігоменорея на фоні хронічної ановуляції – 56,2%, регулярний ритм у поєднанні з НЛФ – 43,8%. Під час обстеження грудних залоз у 66,9% пацієнток діагностовано різні варіанти фіброзно-кістозної хвороби (ФКХ), недорозвиток структурних елементів, інволютивні зміни, які не відповідають віку, вогнищеві утворення.

Так, частота ФКХ при ановуляції в 1,3 разу вище, ніж при НЛФ (43,9% і 35,1% відповідно), у той самий час вогнищеві утворення грудних залоз за типом фіброаденоми у 4 рази частіше виявлено у пацієнток з НЛФ, ніж з аменореєю (5,3% і 1,4% відповідно). При радіотермометрії у 13,4% випадків було додатково діагностовано ФКХ, не виявлену при УЗД, при цьому співпадіння результатів обох діагностик відзначено у 49,2%.

У 1-й підгрупі кожній другій пацієнтці (52,0%) був встановлений діагноз «Гіперпролактинемія». Гормональні параметри характеризувались зниженням рівнів ФСГ, ЛГ, естрадіолу, причому ступінь пригнічення секретії цих гормонів збільшувався залежно від підвищення рівня пролактину. У пацієнток з гіперпролактинемією у 2,4 разу частіше виявляли різні форми ФКХ. Гормонально-імунологічне дослідження виявило зниження активності Т-хелперів, імунорегуляторного індексу, циркулюючих імунних комплексів в обох групах, при цьому достовірних розбіжностей між групами не зафіксовано.

**Заключення.** Під час вивчення особливостей характеру менструальної функції пацієнток було встановлено, що у більшості обстежуваних реєстрували приховані порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, які компенсувались до певного моменту і проявились під впливом несприятливих факторів. При НЛФ частіше, ніж при ановуляції, було діагностовано змішані форми ФКХ і дифузні форми з превалюванням кістозного компонента.

Імовірно, наведені зміни у грудних залозах можна пояснити недостатнім впливом прогестерону і відносним підвищенням рівня естрогенів, які підтримують проліферацію сполучнотканинного та епітеліального компонентів грудної залози. Унаслідок розвивається обструкція протока, що у низки хворих призводить до збільшення альвеол і формування кістозних порожнин. Із дефіцитом прогестерону значною мірою пов'язані і зміни імунного статусу у пацієнток з ендокринними формами безпліддя, але імунні порушення розвиваються вторинно і не є специфічними для тієї чи іншої патології.

**Ключові слова:** грудні залози, фіброзно-кістозна хвороба, пролактин, гіперпролактинемія, аменорея, олігоменорея, недостатність лютеїнової фази, ановуляція.

## Comprehensive assessment of the state of the mammary glands in women with menstrual disorders of endocrine genesis

**S.E. Gladenko**

**The objective:** to study the features of the pathological state of the mammary glands, depending on the nature of the menstrual cycle, the characteristics of the hormonal and immunological status in women with menstrual disorders of endocrine genesis.

**Materials and methods.** For the study, a group of 130 patients ( $n=130$ ) of reproductive age (mean age  $27 \pm 2,3$  years) was selected, who were divided into 2 subgroups by the nature of menstrual dysfunction: 1 subgroup ( $n=73$ ) – women with secondary amenorrhea and oligomenorrhea background of chronic anovulation, 2 subgroup ( $n=57$ ) – women with a regular rhythm of the menstrual cycle and insufficiency of the luteal phase (ILP). All patients complained about the absence of pregnancy for an average of  $4 \pm 1,2$  years.

To assess the state of the reproductive system and hormone-dependent organs, women underwent complex clinical-hormonal, ultrasound, radiothermometric, X-ray and immunological examinations.

**Results.** Menstrual irregularities in all patients are caused by endocrine pathology: secondary amenorrhea and oligomenorrhea against the background of chronic anovulation – 56,2%, regular rhythm in combination with ILP – 43,8%. When examining the mammary glands, 88,9% of patients were diagnosed with various variants of fibrocystic disease (FCD), underdevelopment of structural elements, involutive changes that do not correspond to age, focal formations.

Thus, the frequency of FCD with anovulation is 1,3 times higher than with ILP (43,9% and 35,1%, respectively), while focal formations in the mammary glands of the type of fibroadenoma are 4 times more likely to be detected in patients with ILP than with amenorrhea (5,3% and 1,4%, respectively). With radiothermometry, in 13,4% of cases FCD was additionally diagnosed, which was not detected by ultrasound, while the coincidence of the results of both diagnostics was noted in 49,2%.

In 1 subgroup, every 2nd patient (52,0%) was diagnosed with hyperprolactinemia. The hormonal parameters were characterized by a decrease in the level of FSH, LH, estradiol, and the degree of inhibition of the secretion of these hormones increased depending on the increase in the level of prolactin. In patients with hyperprolactinemia, different forms of FCD were detected 2,4 times more often. Hormonal and immunological examination revealed a decrease in the activity of T-helpers, immunoregulatory index, circulating immune complexes in both groups, while no significant differences were found between the groups.

