

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ДУБЕНКО ОЛЬГА ДМИТРІВНА

УДК:618.177-036.83:618.19-007.17

**РЕАБІЛІТАЦІЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЖІНОК
З БЕЗПЛІДНІСТЮ ТА ДОБРОЯКІСНИМИ
ДИСПЛАЗІЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Науковий консультант

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

Офіційні опоненти

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент
НАМН України,
Венцківський Борис Михайлович,
Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри
акушерства та гінекології № 1;

доктор медичних наук, професор
Жук Світлана Іванівна,
Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), завідувач
кафедри акушерства, гінекології і медицини плода;

доктор медичних наук, професор
Яроцький Микола Євгенійович,
Український науково-практичний центр ендокринної
хірургії, трансплантології ендокринних органів і
тканин МОЗ України, завідувач відділу ендокринної
гінекології.

Захист дисертації відбудеться « 09 » лютого 2016 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 08 » січня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Відновлення репродуктивної функції жінок, які страждають на безплідність, частота якої коливається у межах від 10–15 % до 18–20 %, є актуальною медичною та соціальною проблемою. При її вирішенні виникають задачі не тільки настання зачаття, але і завершення вагітності та збереження здоров'я жінки [Л.І. Іванюта, 2001; А.Г. Корнацька, 2005; І.Б. Вовк і співавт., 2010; Л.Б. Маркін, 2011; О.М. Юзько, 2012; Т.Ф. Татарчук, 2013]. Застосування комплексних багатокомпонентних засобів консервативної терапії, впровадження в клінічну практику методів реконструктивної та ендоскопічної мікрохірургії, новітніх репродуктивних технологій та досягнення клінічної фармакології, в області нейрогуморальних взаємовідношень, підвищило результативність лікування безплідності. Разом з тим, саме проблема реалізації репродуктивної функції займає одне з провідних місць при визначенні впливу на розвиток різноманітних патологічних станів, а особливо на патологію молочних залоз, від доброякісних дисплазій до злоякісних новоутворень [М.Є. Яроцький, 2008; Б.М. Венцківський, 2009; В.Е. Радзинський, 2010; І.А. Жабченко, 2010; В. Г. Дубініна, 2013; Ю.П. Вдовіченко та співавт., 2014; І.І. Смоланка, 2015]. Частота доброякісних дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок з безплідністю сягає до 60–80 % [М.С. Габунія, 2003; В.Е. Радзинский, 2010; О.В. Грищенко, 2009; В.І. Пирогова, 2014] що визначає інтерес не тільки до спостереження та лікування цієї патології, а і для ранньої діагностики злоякісних пухлин МЗ, що зустрічаються в три-п'ять разів частіше на тлі доброякісних новоутворень і в 30 % випадків при вузлових формах мастопатії з явищами проліферації [В.П. Летягин, 2006; С.І. Жук, 2010; З.М. Дубосарська, 2011]. Ступінь ризику раку МЗ у жінок з безплідністю залежить від причини останньої, дії медикаментозних засобів, що використовуються для її лікування та від змін гормонального статусу, що відбуваються при цьому [Дж. Шенкер., 1998; G.H. Rodrigues, 2010; С.І. Жук, 2010]. Не зважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню впливу екзогенних гормонів на тканину МЗ, питання гормональної терапії у жінок із безплідністю залишаються предметом постійних дискусій.

Враховуючи специфіку демографічної ситуації сучасної України, несприятливу тенденцію до збільшення частоти безплідності, стає очевидною необхідність поглибленого дослідження патогенетичних механізмів розвитку доброякісних дисплазій молочних залоз у даного контингенту жінок з метою розробки принципів діагностики, профілактики та диференційованого застосування сучасних репродуктивних методів реабілітації репродуктивної функції та профілактики мамологічної патології. Викладене вище визначило мету та завдання напрямку науково-практичного дослідження та підтверджує його актуальність і перспективність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «ІПАГ НАМН України» і є фрагментами досліджень, які проводилися у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінки: «Вивчити патогенетичні механізми

розвитку безплідності у жінок з дисгормональними захворюваннями молочних залоз» 2008–2010 рр. (№ держреєстрації 01.08. U000309), «Вивчити морфо-функціональний стан органів-мішеней репродуктивної системи у жінок з ранніми втратами вагітності» 2011–2013 рр. (№ держреєстрації 01.11.U002057), «Вивчити молекулярно-генетичні та етіопатогенетичні механізми розвитку лейоміоми матки при запальних захворюваннях геніталій, розробити систему заходів по збереженню репродуктивного здоров'я жінок» 2014–2015 рр. (№ держреєстрації 01.14. U 003091).

Мета роботи – підвищення ефективності діагностики та лікування безплідності у жінок із доброякісними дисплазіями молочних залоз шляхом оптимізації системи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на відновлення репродуктивної функції та профілактику патології молочних залоз на підставі вивчення морфо-функціональних особливостей органів-мішеней, розробки алгоритму діагностики, профілактики та реабілітації репродуктивної функції.

Задачі дослідження:

1. Вивчити структуру дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок із безплідністю та визначити особливості їх клінічного перебігу в залежності від її чинників.

2. Дослідити особливості анатоμο-функціонального стану органів репродуктивної системи та щитоподібної залози в динаміці застосування різних методів лікування безплідності у жінок з доброякісними дисплазіями молочних залоз.

3. Встановити особливості психоемоційного стану та рівень адаптаційних можливостей у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз.

4. Встановити взаємозв'язок системи гіпоталамус – гіпофіз – щитоподібна залоза зі станом органів-мішеней репродуктивної системи у жінок із доброякісними дисплазіями молочних залоз та безплідністю.

5. Вивчити особливості мікробіоценозу біологічних середовищ репродуктивного тракту та секрету молочних залоз у жінок із безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз.

6. Дослідити стан загального та місцевого імунітету в біологічних середовищах (сироватка крові, виділення із молочних залоз) у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз.

7. Дати оцінку морфо – функціонального стану органів-мішеней (молочні залози, ендометрій), дослідити рівень їх рецептивності та маркерів проліферації у жінок із безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз.

8. Оцінити діагностичну значимість метаболічних маркерів (фолієвої кислоти та гомоцистеїну) в розвитку доброякісних дисплазій молочних залоз у жінок із безплідністю.

9. Визначити генетичні чинники ризику розвитку мамологічної патології у жінок з безплідністю.

10. Розробити принципи діагностики та лікування, післяопераційної реабілітації та прегравідарної підготовки у жінок з безплідністю з урахуванням стану молочних залоз та оцінити їх ефективність.

Об'єкт дослідження. Репродуктивне здоров'я у жінок із безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз.

Предмет дослідження. Частота, структура, клінічні прояви доброякісних дисплазій молочних залоз, стан молочних залоз та щитовидної залози у жінок із безплідністю, ендокринний гомеостаз, мікробіоценоз піхви та виділень з молочних залоз, морфофункціональний стан ендометрія, цитологія секрету молочних залоз, рівень гомоцистеїну та фолієвої кислоти, гени гормонального гомеостазу.

Методи дослідження. Клінічні, ендоскопічні, бактеріологічні, біохімічні, ехографічні, імунологічні, ендокринологічні, гістологічні, цитологічні, імуногістохімічні, генетичні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше вивчені особливості обміну фолієвої кислоти та гомоцистеїну (у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз та оцінена діагностична значимість їх як неспецифічних метаболічних маркерів розвитку проліферативної патології репродуктивної системи.

Вперше в українській популяції було проведено генетичне дослідження з визначення FSHr (рецептору фолікулостимулюючого гормону), гену IFN (інтерферону), гену ESR2 (рецептору естрогену) та визначена наявність 3 мажорних мутацій в генах BRCA1 та BRCA2 для прогнозування ризику розвитку мастопатії та онкологічної патології у жінок з безплідністю.

Показано, що незалежно від патогенезу безплідності та типу мастопатії на тлі хронічного перебігу запального процесу відбувається активація загальної та місцевої імунологічної резистентності організму. Вперше в секреті молочних залоз виявлено високий рівень специфічних факторів локального захисту.

Вперше розкриті нові та доповнені існуючі ланки патогенезу розвитку поєднаної безплідності жінок із доброякісними дисплазіями молочних залоз на підставі вивчення клінічних, анатомо-функціональних, імуногістохімічних, морфофункціональних особливостей органів-мішеней репродуктивної системи.

На основі проведених досліджень визначена частота та структура доброякісних дисплазій молочних залоз у жінок з безплідністю. Встановлена залежність змін молочних залоз від виду безплідності, характеру супутньої патології та від використаних методів реабілітації репродуктивної функції.

Встановлена залежність мамологічних змін від тиреоїдної патології на тлі зниження рівня гонадотропних та дисбалансу статевих гормонів у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз.

Вперше виявлено високий рівень контамінації умовно-патогенною флорою виділень із молочних залоз на тлі значного інфікування репродуктивного тракту інфекціями, що передаються статевим шляхом та дисбіозу мікроекології кишечника.

Уточнені наукові дані щодо гістологічних, імуногістохімічних особливостей, морфо-функціонального стану ендометрія та цитологічних та імуноцитохімічних змін в секреті молочних залоз у жінок з безплідністю, показана їх залежність від виду дисгормональних змін в молочних залозах з урахуванням рецептивності ендометрія, апоптозу клітин та проліферативних маркерів.

Науково обґрунтована та розроблена система скринінгового обстеження, лікувально-профілактичних заходів з покращення репродуктивного здоров'я жінок, реабілітації репродуктивної функції та запобігання мамологічної патології у жінок з безплідністю, доведена її ефективність.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано спосіб діагностики проліферативних процесів в молочних залоз (МЗ) у жінок з безплідністю, що полягає у виявленні клітин кубічного епітелію та позитивною експресією до рецепторів естрогенів, як маркерної ознаки розвитку кістозно-фіброзної мастопатії (МП) (Патент на корисну модель: № 59406 «Спосіб діагностики проліферативних процесів в молочних залозах у жінок з безплідністю», Україна, 2011).

Розроблено та впроваджено диференційований підхід до корекції психоемоційного стану у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз (ДДМЗ) із застосуванням фітонеуропротектору, в залежності від виявлених змін психосоматики та механізмів адаптації (Патент на корисну модель: № 60243 «Спосіб корекції психоемоційних змін у жінок з безплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз», Україна, 2011).