**Conclusion.** When studying the characteristics of the nature of the menstrual function of the patients, it was found that the majority of the subjects had latent disorders of the hypothalamic-pituitary-ovarian system, which were compensated until a certain point and manifested themselves under the influence of unfavorable factors. With ILP more often than with anovulation, mixed forms of FCD and diffuse forms with a predominance of the cystic component were diagnosed.

Probably, these changes in the mammary glands can be explained by the insufficient effect of progesterone and a relative increase in the level of estrogens, which support the proliferation of the connective tissue and epithelial components of the mammary gland. As a result, obstruction of the ducts develops, which in some patients leads to an increase in alveoli and the formation of cystic cavities. Progesterone deficiency is also largely associated with changes in the immune status in patients with endocrine infertility, but immune disorders develop secondarily and are not specific for a particular pathology.

**Keywords:** *mammary glands, fibrocystic disease, prolactin, hyperprolactinemia, amenorrhea, oligomenorrhea, insufficiency of the luteal phase, anovulation.*

## **Комплексная оценка состояния грудных желез у женщин с нарушениями менструальной функции эндокринного генеза**

**С.Е. Гладенко**

**Цель исследования:** изучение особенностей патологического состояния грудных желез в зависимости от характера менструального цикла, особенностей гормонального и иммунологического статуса у женщин с нарушениями менструальной функции эндокринного генеза.

**Материалы и методы.** Для исследования отобрана группа из 130 больных репродуктивного возраста (средний возраст –  $27 \pm 2,3$  года), которых по характеру нарушений менструальной функции распределили на две подгруппы: 1-я подгруппа ( $n=73$ ) – женщины с вторичной аменореей и олигоменореей на фоне хронической ановуляции; 2-я подгруппа ( $n=57$ ) – женщины с регулярным ритмом менструального цикла и недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ). Все больные предъявляли жалобы на отсутствие беременности в среднем в течение  $4 \pm 1,2$  года.

Для оценки состояния репродуктивной системы и гормонально зависимых органов женщинам проводили комплексное клинико-гормональное, ультразвуковое, радиотермометрическое, рентгенологическое и иммунологическое обследования.

**Результаты.** Нарушения менструального цикла у всех больных обусловлены эндокринной патологией: вторичная аменорея и олигоменорея на фоне хронической ановуляции – 56,2%, регулярный ритм в сочетании с НЛФ – 43,8%. При обследовании грудных желез у 88,9% пациенток диагностированы различные варианты фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), недоразвитие структурных элементов, инволютивные изменения, не соответствующие возрасту, очаговые образования.

Так, частота ФКБ при ановуляции в 1,3 раза выше, чем при НЛФ (43,9% и 35,1% соответственно), в то же время очаговые образования в грудных железах по типу фиброаденомы в 4 раза чаще выявлены у пациенток с НЛФ, чем с аменореей (5,3% и 1,4% соответственно). При радиотермометрии в 13,4% случаев дополнительно диагностирована ФКБ, не выявленная при УЗИ, при этом совпадение результатов обеих диагностики отмечено в 49,2%.

В 1-й подгруппе каждой второй пациентке (52,0%) установлен диагноз «Гиперпролактинемия». Гормональные параметры характеризовались снижением уровней ФСГ, ЛГ, эстрадиола, причем степень угнетения секреции этих гормонов увеличивалась в зависимости от повышения уровня пролактина. У пациенток с гиперпролактинемией в 2,4 раза чаще выявляли разные формы ФКБ. Гормонально-иммунологическое обследование выявило снижение активности Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, циркулирующих иммунных комплексов в обеих группах, при этом достоверных отличий между группами не зафиксировано.

**Заключение.** При изучении особенностей характера менструальной функции пациенток было установлено, что у большинства обследуемых имели место скрытые нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, которые компенсировались до определенного момента и проявились под воздействием неблагоприятных факторов. При НЛФ чаще, чем при ановуляции, диагностировали смешанные формы ФКБ и диффузные формы с преобладанием кистозного компонента.

Вероятно, описанные изменения в грудных железах можно объяснить недостаточным влиянием прогестерона и относительным повышением уровня эстрогенов, которые поддерживают пролиферацию соединительнотканного и эпителиального компонентов грудной железы. Вследствие этого развивается обструкция протоков, что у ряда больных приводит к увеличению альвеол и формированию кистозных полостей. С дефицитом прогестерона в значительной степени связаны и изменения иммунного статуса у пациенток с эндокринными формами бесплодия, но иммунные нарушения развиваются вторично и не являются специфическими для той или иной патологии.

**Ключевые слова:** *грудные железы, фиброзно-кистозная болезнь, пролактин, гиперпролактинемия, аменорея, олигоменорея, недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция.*

Сьогодні привертає увагу висока частота поєднання дисгормональної патології грудних залоз (ГЗ) із гінекологічними захворюваннями, особливо при ендокринних порушеннях менструально-репродуктивної функції [1]. У жіночому організмі ГЗ, так само, як матка, шийка матки, піхва і труби, є органами-мішенями, на які впливають гонадотропні і стероїдні гормони. Циклічні процеси, що відбуваються у ГЗ протягом менструального циклу (МЦ), тісно пов'язані з нейроендокринними змінами на всіх рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-яичникової системи [2]. Завдяки такому широкому спектру гормональних впливів ГЗ має високу схильність до розвитку різних патологічних дисгормональних процесів – мастопатій (синоніми: дисгормональні захворювання грудних залоз – ДЗГЗ, фіброзно-кістозна хвороба – ФКХ), які можуть слугувати чинником ризику розвитку раку ГЗ [3].

Деякі фахівці вважають мастопатію клінічним дзеркалом, в якому відображаються нейроендокринні та метаболічні негаразди жіночого організму, і саме від ступеня вираженості цих негараздів залежить форма захворювання ГЗ, можливість її прогресування та переходу до злоякісної стадії [4]. До дисгор-

мональних дисплазій ГЗ належать її дифузна та локальна (вузлова) форми. До дифузної форми можна зарахувати всі види так званих мастопатій, а до вузлової – доброякісні пухлини. Багаторічними дослідженнями щодо захворюваності на ДЗГЗ доведено, що дифузні форми становлять 77,9% від загальної кількості жінок із патологією ГЗ, вузлові – 8%, кісти – 5,6%, фіброаденоми – 3,7%, новоутворення – 4,4% [1, 3, 5].

Маніфестація дисгормональних порушень відбувається переважно в активному репродуктивному віці. Поштовхом до цього можуть бути субклінічні порушення ще з періоду статевого дозрівання. Несвоєчасна діагностика, як і неадекватна корекція цих функціональних змін в період становлення репродуктивної системи, призводять до переходу в стійку органічну патологію [1].

Найбільш частим наслідком дисгормональних змін є порушення процесів повноцінної овуляції, що так само лежить в основі ендокринних форм безпліддя і невиношування вагітності незалежно від причин, що спричинили первинні злами репродуктивної системи [1]. Ановуляція стає причиною анормальних маткових кровотеч, а у 40% випадків – олигоменореї

або аменореї. Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) діагностують у кожної другої пацієнтки з безпліддям на тлі регулярних менструацій. Серед причин дефіциту прогестерону слід зазначити:

- порушення на рівні гіпоталамо-гіпофізарної регуляції,
- гіперпролактинемію,
- захворювання щитоподібної залози,
- гіперандрогенію,
- первинну недостатність гонад (спадкову або набуту),
- запальні захворювання жіночих статевих органів,
- інтенсивні фізичні навантаження у поєднанні з низькокалорійною дієтою,
- психогенні і неврогенні розлади,
- дефіцит вітаміну D,
- ожиріння тощо.

Хронічний стрес і супутні йому вторинний імунodefіцит та розлади адаптації значно погіршують прогноз гінекологічних дисгормональних захворювань у зв'язку з підвищенням ризику розвитку гормонозалежної пухлинної патології і метаболічних порушень [3, 6].

Вивчаючи механізми розвитку патологічних гінекологічних станів, дослідники наголошують на існуванні їхнього патогенетичного зв'язку. Фізіологічні процеси, що відбуваються у ГЗ, тісно пов'язані із циклічними змінами у репродуктивній системі. Це дає можливість припустити високу ймовірність виникнення патологічних змін у ГЗ при різних гінекологічних захворюваннях, які розвиваються у результаті порушень гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Загальне втягування і єдність реакції органів репродуктивної системи на гормональний дисбаланс – головна передумова розвитку доброякісних гіперпластичних і ризику виникнення злоякісних процесів [7].

У 76–98% жінок репродуктивного віку з нейроендокринними гінекологічними захворюваннями виявлена патологічна перебудова ГЗ. У хворих, які мають нерегулярний МЦ переважно за типом олігоменореї, ураження ГЗ відзначається у 64,5% випадків; при гінекологічних захворюваннях, які супроводжуються матковими кровотечами, – у 57,6%; при вторинній аменореї – у 43,6%, серед жінок зі склерополікістозним ураженням яєчників (СПКЯ) – у 25%; у хворих на ендометріоз – у 76,7%, а з доброякісними пухлинами яєчників – у 69% [8].