Запропоновано та обґрунтовано застосування комплексного ферментного препарату та селективного фітомамопротектору для профілактики та лікування ДДМЗ у жінок з вторинною безплідністю та ранніми репродуктивними втратами в анамнезі з метою профілактики та лікування ДДМЗ (Патент на корисну модель № 88769 «Спосіб профілактики та лікування доброякісних дисплазій молочних залоз у жінок з ранніми репродуктивними втратами вагітності», Україна, 2014).

Запропоновані та вивчені методи лікування ДДМЗ у жінок з безплідністю, які підтверджують їх ефективність, патогенетичну обґрунтованість та безпечність у відношенні морфо-функціонального стану МЗ та доведена доцільність їх застосування у клінічній практиці.

Розроблено алгоритм скринінг-діагностики патології МЗ та щитоподібної залози (ЩЗ) у жінок з безплідністю, запропоновані етіопатогенетичні консервативні, хірургічні та комбіновані методи лікування, розроблені принципи реабілітації репродуктивної функції та профілактики захворювань МЗ шляхом проведення гормональної корекції та застосування препаратів мамопротекторної дії на всіх етапах реабілітації репродуктивної функції та допоміжних репродуктивних технологій.

Впровадження результатів досліджень. Одержані результати дослідження впроваджені в практичну роботу лікувальних закладів м. Києва, Київської, Хмельницької, Полтавської, Харківської, Одеської, Запорізької областей.

За матеріалами роботи розроблені та впроваджені в практичну охорону здоров'я 5 інформаційних листів про нововведення в системі охорони здоров'я: «Відновлення ендометрія у жінок з безплідністю та диспластичними доброякісними захворюваннями молочних залоз», 2008, № 19; «Спосіб профілактики та лікування мастодії і оптимізації комплексної протизапальної терапії у жінок з безплідністю та доброякісними дисгормональними захворюваннями молочних залоз», 2013, № 191; «Корегуюча терапія

психоемоційних змін у жінок з безплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз», 2014, № 18; «Спосіб прегравідарної підготовки жінок з поєднаною патологією щитоподібної та молочних залоз після лікування безплідності», 2014, № 186; «Удосконалення способу лікування доброякісних дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок з безплідністю» 2014, № 186.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз архівних матеріалів відділення реабілітації репродуктивної функції жінок Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», що дозволило визначити та обґрунтувати актуальність обраної теми, мету, завдання та створити дизайн дослідження.

Самостійно автором проводилось динамічне клінічне спостереження за жінками з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз, забір біологічного матеріалу для ендокринологічних, мікробіологічних, вірусологічних, імунологічних, цитологічних, генетичних, патоморфологічних досліджень, сформовані дослідницькі групи.

Дисертантом здійснена статистична обробка, проведено аналіз обраних даних, що дало змогу сформулювати висновки, та розробити практичні рекомендації.

Науково обґрунтована диференційована система лікувально-профілактичних заходів у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз, проведена оцінка їх ефективності та впроваджено в роботу лікувально-профілактичних закладів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на: міжнародному конгресі «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак, 2008, 2010), на другій міждисциплінарній науково-практичній конференції «Чтения по маммологии» (м. Київ, 2011); на I та II міждисциплінарних форумах «Медицина молочной железы: на стыке специальностей» (м. Москва, 2010, 2012); на XIII з'їзді акушерів-гінекологів України з міжнародною участю (м. Одеса, 2011); на всеросійському конгресі з міжнародною участю «Амбулаторно-поліклінічна практика – у епіцентрі жіночого здоров'я» (м. Москва, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Безпечне материнство: на шляху реформ та інновацій» (м. Чернівці, 2012); на II Міжнародному медичному конгресі акушерів – гінекологів України (м. Київ, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (м. Київ, 2015); Медичному форумі «Актуальні проблеми акушерства та гінекології» (Київ, 2011), науково-практичній конференції з проблем сучасної контрацепції (м. Севастополь, 2010), на медичному форумі «Міжнародна спеціалізована виставка Інмед» (м. Київ, 2010, 2013); науково-практичній конференції «Репродуктивне здоров'я жінки. Реабілітація репродуктивної функції жінки» (м. Кам'янець-Подільській, 2010); науково-практичній міждисциплінарній конференції «Тиреоїдна патологія: питання клінічної тиреодології» (м. Дніпропетровськ, 2011 науково-практичній конференції ДУ «ІПАГ НАМНУ» «Доброякісна патологія молочних залоз у жінок з безплідністю» (м. Київ, 2013 р.); всеукраїнській науково-практичній конференції

«Актуальні питання сучасного акушерства і гінекології» (м. Тернопіль, 2012); науково-практичній конференції «Репродуктивні аспекти в медицині молочної залози» (м. Київ, 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 38 наукових праць, в тому числі 30 статей (з них 7 – без співавторів), 7 тез міжнародних і вітчизняних конгресів та конференцій. В авторефераті наведено 30 публікацій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 355 сторінках тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 9 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, ілюстрована 54 рисунками та 45 таблицями, що займають 25 повних сторінок. Перелік використаних літературних джерел містить 385 посилання що займає 35 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Робота виконувалась в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України». Дослідження проводились у відповідності до нормативних документів МОЗ України, схвалені етичним комітетом ДУ «ІПАГ НАМНУ» (протокол № 3, від 2010 року).

Для вирішення поставлених завдань на першому етапі досліджень проведено ретроспективний аналіз (n=3939) історій хвороб жінок з безплідністю, які лікувались у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінки за період 2003–2010 рр. Критеріями включення були наявність первинної або вторинної безплідності (рубрики МКХ-10 № 97.1-97.8) з супутньою ДДМЗ (рубрики МКХ-10 № 60.0) або без неї. Критеріями виключення слугували вік: понад 48 років, онкологічні захворювання в анамнезі та жінки із виявленою злоякісною патологією ЦЖ та МЗ при обстеженні.

На другому етапі дослідження обстежено 580 жінок з безплідністю, які в залежності від виду безплідності були розподілені на 4 групи: 1-а – 218 (37,6 %) жінок з трубно-перитонеальною безплідністю (ТПБ); 2-а – 132 (22,8 %) жінки з ендокринною безплідністю; 3-я – 111 (19,7 %) жінок з безплідністю, асоційованою з ендометріозом та 4-а – 119 (20,5 %) жінок з лейоміомою матки (ЛМ). Кожна група розділена на дві підгрупи: підгрупу «а» – склали 429 пацієток з безплідністю та ДДМЗ, підгрупу «б» – 151 жінка з безплідністю без патології МЗ. Контрольну групу склали 30 (5,7 %) жінок репродуктивного віку які не страждали безплідністю та без ДДМЗ.

Загальноклінічні методи дослідження проводились згідно протоколів МОЗ України та включали вивчення скарг, особливостей анамнезу хвороби, репродуктивного анамнезу, менструальної та генеративної функції; наявність гінекологічних, екстрагенітальних та мамологічних захворювань; загальний об'єктивний огляд із гінекологічним дослідженням та мануальним дослідженням МЗ. Сонографічного дослідження МЗ та ЦЗ (скринінг) проводилося на 6–11 день менструального циклу (МЦ) за допомогою ультразвукового апарату «SIEMENS SONO LINK G 40» лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц. Анатомічний стан

внутрішніх статевих органів оцінювали за допомогою гістросальпінгографії, ехографії (УЗ-апарат АУ-4 (Біомедіка) з трансабдомінальним датчиком частотою 3,5 МГц, та вагінальним датчиком частотою 6,5 МГц), гістероскопії та лапароскопії (фірма «KarlStorz» (Німеччина)).

Для оцінки психоемоційного стану проведено анкетування за методиками САН, Ч.Д. Спілберга та Зунге. Резервні можливості визначались за рівнями катехоламінів (адреналіну, норадреналіну) та їх попередників – ДОФА та дофаміну в добовому об'ємі сечі.

Концентрацію гормонів визначали радіоімунологічним та імуноферментними методами за допомогою установки для радіоімунологічних досліджень «ГАММА-12» № 70 та апарату для імуноферментного аналізу «MSR-1000». Використовувались стандарти тест-системи фірми «Immunotech» (Чехія), ХОП І БОХ (Білорусь) та «UBI» США, визначали в крові концентрацію естрадіолу (Е), прогестерону (П), тестостерону (Т), фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, співвідношення ЛГ/ФСГ та пролактину (Прл), тиреотропного гормону (ТТГ).

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

Проведення мікробіологічних аналізів та облік результатів здійснювали згідно наказу № 4 МОЗ України 1996 р. В якості діагностичного критерію ступеню мікробної контамінації слизової оболонки геніталій використовували показник Ig 4,0 КУО і більше згідно наказу МОЗ України № 59 від 10.02.03 р. Діагностику хламідіозу здійснювали імуноферментним методом (тест система CalBioTech (США) на приладі StatFax 303 Plus) та методом бактеріоскопії (фарбування препаратів за Романовським – Гимзою).

Для гістологічного дослідження використовували біоптат ендометрія, взятий у проліферативну та секреторну фази менструального циклу. Фарбування препарату проводилось методами: гематоксилін-еозином; пікрофуксіном по Ван-Гізону. Перегляд препаратів відбувався на світловому мікроскопі BHS (OLIMPUS) (Японія). Імуногістохімічні дослідження: а) непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії рецепторів до естрогенів; б) непрямий стрептавідин – пероксидазний метод виявлення експресії рецепторів до прогестерону. Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3: 0 – немає забарвлення, 1 – менше 10 % позитивно забарвлених

клітин, 2 – більше 10 % і менше 50 % позитивно забарвлених клітин, 3 – гомогенне забарвлення більше 50 % клітин; інтенсивності реакції (забарвлення): 0 – немає видимого забарвлення, 1 – слабке, 2 – помірне, 3 – виразне.

Для вивчення клітинного складу виділень з МЗ використано загальноцитологічний метод забарвлення за Романовським–Гімзе та імуноцитохімічні методи для визначення рівня експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону та проліферативно-клітинно ядерного антигена (PCNA). Імуноцитохімічні дослідження проводились за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ) до рецепторів фірми ДАКО. Дослідження препаратів в прохідному світлі проводили на дослідницькому мікроскопі «Olympus BH-2» (Японія).

Концентрацію гомоцистеїну (ГЦ) у плазмі крові визначали методом ІФА з використанням стандартного набору реактивів фірми «Axis-Shield» (UK) на імуноферментному аналізаторі «StatFax 2100» (USA). Концентрацію фолієвої кислоти (ФК) у плазмі крові визначали мікробіологічним методом з використанням мікропланшету, покритого *Lactobacillus rhamnosus*, який входить до складу набору реактивів «ID-Vit®Folicacid» (Immundiagnostik AG, Germany).