Клінічна практика підтверджує той факт, що більшість жінок із гінекологічними, а особливо – з дисгормональними розладами, страждають на ті чи інші захворювання ГЗ, при цьому до найбільшої групи щодо ризику розвитку тяжкої патології ГЗ входять пацієнтки з гіперпластичними процесами статевих органів [9]. Ізольованих захворювань ГЗ взагалі не існує: їх діагностують у 76–81% гінекологічних хворих, і навпаки – гінекологічна захворюваність цього контингенту становить 115%, тобто на кожну жінку із захворюваннями ГЗ припадає більше одного гінекологічного діагнозу [10].

У патогенезі розвитку патології ГЗ особливе місце посідає пролактин. Цей гормон не тільки безпосередньо впливає на розвиток проліферативних процесів у ГЗ, а й збільшує в них кількість рецепторів до естрогенів, підвищує їхню чутливість до найбільш активної фракції естрогенів – естрадіолу, що так само може сприяти розвитку проліферативних процесів у тканинах залози [3].

Єдність патогенезу процесів в органах-мішенях зумовлює пошук терапевтичних методів, які впливають на механізми, що запускають розвиток патологічного процесу. Тому лікування і профілактика поєднаних дисгормональних порушень повинні бути комплексними, включати немедикаментозну, медикаментозну негормональну і гормональну терапію [11]. Крім того, зважаючи на особливості патогенезу і клінічної

симптоматики, підхід до лікування таких пацієнток повинний бути індивідуальним після визначення клінічної форми, тяжкості перебігу і тривалості захворювання з урахуванням віку хворої, фази менструального циклу та наявності екстрагенітальної патології.

**Мета дослідження:** вивчення особливостей патологічного стану ГЗ залежно від характеру менструального циклу, особливостей гормонального й імунологічного статусу у жінок з порушеннями менструальної функції ендокринного генезу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час обстеження пацієнток із порушеннями МЦ до даного дослідження було відібрано групу із 130 жінок, яких за характером порушень розподілили на дві підгрупи:

- 1-а підгрупа – жінки із вторинною аменореєю і олігоменореєю на фоні хронічної ановуляції (n=73),
- 2-а підгрупа – жінки з регулярним ритмом МЦ і НЛФ (n=57).

Усі хворі скаржились на відсутність вагітності у середньому протягом 4±1,2 року. Період спостереження (дослідження) тривав від 1 до 3 років.

Критеріями включення у дослідження стали жінки репродуктивного віку – від 21 до 37 років, які мали порушення репродуктивної функції: ендокринне безпліддя, зумовлене ановуляцією; ендокринні форми безпліддя при регулярному ритмі менструацій у поєднанні з НЛФ.

Критеріями виключення пацієнток із дослідження були: чоловічий фактор безпліддя, імунний фактор безпліддя, пухлини статевих органів неуточненого генезу, маткові кровотечі неуточненого генезу, гострі запальні захворювання органів малого таза в період обстеження, вагітність і лактація, соматична й ендокринна патологія.

Загальноклінічний метод включав оцінювання скарг пацієнток, даних анамнезу, наявність супутньої гінекологічної патології, огляд, пальпацію лімфатичних вузлів та ГЗ. Усім пацієнткам проводили УЗД ГЗ і радіотермометрію (РТМ). Огляд доповнювали вагінальним гінекологічним обстеженням, УЗД органів малого таза для оцінювання стану матки та її придатків і діагностики гінекологічних захворювань. Для визначення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи проводили рентгенологічне, гормональне й імунологічне обстеження.

Математичне і статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Office Excel і «Statistica 6.0».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порушення МЦ у всіх хворих були зумовлені ендокринною патологією. Сімдесят три пацієнтки (1-а підгрупа) одночасно пред'являли скарги на вторинну аменорею (44 жінки) і олігоменорею (29 жінок) на фоні хронічної ановуляції – 56,2% від загальної кількості обстежуваних; у 57 пацієнток (2-а підгрупа) відзначали регулярний ритм у поєднанні з НЛФ – 43,8% від загальної кількості обстежуваних.

Аналіз спадкового анамнезу виявив 13,0% випадків порушень менструально-репродуктивної функції у найближчих родичів, 7,7% – захворювань ГЗ, 3,8% – онкологічних захворювань жіночих статевих органів. Отримані дані підтверджують думку авторів про те, що порушення менструально-репродуктивної функції, доброякісні і злоякісні захворювання ГЗ можна розглядати як генетично детерміновані захворювання [10].

Порушення МЦ з періоду менархе відзначали 28 (21,5%) хворих, в інших 102 (78,5%) пацієнток цикл порушився через 2–8 років після встановленого регулярного ритму.

Скарги на рясні менструації пред'являли 24 (18,5%) пацієнтки, на дисменорею з менархе – 37 (28,5%), на довготривалі, понад 8 діб, менструації – 5 (3,8%).

Болісність і нагрубання ГЗ за 3–7 діб до менструації були одними зі скарг у 67 (51,5%) хворих, причому до цієї групи увійшли практично всі пацієнтки з регулярним ритмом менструацій (2-а підгрупа) – 54 жінки і 13 жінок 1-ї підгрупи – з олігоменореєю.

Первинне безпліддя діагностовано у 87 (66,9%) пацієнток, вторинне – у 43 (33,1%). Підвищення частоти первинного безпліддя у 1,5–2 рази порівняно з вторинним характерно для групи хворих з ендокринними формами безпліддя.

Згідно з проведеним аналізом, серед факторів, які вірогідно могли вплинути на порушення менструально-репродуктивної функції обстежуваних жінок і виникнення безпліддя, слід виділити:

- тяжкі стресові ситуації, зокрема в дитинстві (45,6%);
- ускладнені аборти і мимовільні викидні (11,7%);
- оперативні втручання на органах малого таза (10,7%);
- вживання оральних контрацептивів (5,4%);
- різку втрату маси тіла понад 10% (4,4%);
- різке збільшення маси тіла понад 10% (3,7%).

Практично у кожній другій пацієнтки з ендокринними формами безпліддя виявлена неспроможність нейроендокринних структур, які регулюють менструально-репродуктивну функцію, тому особливості впливу шкідливих факторів на ці механізми відіграють певну негативну роль протягом їхнього життя, зумовлюючи розвиток порушень МЦ.

При УЗД органів малого таза у 63 (48,7%) пацієнток діагностовано: СПКЯ – у 32, гіпоплазію матки – у 7, гіперплазію і поліпії ендометрія – у 24. У 67 (51,3%) жінок патологічних змін не виявлено. За результатами гістеросальпінгографії у всіх 57 пацієнток 2-ї підгрупи (регулярний ритм і НЛФ) і у 20 жінок 1-ї підгрупи (хронічна ановуляція) фіксували порушення прохідності маткових труб за типом вентиляльних гідросальпінксів з одного чи обох боків у поєднанні зі спайковим процесом. В інших 53 обстежуваних із вторинною аменореєю та олігоменореєю (1-а підгрупа) патології не зареєстровано.

За даними проведеної краніограми у 44 пацієнток із вторинною аменореєю змін турецького сідла, характерних для макроаденоми, не спостерігалось. За результатами комп'ютерної томографії, яку провели 38 з 44 пацієнток із підвищеним рівнем пролактину –  $2341,4 \pm 854,2$  мМО/мл ( $p < 0,05$  порівняно з нормою), у 8 (21,0%) жінок діагностовано мікроаденому гіпофіза, в інших 30 (79,0%) патології з боку турецького сідла не виявлено, що підтверджувало функціональний генез гіперпролактинемії.

З метою оцінювання стану ГЗ при ендокринному безплідді проводили їхнє об'єктивне й інструментальне обстеження. У всіх обстежуваних під час огляду ГЗ сформовані правильно, вогнищевих утворень при пальпації не виявлено. У 22 (16,9%) хворих з вторинною аменореєю і олігоменореєю ГЗ недорозвинені (2-й ступінь), що підтверджено вираженою гіпоестрогенією. В інших 108 (83,1%) пацієнток ГЗ відповідали 3-у і 4-у ступеням розвитку за шкалою Tanner (1962).

Одним з інформативних сучасних методів оцінювання стану ГЗ вважається ультразвукове дослідження, результати якого виявили зміни у цих органах у пацієнток з ендокринними безпліддям майже у 66,9% випадків. Найчастіше діагностували змішану форму дифузної ФКХ (38,5%), дифузні форми: з переважанням кістозного компонента – 26,9%, з переважанням залозистого компонента – 21,1%, з переважанням фіброзного компонента – 13,5%. Вогнищеві утворення (фіброаденоми) виявлені у 3,1% випадків, недорозвинення структурних елементів ГЗ – у 16,9%, інволютивні зміни, які не відповідають віку, – у 6,9% випадків.

Порівняльний аналіз стану ГЗ у групах хворих з різними ендокринними порушеннями МЦ виявив, що різні форми ФКХ діагностують в 1,2 разу рідше серед пацієнток з регулярним ритмом і НЛФ, ніж при ановуляції (35,1% і 43,8% відповідно). Так, дифузну форму з переважанням кістозного компонента в 1,6 разу частіше діагностували при НЛФ, ніж при ановуляції. Аналогічно виявилась тенденція під час аналізу частоти змішаної форми дифузної ФКХ – в 1,6 разу частіше у пацієнток зі збереженою овуляцією і НЛФ, ніж при ановуляції.

Протилежною виявилась ситуація з дифузною формою з переважанням фіброзного компонента як ознака ранніх змін, характерних для довготривалої гіпоестрогенії і пременопаузального віку: в 1,6 разу частіше виявляли при ановуляції, ніж при НЛФ (15,7% і 10,0% відповідно).