При генетичному обстеженні жінкам з обтяженим на онкологічну патологію родоводом було проведено тестування трьох найбільш поширених мутацій в генах *BRCA1* (5382 insC, 185 delAG) та *BRCA2* (6174 delT). Всім жінкам було проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN* (+874TA), а дослідження мутації *G1082A* за геном *ESR2* було припинено у зв'язку з низькою частотою її розповсюдження у українських пацієнток, що було з'ясовано після обстеження 28 жінок. Молекулярно-генетичні дослідження проводили в три етапи з використанням полімеразної ланцюгової реакції та поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Зразки ДНК із периферійної крові виділяли за стандартною методикою. Після виділення ДНК проводили алельспецифічну використанням полімеразної ланцюгової реакції для виявлення мутацій в генах *BRCA1* та *BRCA2*, амплікони аналізували в агарозному гелі з використанням електрофорезу. Для визначення поліморфних варіантів генів *ESR2*, *FSHr*, *IFN* проводили полімеразно ланцюгову реакцію з подальшим поліморфізмом довжини рестрикційних фрагментів

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми «Статистика 8». Розраховували: середнє арифметичне варіаційного ряду (M), похибку середнього арифметичного (m), медіану (Me). Для між групових порівнянь результатів використовувався параметричний t-критерій Стьюдента (при наявності нормального розподілу значень у варіаційному ряді) чи непараметричні критерії – медіанний чи критерій Уайта (за умов відмінного від нормального розподілу значень у варіаційному ряді). Ступінь кореляційного зв'язку між окремими показниками визначали методом непараметричної рангової кореляції Спірмена (r_s). Різницю між показниками вважали вірогідною при рівні значимості $P < 0,05$, а при розрахунках по критерію χ^2 – за умов $\Sigma \geq 3,8$. Для оцінки міжгенних взаємодій використовували алгоритм всебічного пошуку, реалізований у пакеті прикладної програми MDR 2.0. Статистичну значущість n-локусних моделей, отриманих

завдяки MDR, оцінювали з використанням пермутаційного тесту, який реалізований в програмі MDRpt версія 1.0

Результати дослідження та їх обговорення.

При ретроспективному аналізі 3939 історій хвороб у жінок з безплідністю та супутньою патологією МЗ за період 2003-2007 рр. виявлено що у 2645 (76,5 %) пацієнток основним діагнозом була ТПБ генезу, з однаковою частотою зустрічалися жінки з ендокринною безплідністю – 425 (11,3 %), БАЕ-438 (11,7 %) та ЛМ-246 (6,6 %). Патологія МЗ виявлена (за даними анамнезу із історій хвороби) лише у 1009 (26,8 %), що є низьким показником для жінок репродуктивного віку. Найчастіше патологія МЗ виявлялася у 161 (37,8 %) жінки з ендокринною безплідністю, майже у кожній третій пацієнтки, що, скоріше, можна пов'язати з спільністю етіопатогенетичних механізмів.

На другому етапі дослідження проведено анкетування (n=400). за допомогою розробленої анкети-опитника для визначення чинників ризику, які впливають на формування ДДМЗ. В результаті проведених досліджень встановлено, що 210 (52,5 %) жінок мали патологію МЗ, що майже вдвічі перевищує показники ретроспективного аналізу – 26,8 %.(p<0, 05). Лише за суб'єктивними даними, до основних чинників, які асоціюються з ДДМЗ, належать: репродуктивний вік, запальні захворювання (66,3 %), ранні репродуктивні втрати (66,1 %), супутня тиреоїдна патологія (44,3 %), захворювання печінки (42,5 %), артіфіційні аборти (34,7 %), стреси (25,7 %) та обтяжена спадковість – (17,5 %).

Для визначення сономамографічних особливостей стану МЗ та стану ЩЗ при активному клінічному скринінгу було обстежено 864 жінки, та встановлено, що лише у 112 (12,9 %) не виявлена патологія МЗ, а у 752 (87,1 %) були виявлені різні форми мастопатії (МП), що підтверджує важливість активного клінічного скринінгового обстеження МЗ у жінок, які страждали безплідністю. Структура патології МЗ представлена на рис. 1.

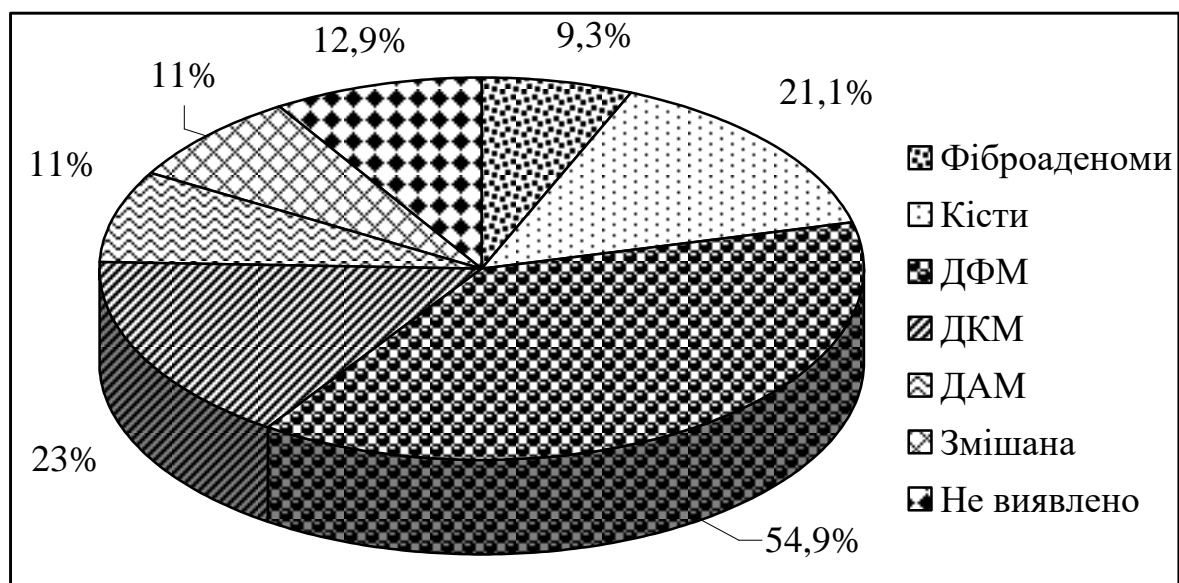


Рис. 1. Структура виявленої патології МЗ при сономамографічному скринінгу у жінок з безплідністю, абс. ч. (%)

При цьому, збільшилася частота виявлення, як вузлових форм – до 229 (26,5 %) при скринінгу, проти 130 (3,3 %) в доскринінговий період ($p < 0,05$), так і дифузних форм до 523 (60,5 %) проти 879 (22,1 %) ($p < 0,05$). Серед виявленої патології переважали кісти (22,1 %), дифузно-фіброзна МП (54,9 %). Серед вперше виявлених жінок було прооперовано 18 (2,17 %), у 2 (0,23 %) із них виявлено рак МЗ.

Під час активного скринінгового обстеження ЩЗ було виявлено її патологію у 257 (44,3 %) жінок, що значно більше, ніж за анамнестичними даними – 547 (13,8 %), $p < 0,05$) та шляхом анкетування 114 (28,5 %, $p < 0,05$), що підтверджує важливість активного клінічного скринінгового обстеження виявленні поєднаної тиреоїдної та мамологічної патології у жінок з безплідністю. При цьому, виявлення вузлової патології за умов скринінгу збільшилося майже в 5 раз 97 (16,7 %, $p < 0,05$), проти 150 (3,8 %, $p < 0,05$) до проведення скринінгу, а дифузної патології – майже в 3 рази, відповідно 159 (27,4 %, $p < 0,05$) проти 350 (8,9 % ($p < 0,05$)). При цьому, 9 (1,1 %) жінок після консультації та обстеження ендокринолога були проперовані, у 3 (0,3 %) із них виявлена злоякісна патологія. Найчастішою патологією був вузловий зоб 105 (18,1 %) та аутоімунний тиреоїдит 72 (12,4 %).

Середній вік обстежених жінок склав – $31,7 \pm 1,9$ років, а тривалість безплідності коливалась від 1 до 18 років (в середньому $4,3 \pm 3,6$ років) і була найтривалішою у жінок із ТПБ. При вивченні анамнезу встановлено, що жінки з ДЗМЗ мали більше різноманітної соматичної патології та хворіли частіше, ніж жінки без патології МЗ. У них в сімейному анамнезі переважали злоякісні захворювання 23,7 %, які відмічались у пацієток порівняно з жінками без ДДМЗ (9,1 %), а також частіше зустрічався передменструальний синдром (ПМС), (відповідно у 48,6 % проти 38,0 % пацієток).

Первинна безплідність зустрічалась у 371 жінки (63,9 %), а вторинна безплідність – у 209 пацієток (36,1 %), без достовірної різниці в групах. Отримані дані показують, що пік виникнення ДЗМЗ у жінок з первинною безплідністю припадає на перший рік захворювання, в той час як при вторинній безплідності – пік виникнення ДЗМЗ приходиться на третій рік безплідності.

На основі проведеного аналізу дітородної функції у обстежених жінок визначені наступні анамнестичні особливості: медичний аборт, як результат завершення першої вагітності був у 41 (19,4 %) жінок з II безплідністю, а співвідношення пологів і абортів в середньому становило 0,6. При цьому встановлена висока частота переривання вагітностей в анамнезі – 79 (37,5 %); єдині пологи – 38 (18,1 %); нереалізована вагітність: штучних абортів – 73 (34,7 %), самовільних викиднів – 67 (31,9 %); позаматкових вагітностей – 14,0 % (в групі ТПБ – 38,8 %).

Головним клінічним проявом ДДМЗ були больові відчуття в МЗ – у 257 (60,1 %) обстежених, які в більшості випадків мали циклічний характер у 210 (82,0 %) пацієток. Інтенсивний біль спостерігався лише у 17 (17,5 %) випадків, помірний – у 77 (17,5 %), слабкий – у 129 (30,0 %), в той час як у 158 (37,0 %) жінок з ДДМЗ не було жодних скарг та дискомфорту в МЗ. Виділення з сосків зустрічалися у 51 (37,0 %) жінки, частіше в групі з ендокринною безплідністю. Вони

були серозними у 40 % жінок, молочними у 55 %, зеленими або коричневими – у 5 % пацієток.

Вузлові форми МП зустрічалися частіше при І Б у 31,9 % в групі з БАЕ. За нашими даними при І Б найчастіше зустрічався фібросклероз – у 66,0 % жінок з ЛМ та фіброзно-кістозні зміни – у 35,5 % жінок з ендокринною безплідністю. При ІІ Б найчастіше діагностувалися вузлові форми МП – у 41,2 % в групі з ЛМ та фібросклероз у 43,2 % жінок з ендометриозом. За ступенем вираженості ДЗМЗ розподілялись на: легку (5,7 %), середню – у (86,8 %) та виражену – у (7,6 %).

За пріоритетом локалізації утворень в МЗ встановлено, що в ІІ квадранті визначались поодинокі кісти – у 61,1 % випадках, множинні кісти – у 53,0 %, фіброаденозні вузли та фіброаденоми – у 36,4 %, в ІІІ квадранті не визначено жодного утворення, в ІV – тільки одиничні фіброаденоми, що підтверджуються даними літератури про більш активні верхньозовнішні квадранти в МЗ. У 310 (73,7 %) випадках пахвові лімфатичні вузли мали нормальні розміри, у 109 (26,3 %) вони були помірно збільшені, більше у жінок з дифузною кістозною МП та фіброаденозом. У 96 % жінок спостерігались аваскулярні лімфатичні вузли, у 4 % – лімфовузли, з поодинокими кольоровими сигналами в центральній частині.

Частота супутньої тиреоїдної патології у обстежених жінок була досить високою і була виявлена у 258 (44,6 %) пацієток. В структурі патології ЩЗ переважав вузловий зоб – 141 (54,2 %) та 57 (22,2 %). Частіше патологія ЩЗ зустрічалась у жінок з фіброаденозом (65,2 %) і пояснюється тим, що відбувається підвищення чутливості перифіричних тканин до підвищеного рівня Прл на тлі гіпотиреозу, що в свою чергу індукує проліферацію залозистого епітелію МЗ. Частіше (40,7 %) патологія ЩЗ відмічалася у жінок з ендометриозом та ЛМ (50,0 %).

Нами встановлено, що 510 (87,9 %) пацієток усіх груп отримували антибактеріальну терапію з приводу запальних захворювань внутрішніх статевих органів як амбулаторно, так і в умовах стаціонару. У багатьох випадках курси протизапальної терапії проводились неодноразово. У жінок 2-ї групи з ендокринною безплідністю у 62 (46,9 %) випадків застосовували препарати для стимуляції овуляції, нормалізації менструальної функції та регресу симптомів андрогенізації, а також для досягнення ребаунд-ефекта. У 13 (18 %) хворих з ТПБ проводилась корекція гормональних змін при недостатності лютеїнової фази, гіперпролактинемії та інше. Пацієткам з ендометриозом у 97 (88 %) випадках застосовувались агоністи та антагоністи гонадотропних гормонів і комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Отже, 127 (29,6 %) жінок з МП (n=429) отримували різні групи гормональних препаратів в минулому. Це підтверджує думку, що молочні залози знаходяться під опосередкованою дією гормональних стимулів як ендо-, так і екзогенних. Наявність патології репродуктивної системи при поєднаних формах безплідності є підставою до індивідуального підбору засобів лікування гінекологічної патології, МП та корекції супутніх змін згідно анамнестичних даних. 40,0 % пацієнтів перенесли оперативні втручання, частіше це були жінки 4-ї (89 %) та 3-ї (70 %) груп, переважно з застосуванням ендоскопічних методів (67,3 %).

Отримані результати показали, що для хворих з безплідністю та ДДМЗ характерні зміни психоемоційного та психосоматичного характеру в залежності від

виду безплідності. Найбільші зміни, що мали тенденцію до кореляції зі змінами в рівнях екскреції гормонів симпато-адреналової системи, які характеризували стан та можливості адаптаційно-захисних механізмів організму рівнів катехоламінів та їх попередників, були виявлені в групах жінок з ТПБ та ДЗМЗ та в групі ТПБ без ДДМЗ, що може свідчити про вираженість хронічного стресу, обумовленого тривалістю безплідності, значними анатомічними змінами і як наслідок наявністю психосоматичної патології, що, в свою чергу, знижує резервні можливості організму. При вузловій патології рівні депресивності відповідали легкому ступеню та замаскованій депресії. За даними методики Ч.Д.Спілберга у хворих з різними формами дифузної мастопатії виявлено помірний рівень тривожності, що обумовлює необхідність корекції виявлених змін (Патент на корисну модель: № 60243 «Спосіб корекції психоемоційних змін у жінок з безплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз», Україна, 2011).

Ультразвуковий моніторинг та гемодинаміка органів малого таза у жінок з різними формами безплідності та ДДМЗ проведено у 80 пацієнток. Недостатність лютеїнової фази, яка обумовлена гіпофункцією жовтого тіла, була у 40 % хворих першої групи, а лютеїнізація неовулюючого фолікула (ЛНФ) була виявлена у 25 % пацієнток цієї групи. Обстеження пацієнток з синдромом полікістозних яєчників свідчило про ановуляторні цикли у 100 % пацієнток, при цьому, ознаки полікістоза яєчників у 87 %, аменореї у 12 % хворих. Тому жінки з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) входять до групи ризику розвитку аденокарциноми ендометрія, фібрознокістозної МП та раку МЗ. У хворих з ендометріозом виявлені сонографічні ознаки аденоміозу – 94 %, недостатності лютеїнової фази – 40 %, лютеїнізації неовулюючого фолікула – 15 %, персистенції фолікула – 15 %, у 10 % зберігались двофазові менструальні цикли. При ультразвуковому обстеженні пацієнток з матковими чинниками безплідності виявило ЛМ різних розмірів у всіх жінок. Аналіз проведених доплерометричних обстежень швидкості кровотоку в маткових та яєчникових артеріях пацієнток з різними видами неплідності не виявив достовірної різниці ступеня гемодинамічних порушень у хворих з ДДМЗ. Враховуючи, що патологія геніталій в більшості випадків передує диспластичним, проліферативним захворюванням МЗ, первинна профілактика захворювань МЗ має включати лікування гінекологічних змін з більш широким застосуванням ендоскопічних методів. Результати лапароскопії демонструють, що група жінок з ТПБ характеризувалась гіперемією маткових труб з ін'єкцією судин, їх розширенням, явищами периметриту (57,6 % випадків), вторинним полікістозом яєчників (36,4 %), що свідчить про значне порушення функції яєчників у хворих із запальними процесами придатків матки, та злуковим процесом органів малого таза (75,7 %). У жінок з ендокринним безпліддям виявлялись збільшені полікістозні яєчники (73,9 %), а поєднання СПКЯ з хронічним сальпінгітом та злуковим процесом органів малого таза спостерігалось у 17,4 % жінок. У хворих 2 групи виявлялись ознаки аденоміозу (93,3 %) та ендометріодні гетеротопії різного ступеня розвитку та локалізації, ознаки хронічного сальпінгіту спостерігались у 73,3 % випадків, що підтверджує часте поєднання ендометріозу та запального процесу органів малого

тазу. У 40,0 % хворих цієї групи діагностовані субсерозні фіброматозні вузли на матці та кісти яєчників.

При гістерокопії у всіх жінок з ТПБ порожнина матки була звичайних розмірів і форми, проте у 36,4 % пацієнок визначались поодинокі або множинні поліпи різної локалізації розмірами 0,5–3,5 см, а у 29,5 % жінок – гіперплазія ендометрія. Ці результати свідчать, що тривалі хронічні запальні процеси матки та її придатків дуже часто поєднуються, або обумовлюють виникнення таких дисгормональних процесів ендометрія як поліпоз та гіперплазія. Для 27,8 % жінок з ендокринною безплідністю була характерною сідлоподібна форма порожнини матки, гіпертрофована слизова порожнини матки або поліпи ендометрія. Переважно виявлявся гіпопластичний ендометрій (33,3 %), що є результатом згасання проліферативної здатності ендометрія внаслідок зниження функції яєчників. У жінок з ендометріозом збільшення та розширення порожнини матки спостерігалось у 34,3 % випадків, а гіперплазія та поліпи ендометрія – у 42,5 % та 25,5 % випадків відповідно, що є наслідком довготривалої абсолютної або відносної гіперестрогенії, яка являється одним з основних чинників розвитку ендометріозу.

При гістологічному дослідженні тканини яєчників у пацієнок з ТПБ домінували процеси кортикального та перикортикального склерозування й перикапсулярного фіброзу, що є наслідком довготривалого хронічно-рецидивуючого запалення. В групі хворих з ендокринною безплідністю процеси склерозування визначалися в дещо меншій мірі, а найчастіше визначалась кістозна трансформація фолікулів та атрезія фолікулів на ранніх стадіях дозрівання – як результат порушення функціональної активності гіпоталамічних структур. В яєчниках жінок з ендометріозом спостерігались вогнищевий склероз, фіброз та текаматоз, гіаліноз стінок судин. Гістероскопічна картина у хворих ЛМ характеризувалась деформацією порожнини матки міоматозними вузлами (61,4 %), гіперплазією ендометрія (47,4 %), поліпозом ендометрія та внутрішньоматковими синехіями (14,0 % і 8,8 % випадків, відповідно), що може призводити до порушення міграції сперматозоїдів та імплантації бластоцисти.

Встановлено відмінності показників мікроекології статевих шляхів в різних групах жінок в залежності від етіології безплідності. Найбільш суттєві порушення мікроекології статевих органів зареєстровано у жінок 1-ї групи з ТПБ, які полягали у високому рівні висіву різних видів умовно-патогенної мікрофлори, що має патогенні властивості (плазмокоагулюючі, гемолітичні), значній частоті діагностики хламідіозу (17,5 %), уреаплазмозу (21,1 %), мікоплазмозу (52,2 %) кандидозу (73,0 %) а також в зниженні концентрації лактобацил. У жінок 2-ї, 3-ї та 4-ї груп, у яких одним з важливих чинників безпліддя є порушення гормонального гомеостазу, мікробіоценоз піхви переважно характеризувався дисбалансом анаеробних видів бактерій (збільшення частоти вияву гарднерел та мобілюнкуса на фоні дефіциту лактобацил), а також високою частотою виявлення асоціацій різних видів стафілококів та грибів р. Кандіда. Асоціації трьох інфекцій виявлено у 14 % обстежених, двох видів – у 37 %.