Суттєву різницю було виявлено у групі пацієнток з дифузною формою з переважанням залозистого компонента – у 6 разів частіше при хронічній ановуляції, ніж при НЛФ (31,2% і 5,0% відповідно). До цієї групи увійшли переважно пацієнтки з олігоменореєю, в тому числі СПКЯ і відносною гіперестрогенією, що розвинулась за рахунок тривалого і неповноцінного дозрівання численних фолікулів.

Вогнищеві зміни ГЗ (фіброаденома) у 4 рази частіше діагностовано у пацієнток з регулярним ритмом менструацій і збереженою овуляцією порівняно з групою ановуляції. Пояснити цей факт тільки гормональними порушеннями не можна, вірогідно, тут мали місце і спадкові фактори.

Недорозвинення структурних елементів ГЗ практично з однаковою частотою виявлено як при НЛФ, так і при ановуляції. Інволютивні зміни, які не відповідають віку, фіксували у жінок з хронічною ановуляцією як ознаку довготривалого дефіциту естрогенів в умовах ановуляції.

З метою проведення додаткової диференціальної діагностики дифузної і вогнищеві патології ГЗ використовували метод радіотермометрії, в основі якого лежать зміни теплового випромінювання при патологічних станах ГЗ. Усім 67 пацієнткам, які скаржились на болісність і нагрубання ГЗ напередодні менструації, проведено радіотермометрію ГЗ. Ознаки ФКХ за даними РТМ виявлено у 21 (31,3%) хворої, в яких згідно з експертною оцінкою спостерігалось незначне збільшення термоасиметрії (на відміну від норми) у межах  $0,3$ – $0,5$  °C між залозами і відсутність локальних вогнищ підвищення температури.

Порівняльна оцінка діагностичної значущості двох методів дослідження (УЗД і РТМ) у пацієнток з ендокринними порушеннями МЦ довела, що співпадіння результатів відзначено у 49,2% (майже половини) випадків. У 13,4% випадків при РТМ була додатково діагностована ФКХ, не виявлена раніше при УЗД. Розбіжності отриманих результатів при використанні даних методів діагностики зафіксовані у 37,4% випадків.

Важливо відзначити той факт, що метод РТМ не дозволив виявити зміни за типом фіброаденоми і недорозвинення ГЗ, що було діагностовано при УЗД. Ці результати можна пояснити відсутністю теплового випромінювання, що може свідчити про доброякісний характер виявлених змін.

Ураховуючи, що УЗД грудних залоз є більш інформативним методом з виявлення патологічних змін, метод РТМ може бути рекомендований у якості додаткового за підозри на вогнищеве утворення, яке характеризується змінами теплового випромінювання, у комплексі з маммографією.

Аналіз гормональних порушень в обох досліджуваних групах засвідчив, що у 2-й підгрупі (НЛФ) виявлено достовірне зниження середнього рівня прогестерону в лютеїновій фазі МЦ. При цьому базальний рівень естрадіолу в обох фазах циклу достовірно не відрізнявся від норми або був дещо



підвищеним, що слугувало фоном для розвитку відносної гіперестрогенії у даній групі.

У групі пацієнок із вторинною аменореєю і олігоменоореєю (1-а підгрупа) майже у кожній другій хворій (52,0%) діагностовано гіперпролактинемію. Гормональні параметри у всіх пацієнок із вторинною аменореєю характеризувались достовірним зниженням рівня ФСГ, ЛГ і естрадіолу, причому ступінь пригнічення секретії цих гормонів збільшувався залежно від підвищення рівня пролактину.

У пацієнок з нормопролактинемією розбіжності у секретії гонадотропних гормонів і естрадіолу були виявлені залежно від характеру порушень МЦ. Так, у всіх хворих на олігоменоорею був підтверджений діагноз СПКЯ (підвищений тестостерон, ЛГ/ФСГ>2), у той час як рівень естрогенової насиченості достовірно відповідав нормі, створюючи умови для розвитку відносної гіперестрогенії.

Отже, можна припустити, що гіпергормональний фон при аденозі є пусковим моментом у розвитку патологічних змін ГЗ як дифузного, так і вузлового типу, й аденоза є початковою фазою для всіх форм ФКХ.

Також було встановлено певну залежність між характером порушень секретії пролактину і станом менструальної функції: всі 38 пацієнок з підвищеним рівнем пролактину страждали на вторинну аменорею, в інших пацієнок з регулярним ритмом МЦ і НЛФ та олігоменоореєю рівень пролактину відповідав нормі. Це свідчить про вірогідну залежність тяжкості порушення менструально-репродуктивної функції від ступеня гіперпролактинемії.

Порівняльний аналіз стану ГЗ залежно від рівня пролактину у пацієнок з порушеннями МЦ за типом ановуляції виявив, що різні форми ФКХ у 2,4 рази частіше виявляли у пацієнок з гіперпролактинемією.