Оцінюючи частоту та ступінь бактеріального обсіменіння виділень МЗ у жінок з різними формами безплідності виявлено, що у більшості жінок з ТПБ висівалась

переважно грампозитивна кокова мікрофлора: стафілокок золотистий (16 %), стафілокок епідермальний (21 %), стафілокок гемолітичний (6 %), при достатньо високому рівні контамінації статевих шляхів умовно-патогеною мікрофлорою (76 %), хламідіями (17,5 %), мікоплазмами (52,5 %), уреазоплазмами (21,1 %) (переважно при трубно-перитонеальній безплідності). Концентрація стафілококів, виділених з молочної залози, досягала діагностичного значення $10^{4,0}$, $10^{4,2}$ КУО/мл. У однієї з обстежених жінок виявлено кишкову паличку з гемолізом в незначній концентрації $10^{2,1}$ КУО/мл, та ще у однієї асоціацію *Str. agalacticus* з грибами р. Кандіда (відповідно, $10^{4,2}$ КУО/мл та $10^{2,3}$ КУО/мл). В групах жінок з БАЕ та ЛМ частота висіву та видовий склад мікрофлори виділень молочних залоз не мав відмінностей. В цих групах з виділень МЗ висіяно стафілокок епідермальний з гемолізом з незначною частотою (12 %) та в незначних концентраціях ($10^{2,4}$ КУО/мл). В групі жінок з ендокринною безплідністю забруднення виділень молочних залоз, частота та інтенсивність контамінації статевих шляхів та виділень МЗ бактеріальною флорою залежать від типу безпліддя. Одержані дані можуть бути використані в якості інформативного критерію порушень стану мікроекології статевих органів у жінок з безплідністю та свідчать про необхідність розробки адекватних терапевтичних заходів для корекції біоценозу.

В ході обстеження у жінок з безплідністю та МП було виявлено порушення мікроекології кишечника, що відповідають II–III ступеню дисбіозу. Вивчення кількісних показників умовно-патогенної мікрофлори свідчить про активну контамінацію кишечника, насамперед різними видами ентеробактерій. Концентрація цих мікроорганізмів суттєво перевищувала показники норми. У жінок з мастопатією також виявлено підвищення кількісних показників обсіменіння кишечника умовно-патогенними грампозитивними коками. У 68 % обстежених хворих виявлена присутність в кишечнику 3–4-компонентних асоціацій умовно-патогенних мікроорганізмів. Таким чином, проведені бактеріологічні дослідження свідчать, що у жінок з дисгормональними захворюваннями молочних залоз спостерігається вагомі порушення мікроекології кишечника, що може бути пов'язано з гормональним дисбалансом на фоні зниження імунореактивності організму та вказує на необхідність корекції виявлених порушень.

Отримані дані про вміст специфічних та неспецифічних факторів системного імунітету свідчать про те, що у всіх обстежених жінок (1-4-ї груп) відмічається достовірне підвищення у сироватці крові концентрації IgG в порівнянні з цим показником в контрольній групі [відповідно ($11,96 \pm 0,51$) г/л, ($12,11 \pm 0,66$) г/л, ($12,67 \pm 0,79$) г/л, ($12,55 \pm 1,00$) г/л проти ($9,45 \pm 0,16$) г/л, $p < 0,01$ (1-а група), $p < 0,05$ (2–3, 4-а група)]. Було виявлено також достовірне підвищення концентрації IgA у жінок 1–4 – ї групи в порівнянні з концентрацією даного імуноглобуліну у сироватці крові здорових жінок (відповідно, ($2,65 \pm 0,26$) г/л, ($2,64 \pm 0,32$) г/л, ($2,68 \pm 0,36$) г/л, ($3,13 \pm 0,52$) г/л проти ($1,59 \pm 0,06$) г/л; $p < 0,05$). Концентрація IgM у хворих жінок 1–4-ї групи від даних контрольної групи не відрізнялась і становила відповідно: ($1,67 \pm 0,20$) г/л, ($1,42 \pm 0,19$) г/л, ($1,46 \pm 0,19$) г/л, ($1,80 \pm 0,27$) г/л проти ($1,55 \pm 0,16$) г/л, ($p > 0,05$).

Характеризуючи вміст неспецифічного фактору захисту лізоциму слід зазначити, що його концентрація у пацієток 1–4-ї групи була також достовірно вища за показники контрольної групи і становила, відповідно, $(0,054 \pm 0,006)$ г/л, $(0,058 \pm 0,014)$ г/л, $(0,067 \pm 0,014)$ г/л, $(0,100 \pm 0,020)$ г/л проти $(0,018 \pm 0,002)$ г/л; $p < 0,01$, $p < 0,05$). Таким чином, при дослідженні сироватки крові жінок з безплідністю та дисгормональними захворюваннями молочної залози встановлена активація гуморальних факторів системного імунітету у даного контингенту хворих в порівнянні зі здоровими жінками. Порівняльний аналіз вивчених показників системного імунітету між дослідженими групами не показав будь-яких суттєвих відмінностей в рівнях основних класів імуноглобулінів та лізоциму. Було також проаналізовано 35 зразків секрету МЗ у безплідних жінок. Аналіз отриманих даних показав, що для жінок 1-4-ї груп характерна висока частота виявлення секреторного імуноглобуліну А, імуноглобулінів класів G і А в секреті молочної залози. При цьому імуноглобуліни класу М не виявлялися, а частота виявлення лізоциму була найвища в 1-й групі (жінки з ТПБ). Порівняльний аналіз факторів місцевого імунітету показав, що найвища концентрація sIgA зареєстрована у жінок 4-ї групи (ЛМ) – $(0,64 \pm 0,21)$ г/л; найменша – у жінок 2-ї групи – з ендокринною безплідністю – $(0,30 \pm 0,07)$ г/л. Концентрація IgG у жінок 1-3-ї групи була однаковою відповідно $(0,21 \pm 0,03)$ г/л; $(0,20 \pm 0,05)$ г/л, $(0,23 \pm 0,10)$ г/л, а у жінок 4-ї групи була найменшою – $(0,14 \pm 0,03)$ г/л. Концентрація IgA також була практично однаковою, а IgM – не виявився у жодному випадку. Найвища концентрація лізоцима в секреті МЗ була відмічена у жінок 1-ї групи $(0,037 \pm 0,019)$ г/л, а поодинокі випадки виявлення цього фактора у жінок 2–4-ї груп не дозволяє розрахувати його середню концентрацію. Таким чином, у безплідних жінок з наявністю патологічної секреції молочних залоз виявлена активація факторів локального імунітету, що, можливо, зумовлено бактеріальною інвазією та ендокринними змінами в організмі жінки. Результати досліджень вказують, що у безплідних жінок з мастопатією розвивається імунна відповідь через Т-хелпери 1-го типу (Th-1) з продукцією прозапальних ІЛ-2, ІЛ-6, TNF та цитокінів, що обумовлено інтенсифікацією антигенного навантаження на організм жінки. Результати гормонального дослідження показали, що в основних групах хворих рівень E2 та П у всі фази менструального цикла (МЦ) був знижений порівняно зі здоровими жінками, що може бути наслідком впливу хронічного запального процесу на фолікулярний апарат яєчників. Але співвідношення E2/П на 21 день циклу було збільшеним до 0,02 (що в 2 рази перевищує норму) за рахунок відносної гіпопрогестеронемії. Рівень Т в сироватці крові у жінок основних груп протягом МЦ залишався нижчим, ніж у здорових жінок, хоча зберігалась його циклічність. Рівень Прл протягом МЦ у обстежених жінок був в межах норми. На 7 день циклу у жінок 1 групи Прл був вищим, ніж у жінок 2 групи та здорових жінок, але не перевищував референтних значень. Рівень гонадотропних гормонів у жінок з ТПБ і ДЗМЗ та без патології МЗ протягом МЦ був нижчим, ніж у здорових жінок і мав монотонний характер. Рівні гормонів ТТГ мали тенденцію до підвищення але достовірної різниці між групами не спостерігалось.

Морфологічно встановлено, що в ендометрії жінок з безпліддям та ДДМЗ спостерігається проста неатипова гіперплазія (69,0 %), складна неатипова гіперплазія (8,3 %), доброякісні поліпи (14,3 %), і тільки в 3,5 % виявлявся ендометрій без патологічних змін, проте, у 4,8 % відмічено невідповідність дню менструального циклу окремих або всіх елементів ендометрія. Виявлено, що в тканинах ендометрія жінок групи дослідження експресія bcl-2 в фолікулінову та лютеїнову фази була нижча, ніж в групі контролю, і відрізнялися вогнищевим розподілом, що вказує на дисхроноз експресії антиапоптотичного антигену та порушення апоптотичного каскаду, і потребує подальшого дослідження. В тканинах ендометрія у жінок групи дослідження рівень експресії РП не відрізнявся від групи контролю, але відмічалось зниження рівня експресії РЕ як в фолікуліновій, так і лютеїновій фазах по відношенню до контрольної групи. Отримані результати виявили високу експресію PCNA в ядрах клітин строми та епітелію залоз ендометрія в проліферативну фазу менструального циклу. В секреторну фазу менструального циклу експресія PCNA в ядрах клітин строми та епітелію залоз була нижчою. Морфологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрія жінок з безплідністю та ДДМЗ вказує на необхідність проведення комплексної терапії з антипроліферативною дією, спрямованої на відновлення функціонального стану слизової оболонки матки, у тому числі й рецепторного апарату. В результаті проведеного цитологічного дослідження виділень з МЗ жінок з безпліддям різного генезу виявлено, що основною клітинною популяцією були клітини типу молозивних тілець, при цьому, значна кількість таких клітин в виділеннях з соска МЗ частіше спостерігалась у жінок з ТПБ та БАЕ, які мали кістозну та кістозно-фіброзну МП. У 40 % досліджень виділень з МЗ жінок з фіброзною МП та у 20 % жінок з фіброзно-кістозною МП зустрічались клітини кубічного епітелію з ознаками проліферації. Зміни клітин, які відображають глибокі порушення проліферативних процесів в МЗ та атипів клітини в досліджуваних мазках не виявлені. При імуноцитохімічному дослідженні виділень з МЗ була відмічена помірна позитивна експресія рецепторів до естрогенів (2 бали) у жінок 1 та 3 груп з фіброзно-кістозною та кістозною мастопатією. В 3 спостереженнях виділень з молочної залози жінок з лейоміомою та з кістозною МП спостерігалась слабо позитивна експресія РЕ (1 бал). Слабо позитивна експресія РП (1 бал) була виявлена в 2 спостереженнях у жінок 1-ої групи. В результаті проведеного комплексного цитологічного та імуноцитохімічного дослідження виділень з МЗ жінок з безплідністю різного генезу виявлено, що виражені дистрофічні зміни клітин епітелію, висока проліферативна активність та позитивна експресія до рецепторів естрогенів і прогестерону спостерігалась в епітелії жінок з кістозною та кістозно-фіброзною мастопатією (Патент на корисну модель: № 59406 «Спосіб діагностики проліферативних процесів в молочних залозах у жінок з безплідністю», Україна, 2011).

При вивченні особливостей фолатного обміну виявлено, що нормальний рівень ФК (6 мкт/л та вище) виявився у жінок з безплідністю без ДДМЗ, а також у всіх жінок з ТПБ, як з патологією МЗ, так і без неї. У всіх інших обстежених рівень ФК виявився субнормальним (маргінальним) в межах від 4 до 6 мкт/л. Слід відмітити, що найнижчий рівень ФК був у групах ендокринної безплідності та ДДМЗ

(4,90±0,45). Гіпергомоцистеїнемія була виявлена у жінок з ендокинною безплідністю та ДДМЗ (9,09 %) та при ЛМ без ДДМЗ(10 %). Визначалася кореляційна залежність (рангова кореляція Спірмена) від вікових чинників, виду безплідності, виду патології МЗ і ГЦ, яка в суттєвому рівні виявлено лише у жінок без патології молочних залоз ($r_s=0,38$, $p = 0,04$), а між концентрацією фолієвої кислоти лише в групі жінок з ендометріозом ($r_s=-0,78$, $p = 0,0015$), що в може слугувати неспецифічними маркерними показниками розвитку проліферативної патології репродуктивної системи та визначати необхідність корекції виявлених змін.

Прогнозування стану МЗ при лікуванні безплідності та заходи по реабілітації функції МЗ також вимагають дослідження внеску генетичних чинників. Зважаючи на важливість гормональної регуляції стану МЗ нами було обрано гени-кандидати, які за літературними джерелами впливають, прямо та опосередковано, на функціональний стан МЗ та, за даними окремих авторів, асоційовані із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій. Прогнозування стану функції ЩЗ є надзвичайно необхідним, коли мова йде про первинну та вторинну безплідність, наслідком та супутньою ознакою якого є розвиток ДДМЗ.

До проведення аналізу впливу визначених генетичних чинників нами було залучено 87 жінок репродуктивного віку з I та II безплідності. Родовід був проаналізованим шляхом анкетування на випадки онкологічних захворювань, у тому числі випадки раку МЗ, яєчників у родичів першого та другого ступеня спорідненості. У п'яти (5,74 %) обстежених пацієнток від загального числа обстежених було виявлено обтяжену спадковість. Пацієнтки з обтяженою спадковістю були обстежені на наявність 3 мажорних мутацій в генах *BRCA1* та *BRCA2*, у однієї із п'яти пацієнток була виявлена мутація 5382insC в гені *BRCA1* в гетерозиготному стані. Виявлені частоти генотипів за генами *FSHr* та *IFN* у 87 обстежених жінок показали доцільність їх використання у статистичному аналізі відповідно до існуючих вимог, де вважається, що поширеність генотипу, який розглядається як маркер, не повинна бути менша за 10 %, а у випадку 20 % передбачається успішний пошук інформативного маркеру. Таким чином, 87 обстежених жінок було розділено на дві групи: 1 група – 45 жінок з I безплідністю, 2-а – 42 жінки з II безплідністю. У жінок обох груп було проведено порівняльний аналіз розповсюдження частот генотипів за генами *FSHr* та *IFN* (табл. 1).

У жінок групи 1 (табл. 1) частота розповсюдження генотипу +874TA за геном *IFN* була значуще підвищеною порівняно з групою 2, відповідно – 62,22 % проти 35,71 %. Отже, цей генотип збільшує ризик первинної безплідності майже у 3 рази ($\chi^2=5,09$, $p=0,024$ OR=2,96 95 % CI (1,24–7,10)). Тобто, патогенетичне значення виявленої значущої відмінності є свідченням того, що у механізмах формування I безпліддя у обстежених нами жінок переважають імуногенетичні порушення. За літературними даними, представлені поліморфні варіанти гену *IFN* впливають на стан щитовидної залози та яєчників, прямо та опосередковано,

сприяючи виникненню кістозних утворень яєчників. Таким чином, представлені дані щодо генів *FSHr* та *IFN* вказують на необхідність їх аналізу не лише відносно репродуктивної функції, але й для урахування стану МЗ у пацієток з різними видами безплідності.

Таблиця 1

Розподіл генотипів за поліморфними варіантами генів *FSHr*(Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN* (+A874A) у пацієток

Ген / поліморфний варіант	генотип	Група 1 (n=45)		Група 2 (n=42)	
		n	%	n	%
FSHr (Ala307Thr)	307Ala/Ala	14	31,11 %	8	19,05 %
	307Ala/Thr	19	42,22 %	22	52,38 %
	307 Thr/Thr	12	26,67 %	12	28,57 %
FSHr (Ser680Asn)	680 Ser/Ser	14	31,11 %	8	19,05 %
	680 Ser/Asn	19	42,22 %	22	52,38 %
	680 Asn/Asn	12	26,67 %	12	28,57 %
IFN (+T874A)	+874 AA	11	24,44 %	16	38,10 %
	+874 TA	28	62,22 %	15	35,71 %
	+874 TT	6	13,33 %	11	26,19 %

Дослідження розповсюдження генотипів у пацієток 1 та 2 груп з урахуванням наявної або відсутньої ДДМЗ виявило, що серед пацієток групи 1 ДДМЗ було діагностовано у 29 (64,55 %) жінок, а у групі 2 – серед 16 (38,10 %) жінок. Частота виявлення ДДМЗ значуще переважала у групі 1 порівняно з групою 2 ($\chi^2=6,04$, $p=0,018$ OR=2,95 95 % CI (1,24–7,04)). У пацієток групи 1 нами не було виявлено значущих відмінностей у розповсюдженні генотипів за поліморфними варіантами генів *FSHr*(Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN* (+T874A) залежно від ДДМЗ. У жінок групи 1 з ДДМЗ спостерігалася тенденція до зростання частоти розповсюдження генотипів 307Ala/Ala та 680Ser/Ser, і зниження частоти розповсюдження – 307Thr/Thr та 680Asn/Asn, але не достовірна. На противагу цьому, у групі 2 серед жінок з ДДМЗ нами було встановлено значуще підвищення частоти генотипу 307Ala/Ala за геном *FSHr* порівняно з жінками групи 2 без ДДМЗ (37,50 % та 7,69 %, відповідно). Тобто, генотип 307Ala/Ala, асоційований у нашому дослідженні із зростанням ризику розвитку мастопатії при II безплідності більше ніж у 7 разів ($\chi^2=3,94$, $p=0,047$ OR=7,20 95 % CI (1,24–41,94)). Частота розповсюдження генотипу 307Thr/Thr була навпаки значуще зниженою у жінок групи 2 з ДДМЗ, на відміну від жінок цієї групи без ДДМЗ (6,25 та 43,21 %, відповідно). Для генотипу 307Thr/Thr нами було визначено асоціацію із зниженням ризику розвитку ДДМЗ при вторинній безплідності ($\chi^2=4,67$, $p=0,031$ OR=0,09 95 % CI (0,01–0,80)). Такі самі статистичні показники нами було вираховано і для генотипів 680Ser/Ser та 680Asn/Asn, оскільки для них є характерним зчеплене успадкування, і нами було відповідно

для цих генотипів з'ясовано, як зростання так і зниження ризику розвитку ДДМЗ при вторинній безплідності.

При дослідженні асоціації вказаних поліморфних варіантів гена *FSHr* із ризиком розвитку мастопатії у загальній групі пацієток із 87 осіб було виявлено наступні особливості. У пацієток з ДДМЗ частота розповсюдження генотипу 307Ala/Ala складала 37,77 % (17 із 45 жінок) та була значуще підвищена ($\chi^2=7,7$, $p=0,006$ OR=4,49 95 % CI (1,24–41,94)) порівняно з пацієтками без ДДМЗ, у яких вона була 11,90 % (5 із 42 жінок). А для генотипу 307Thr/Thr в загальній групі нами було також визначено асоціацію із зниженням ризику розвитку ДДМЗ ($\chi^2=9,48$, $p=0,003$ OR=0,21 95 % CI (0,07–0,59)), оскільки у пацієток з ДДМЗ частота розповсюдження цього генотипу була лише 13,33 % (6 із 45 жінок), а у пацієток без ДДМЗ 42,85 % (18 із 42 пацієток). Враховуючи зчеплений характер успадкування аналогічних особливостей, нами були визначені і для 680Ser/Ser та 680Asn/Asn. Виявлені особливості вказали на асоціацію з дослідженими маркерами у загальній групі, яка спостерігалася здебільшого за рахунок пацієток з II безплідністю. Досліджена асоціація має велике практичне значення, оскільки за результатами попереднього генотипування у жінок з різними формами безплідності можливо прогнозувати розвиток ДДМЗ та призначити профілактичні заходи до появи перших клінічних ознак. Яким чином відбувається реалізація цього впливу на сьогодні відповісти немає можливості, але відповідно до окремих літературних джерел, це наслідок впливу підвищеного рівня ФСГ та/або його надмірної продукції при зниженні чутливості клітин, оскільки мутація зачіпає стан клітинного рецептору. Варто зазначити, що представлені результати щодо асоціації ризику ДДМЗ у жінок з безплідністю із певними поліморфними варіантами гена *FSHr*, нами було отримано вперше, хоча подібні дослідження в цьому напрямку треба продовжувати, адже ФСГ здійснює в організмі регуляцію продукції естрогенів у жінок.

Було порівняно генотипи пацієток обох груп за геном *IFN* при наявній ДДМЗ. У пацієток 1 групи з ДДМЗ була достовірно підвищена частота розповсюдження ($\chi^2=4,68$, $p=0,031$ OR=4,25 95 % CI (1,10–16,42)) генотипу +874TA (58,62 %) на відміну від пацієток групи 2 з ДДМЗ (25 %). Тобто генотип +874TA асоційований із розвитком I безплідності та ДДМЗ при первинній безплідності. Генотип +874TT у окремих роботах було описано, як гіперпродукуючий та асоційований із зростанням ризику аутоімунного тиреоїдиту, а генотип +874AA, як низько продукуючий та асоційований із хворобою Грейвса, що свідчить про необхідність подальшої роботи щодо вивчення механізмів імунорегулюючого впливу ЩЗ на функціональний стан МЗ.