Отже, залежно від характеру порушень МЦ і гормонального статусу виявлено групу ризику щодо розвитку виражених гіперпластичних процесів ГЗ за типом аденозу. До цієї групи пацієнок належать хворі з вторинною аменореєю і олігоменоореєю, у яких хронічна ановуляція розвивалась на фоні нормального або підвищеного рівня естрогенів.

Для оцінювання клініко-імунологічних порушень у пацієнок з ДЗГЗ при ендокринному безплідді досліджували показники клітинного і гуморального ланцюгів імунітету, а також параметри цитокінового профілю. Проводили порівняльне оцінювання параметрів імунного статусу Т-клітин, Т-хелперів, Т-супресорів, імунорегуляторного індексу (Т-хелпери/Т-супресори), інтерлейкінів у пацієнок з нормальною будовою ГЗ, з ФКХ і фіброаденомою. Достовірних відмінностей від норми і між групами не виявлено.

Порівняльний аналіз показників імунітету у 62 пацієнок з порушенням МЦ за типом ановуляції (26 жінок) і НЛФ (36 жінок) виявив достовірне зниження рівня Т-клітин в обох групах хворих, але переважно на фоні хронічної ановуляції (розбіжності між групами статистично достовірні). В обох групах відзначено достовірне зниження рівня Т-хелперів, імунорегуляторного індексу, циркулюючих імунних комп-

лексів (достовірних розбіжностей між групами не виявлено). Під час оцінювання параметрів цитокінового профілю в обох групах обстежуваних виявлено достовірне підвищення рівнів інтерлейкінів, але різниця показників між групами статистично недостовірною.

З цього випливає, що порівняльний аналіз не виявив достовірних розбіжностей у змінах параметрів імунологічних порушень. У пацієнок з ановуляцією фіксували більш суттєве зниження рівня Т-клітин і підвищення Т-супресорів порівняно з групою пацієнок з регулярним ритмом менструацій. Це свідчить про взаємозв'язок імунних і гормональних факторів, які розвиваються в умовах дефіциту прогестерону і зниження концентрації його рецепторів на поверхні лімфоцитів.

Отже, вивчення фізіологічних процесів у ГЗ доводить, що вони тісно пов'язані з циклічними змінами у репродуктивній системі, з МЦ через систему нейрогуморальної регуляції. Це пояснює високу ймовірність виникнення патологічних змін у ГЗ при різних гінекологічних захворюваннях ендокринного генезу. Патогенез проліферативних дисплазій безпосередньо пов'язаний із гормональним дисбалансом: відносна гіперестрогенія, дефіцит прогестерону, підвищений рівень пролактину. Наслідком цього є морфофункціональна перебудова залозистого і стромального компонентів у ГЗ, яка вважається одним з надчутливих органів-мішеней.

Проведення інвазивної діагностики проліферативних процесів у ГЗ у жінок із порушеннями менструального циклу сприятиме покращенню тактики ведення таких пацієнок.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчення особливостей характеру менструальної функції пацієнок репродуктивного віку з ендокринним безпліддям виявило, що у більшості обстежуваних спостерігалися приховані порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, які компенсувались до певного моменту і проявилися під впливом несприятливих факторів.

2. У 43,7% випадків ендокринне безпліддя зумовлене НЛФ на фоні регулярного ритму менструацій при достовірному зниженні рівня прогестерону і нормальному рівні естрогенів; у 57,3% випадків причиною порушення репродуктивної функції стала ановуляція у поєднанні з різним ступенем гіпоестрогенії. Частота гіперпролактинемії при ановуляції становила 29%.

3. При НЛФ частіше, ніж при ановуляції, було діагностовано змішані форми ФКХ і дифузні форми з превалюванням кістозного компонента, що, вірогідно, пов'язано з дефіцитом прогестерону і відносним підвищенням рівня естрогенів, які підтримують проліферацію сполучнотканинного та епітеліального компонентів грудної залози. У результаті обструкція проток у низки хворих призводить до збільшення альвеол і формування кістозних порожнин.

4. Із дефіцитом прогестерону значною мірою пов'язані і зміни імунного статусу у пацієнок з ендокринними формами безпліддя, але імунні порушення розвиваються вторинно і не є специфічними для тієї чи іншої патології.

## Відомості про автора

**Гладенко Світлана Євгенівна** – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 01011, м. Київ, вул. Арсенальна, 5. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

## Information about the author

**Gladenko Svitlana Yevheniivna** – Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 01011, Kyiv, 5 Arsenalna Str. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