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

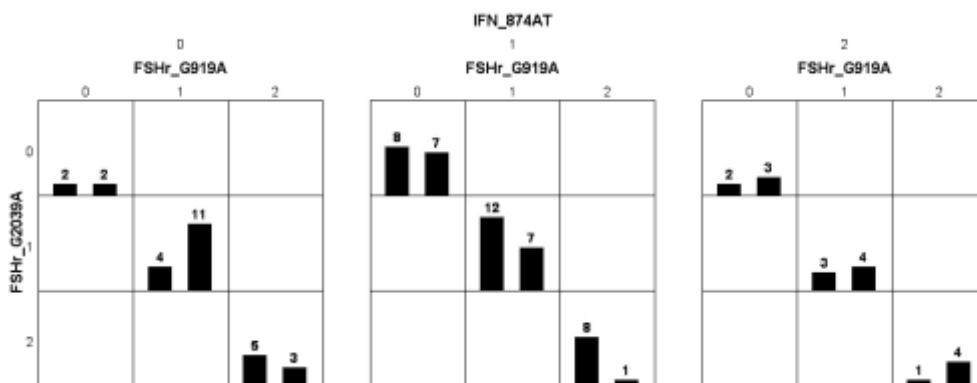


Рис. 2. Дендрограма міжгенної взаємодії у прогнозуванні ризику розвитку безплідності

В табл. 2 представлено комбінації генотипів за генами *FSHr* Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN* (+T874A), які модифікували для пацієнок ризик розвитку протягом життя I або II безплідності. Відповідно, до представлених результатів статистичного аналізу, визначені нами комбінації генотипів 307Ala/Ala/+874TA та 307Ala/Ala/680Ser/Ser/+874TA сприяли розвитку I безплідності, тоді як розвитку II безплідності – комбінація генотипів 307Ala/Thr/+874AA та 307Ala/Thr/680Ser/Asn/+874AA.

Таблиця 2

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

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

Аналогічний аналіз було проведено для дослідження впливу міжгенної взаємодії на ризик розвитку ДДМЗ у загальній групі обстежених пацієнок. Як видно з рис. 3, з 27 можливих очікуваних комбінацій у ризику розвитку ДДМЗ нами було виявлено лише дев'ять. А проводячи статистичний аналіз ми з'ясували, що достовірний вплив на ризик розвитку ДДМЗ у жінок з безплідністю мала лише одна комбінація генотипів за трьома поліморфними варіантами генів *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN* (+T874A).

За результатами нашого аналізу, пацієнки з генотипом 307Ala/Ala/680Ser/Ser за геном *FSHr* мали підвищений ризик розвитку

мастопатії, а пацієнтки з генотипом 307Thr/Thr /680Asn/Asn – навпаки, знижений. Наявність комбінації варіанту 307Ala/Ala/680Ser/Ser за геном *FSHr* та з генотипом +874TA за геном *IFN* у пацієнок з безплідністю додатково підвищувала ризик ДДМЗ.

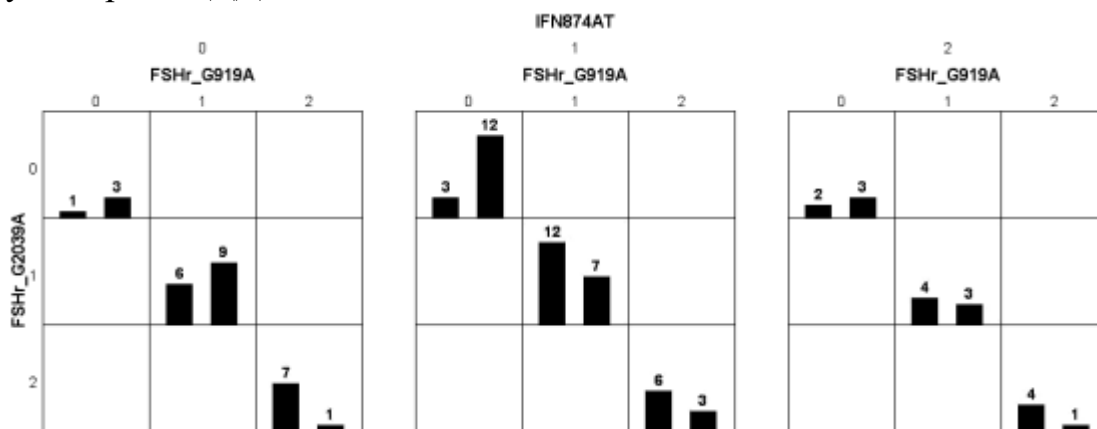


Рис. 3. Дендрограма міжгенної взаємодії у прогнозуванні ризику ДДМЗ у загальній групі обстежених пацієнок

Виходячи із отриманих результатів дослідження та встановленої полісистемності зрушень у жінок з безплідністю нами був розроблений алгоритм (рис. 4) обстеження жінок з безплідністю та ДДМЗ, що базується на принципі формування груп ризику та запропонована диференційована система поетапної етіотропної, патогенетично обґрунтованої мамопротекторної терапії супроводу на етапах діагностики та лікування різних видів безплідності.

Для вивчення ефективності розробленого диференційованого лікувального комплексу був проведений аналіз його застосування. Було обстежено 168 жінки з безплідністю та ДДМЗ. Пацієнтки були розподілені на 2 основні групи: 1 група – 120 жінок отримували тільки консервативне лікування; 2 група – 48 жінок, яким проводилось в основному ендокірургічне лікування. В кожній групі жінки були розподілені в залежності від виду лікування ДДМЗ (в залежності від виду МП та чинника безплідності): 1 підгрупа – жінки, які отримували тільки базисну терапію; 2 підгрупа – жінки, які отримували базисну терапію, комбінований препарат селективних фітомолекул та (200 мг індол-3-карбінолу (ІЗС) та епігаллокатехін-3-галлат (EGCG) 45 мг); 3 підгрупа – жінки, які отримували базисну терапію та препарат з комплекс селективних фітомолекул антиестрогенної дії. Аналіз ефективності терапії проводився, відповідно, у кожній підгрупі. Запропонована схема лікування при необхідності передбачала проведення гормональної терапії (прогестини, в т.ч. місцеві); корекції тиреоїдної функції (препарати йоду, L-тироксин) та виявлених психоемоціональних і дисбіотичних змін та включала препарати фолієвої кислоти, фермент рослинного походження, нестероїдні протизапальні препарати). В групу порівняння увійшли 30 жінок з безплідністю та ДДМЗ, які отримували базисну терапію, що включала засоби, визначені існуючими нормативними документами для лікування запальних процесів статевих органів та ДДМЗ (наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004).

Алгоритм обстеження жінок з безплідністю та ДДМЗ

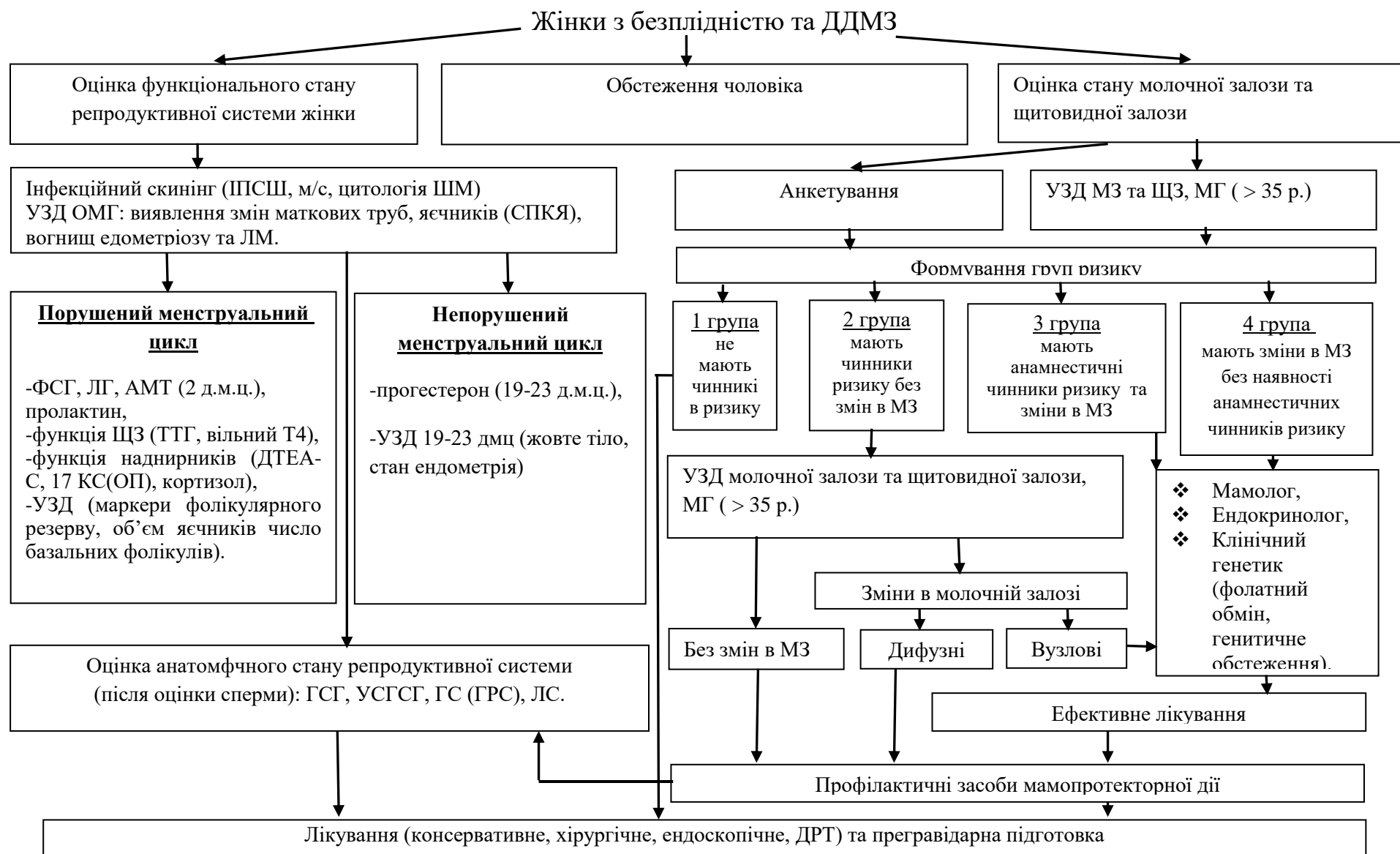


Рис. 3. Алгоритм обстеження жінок з безплідністю та ДДМЗ

Враховуючи, що першочерговим і головним серед чинників безплідності є тривалий запальний процес, викликаний різними мікробними агентами та, як наслідок, розвиток на його фоні анатомічних і гормональних змін, а саме порушення співвідношення E_2 до П і виникнення абсолютної або відносної гіперестрогенії, своєчасне адекватне лікування запального процесу та елімінація збудника запалення, лікування спайкового процесу (консервативним або хірургічним шляхом), нормалізація гормонального фону жінки – є патогенетично обґрунтованими серед існуючих лікувально-профілактичних методів лікуванням ДДМЗ у жінок з безплідністю. Нами була поставлена мета дослідити ефективність комплексного та поетапного підходу до лікування жінок з безплідністю та ДЗМЗ, застосовуючи наступні консервативні засоби: комплексну протизапальну терапію, препарати гормонального та негормонального походження з урахуванням морфо-функціонального стану МЗ та хірургічних втручань (хірургічна лапароскопія, лапаротомія, гістероскопія).