## Сведения об авторе

**Гладенко Светлана Евгеньевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Корнацька АГ, Татарчук ТФ, Дубенко ОД. 2017. Безплідність та доброякісні захворювання молочної залози. Київ: 271.
2. Рожкова НИ, Боженко ВК, Каприн АД. 2016. Маммологія: національне керівництво. М.: ГЭОТАР-Медиа: 496.
3. Радзинский ВЕ. 2017. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: StatusPraesens: 345.
4. Жабченко ІА. 2018. Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз: самостійне захворювання чи відзеркалення негараздів жіночого організму? Слово о здоровье. <http://ozdorovie.com.ua/fibroзно-kistozna-hvoroba-molochnih-zaloz-samostiynenezahvoryuvannya-chi-viddzerkalennya-negarazdiv-zhinochogo-organizmu/>
5. Шурпяк СО. 2018. Оцінка коморбідності в менеджменті пацієнток з дисгормональною доброякісною поєднаною проліферативною патологією репродуктивних органів. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 1 (36): 67-72.
6. Гилязутдинов ІА. 2016. Нейроендокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ: 416.
7. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ. 2013. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин. Здоровье женщины. 7: 51-7.
8. Резніченко ГІ, Резніченко НЮ, Потєбня ВЮ. 2016. Лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз. Здоровье женщины. 3(109): 93-102.
9. Zafrakas M, Grimbizis G, Timologou A, Tarlatzis BC. 2018. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies. Front. Surg. 1: 14.
10. Радзинский ВЕ, Ордианец ИМ, Масленникова МН, Павлова ЕА, Карданова ВВ. 2017. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. Репродуктивная эндокринология. 4(36): 86-9.
11. Суханова АА, Мельник ЮМ, Карлова ОО. 2016. Сучасні підходи до лікування мастопатії у пацієнток репродуктивного віку. Здоровье женщины. 5(111):101-8.

Статья поступила в редакцию 29.10.2020

# До відома авторів журналу «Репродуктивне здоров'я жінки»

*Матеріали дослідження повинні супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якому воно було виконано, з візою керівництва (наукового керівника), завірною круглою печаткою установи, та експертним висновком про можливість публікації у відкритій пресі.*

*На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи усіх авторів, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), посада, науковий ступінь, вчене звання, поштова адреса підприємства, службовий номер телефону. Обов'язково наявність контактної телефону автора/ів, з яким/и редакція узгоджуватиме питання, що можуть виникнути.*

1. Стаття подається українською або російською та англійською мовами у 2 примірниках, які підписані всіма авторами.

2. Кожен автор повинен надати свої дані українською, російською та англійською мовами (прізвище, ім'я, по батькові, посада, вчене звання, науковий ступінь, галузь спеціалізації, місце роботи, службова адреса, поштовий індекс, службовий телефон або адреса електронної пошти), а також ORCID.

3. УДК та прізвище автора необхідно вказати на першій сторінці, нижче надати назву статті та назву організації, на базі якої було проведено дослідження, спостереження тощо.

4. Текст статті та матеріали до неї повинні бути відредаговані та перевірені автором. Зміст статті повинен мати практичну спрямованість. До статті подаються використані у роботі таблиці, ілюстрації, список літератури та акт експертизи.

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними;
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйняті скорочення;
- у перекладі назв статей на англійську мову не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується сленг;
- у списку літератури має бути не менше 7 посилань. Автори несуть відповідальність за точність посилань. Список цитованої літератури подається відповідно до загальноприйнятих правил оформлення.

5. До статті необхідно надати анотації українською, російською та англійською мовами з обов'язковим зазначенням прізвищ та ініціалів авторів на цих мовах. Обсяг резюме повинен бути не менше 1800 знаків. Обов'язково вказуються «ключові слова» (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприяють

індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Резюме є незалежним від статті джерелом інформації. Резюме до оригінальної статті має бути структурованим: а) мета дослідження; б) матеріали та методи; в) результати; г) висновки. Усі розділи в резюме повинні бути виділені у тексті жирним шрифтом.

Для інших статей (огляд, лекції, обмін досвідом та ін.) резюме структурувати не потрібно.

6. Вимоги до ілюстративного матеріалу:

- Ілюстрація може бути подана у вигляді: фотографії, слайди, рентгенограми, електронного файлу.
- Ілюстрація повинна бути підготовлена на високому якісному рівні.
- Подані ілюстрації повинні відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести в підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на аркуші паперу в кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність зображення не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

7. Таблиці повинні бути компактними. Назва стовпців і рядків повинна відповідати їхньому змісту, текст подаватися без скорочень.

8. У статті не допускається скорочення слів, окрім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються в системі одиниць СІ.

9. Стаття повинна містити практичні висновки і рекомендації для клініцистів.

10. Редакція залишає за собою право редагувати статті.

11. У разі недотримання зазначених вимог оформлення статті, редакція повертає її авторам без розгляду.

12. Стаття повинна бути записана у форматі WORD-97, 98, 2000–2003; розмір шрифту – 12 пунктів.

13. Матеріали статей, які взято до друку (рукописи, ілюстрації, дискети), не повертаються.

## Статті просимо надсилати за адресою:

03039, м. Київ, а/с № 4, Редакція журналу «Репродуктивне здоров'я жінки»  
e-mail: alexandra@professional-event.com  
Тел.: (044) 257-27-27