Всім жінкам проводилось клінічне обстеження. Для визначення ефективності лікування оцінювали в динаміці дані УЗД обстежень МЗ. У частини жінок досліджували ендокринний стан та стан мікробіоценозу статевих шляхів та виділень з МЗ. Клінічні прояви визначали в динаміці через 1 та 3 місяці терапії, а дослідження стану МЗ через 1, 3, 6 місяців.

В результаті проведених досліджень підтверджена ефективність базисної терапії в лікуванні жінок з безплідністю на тлі ДДМЗ. Так, у жінок з вираженою масталгією вже через місяць після застосування як негормонального лікувального комплексу, так і особливо гормональних препаратів загальної та місцевої дії, перебіг захворювання набув більш легкого характеру. Про це свідчило вірогідне зниження питомої ваги жінок з інтенсивним болем в 2 та 3 підгрупах вже через 1 місяць, а через 3 місяці вірогідно зменшилась кількість жінок з середнім ступенем болю у всіх підгрупах. Кількість жінок, у яких не було прояву масталгії після 3-х місячного курсу лікування, склала 88 (82,8 %) в 1 групі та 25 (90,4 %) в 2 групі жінок.

Слід відмітити, що застосування гормональних препаратів в даному комплексному лікуванні не спричинило негативного впливу на сонографічні та мамографічні показники. При цьому, відмічена позитивна сонографічна динаміка стану МЗ (зменшення кількості кістозних утворень та середнього діаметру кіст, зниження показників мамографічної щільності) при застосуванні лікування протягом 4–6 місяців.

Після лікування відмічалось покращення гормонального стану: рівень E_2 набув фазності, характерної для здорових жінок, показники П через 3 місяці після лікування підвищились у 2,6 разів на 21 день циклу; Т суттєво не відрізнявся як у здорових жінок, так і у хворих після лікування; рівень ФСГ та ЛГ набув фазності і наблизився до нормальних показників; концентрація Прл та ТТГ наблизилась до його рівня у здорових жінок. Відновився та покращився менструальний цикл у 152 (90,5 %) жінок, в хірургічній та консервативній групах (95,8 % та 88,3 % відповідно). Завагітніли 68 (45,7 %) жінок, із них після хірургічного лікування –

30 (62,5 %) із яких 13 (43,3 %) після ДРТ, після консервативної терапії – 38 (31,7 %) та 12 (31,6 %) відповідно.

Отримані дані бактеріологічного дослідження свідчать, що після проведеного протизапального лікування спостерігалось збільшення частоти висіву лактобацил до 72 % ($p < 0,05$), зниження контамінації статевих шляхів грибами роду *Candida* та нормалізація показників висіву умовно-патогенної мікрофлори; при проведенні контрольних обстежень на хламідії, уреоплазми та мікоплазми, вони повторно не виявлялись, в тому числі у виділеннях із МЗ.

Таким чином, результати запропонованих принципів та методів лікування забезпечують покращення клінічних та сонографічних показників до 89,5 % проти 72,2 % у жінок з ДДМЗ та безпліддям, які отримували тільки консервативне лікування та до 90,9 % проти 82,4 % у жінок з ДДМЗ, які отримували хірургічне лікування, порівняно з жінками, які отримували тільки базисну терапію. Отримані дані підтверджують їх патогенетичну обґрунтованість та безпечність у відношенні морфо-функціонального стану МЗ та доцільність його застосування на етапах реабілітації репродуктивної функції.

Таким чином, ефективність та успіх лікувально-профілактичних заходів у жінок з безплідністю та ДДМЗ залежить від диференційованого комплексного персоніфікованого підходу до кожної пацієнтки зокрема, а також повноти обстеження, бажано з урахуванням генетичних чинників ризику розвитку як безплідності, так і ДДМЗ; дотримання принципу формування груп ризику та якості етіопатогенетичного підходу у виборі лікування. Виконана робота в певній мірі довела обґрунтованість та ефективність запропонованої система скринінгового обстеження, лікувально-профілактичних заходів мамопротекторної дії з покращення репродуктивного здоров'я жінок, реабілітації репродуктивної функції та запобігання мамологічної патології у жінок з безплідністю.

ВИСНОВКИ

1. Безплідність, частота якої коливається у межах 15–20 %, є актуальною соціальною та медичною проблемою, обумовлена впливом багатofакторних чинників, що викликають гормональну дисфункцію, яка у 60–80 % супроводжується доброякісними дисплазіями молочних залоз, при цьому, у 30 % – це вузлові форми з явищами проліферації. Не менш актуальною є проблема впливу медикаментозної терапії, яка використовується для досягнення вагітності, на стан здоров'я жінки. Тому пріоритетними задачами треба вважати комплексні заходи, які направлені на активну діагностику, лікування генітальної та тиреоїдної патології, що є запорукою запобігання захворювань молочної залози.

2. Визначена частота доброякісних дисплазій молочних залоз у жінок з безплідністю, яка за результатами активного клінічного скринінгу складає 87,1 %, що перевищує показники ретроспективного (26,8 %) та анкетного аналізу (52,5 %). До основних чинників, які асоціюються з доброякісними дисплазіями молочних залоз, належать: збільшення репродуктивного віку (середній вік $31,7 \pm 1,9$ років),

запальні захворювання репродуктивного тракту (66,3 %), ранні репродуктивні втрати (66,1 %), супутня тиреоїдна патологія (44,3 %), захворювання печінки (42,5 %), артіфіційні аборти (34,7 %), стреси (25,7 %) та обтяжена спадковість – (17,5 %). В структурі патології молочних залоз у жінок з безплідністю провідне місце займають дифузні форми мастопатії (76,2 %), а вузлова патологія – (23,8 %) представлена кістами (14,5 %) і фіброаденомами (9,3 %). Структура дифузних форм представлена фібросклерозом (46,8 %), частіше при лейоміомі матки (48,1 %) та ендометріозі (32,1 %); дифузно-кістозною мастопатією (35,4 %) та фіброаденозом (17,7 %), переважно при ендокринній безплідності. При первинній безплідності переважав фібросклероз (66,0 %) і дифузно-кістозна мастопатія (35,5 %), при вторинній безплідності – вузлові форми (41,2 %) та фібросклероз (43,2 %).

3. Тривалість безплідності у жінок з доброякісною дисплазією молочних залоз коливалась від 1 до 17 років (в середньому $4,3 \pm 3,6$ років). У 371 (63,9 %) жінки виявлена первинна безплідність, у 209 – (36,1 %) – вторинна. Серед гінекологічної патології переважали сальпінгіти (39,1 %), синдром полікістозних яєчників (22,4 %), пухлиноподібні утворення яєчників (20,2 %), генітальний ендометріоз (19,6 %) та лейоміоми матки (19,9 %), що супроводжувалися недостатністю лютеїнової фази (84,5 %), непрохідністю маткових труб (38,4 %), зниженням оваріального резерву (29,8 %), ановуляторними циклами (20,6 %) та передменструальним синдромом (58,6 %).

4. Виражений вплив хронічного стресу на психоемоційний стан жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз у 40,0 % призводить до виникнення психосоматичної патології та зниження адаптаційно-захисних механізмів, що характеризуються нижчими від групи порівняння концентраціями катехоламінів (адреналіну ($20,3 \pm 1,6$ нмоль/д) норадреналіну ($28,3 \pm 2,0$ нмоль/д) та їх попередника дофаміну ($1697,8 \pm 72,1$ нмоль/д) проти ($41,5 \pm 3,8$ нмоль/д) ($68,3 \pm 4,5$ нмоль/д) ($1835,4 \pm 78,5$ нмоль/д) відповідно на тлі легкого ступеню замаскованої депресії та помірного рівня тривожності.

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

6. На тлі достатньо високого рівня контамінації статевих шляхів у жінок з доброякісними дисплазіями молочних залоз умовно-патогеною мікрофлорою (76 %), хламідіями (17,5 %), мікоплазмами (52,5 %), уреоплазмами (21,1 %) у 33,3 % жінок (переважно при трубно-перитонеальній безплідності) у виділеннях із молочних залоз відмічається контамінація бактеріальною флорою (різними видами стафілококів (42,7 %), стрептококів (18,2 %) та грибами р. *Candida* (9,1 %)). Порушення мікроекології кишечника у 68 % пацієнток відповідають II–III ступеню дисбіозу з активною контамінацією кишечника різними видами ентеробактерій та 3–4 – компонентними асоціаціями умовно-патогенних мікроорганізмів.

7. Встановлена активація специфічних та неспецифічних факторів

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

8. Виявлені зміни морфо-функціонального стану органів-мішеней репродуктивної системи у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз: В секреті молочних залоз у жінок з безплідністю (при кістозній та кістозно-фіброзній мастопатії) виявляються виражені дистрофічні зміни клітин епітелію з високою проліферативною активністю та позитивною експресією до рецепторів естрогенів та прогестерону. В ендометрії спостерігаються: хронічний ендометрит – 28 %, проста неатипова гіперплазія – 69,0 %, складна неатипова гіперплазія – 8,3 %, доброякісні поліпи – 14,3 % і лише в 3,5 % патологічні зміни не виявляються. У 48 % виявляється дисхроноз експресії антиапоптотичного антигену та порушення апоптотичного каскаду (нижча за контроль експресія bcl-2), зниження рівня експресії рецепторів естрадіолу, висока експресія PCNA в ядрах клітин строми та епітелію залоз ендометрія в проліферативну фазу менструального циклу, що свідчить про спільні патогенетичні ланки єдиного гіперпластичного синдрому і обґрунтовує необхідність застосування терапії антипроліферативної дії.

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

10. Застосування молекулярно-генетичних методів дослідження у жінок з доброякісними дисплазіями молочних залоз дозволяє на ранніх стадіях захворювання виявити специфічні мажорні мутації в генах BRCA1 та BRCA2 відповідальні за ризик розвитку онкологічної патології та призначати індивідуальні профілактичні заходи. Виявлення комбінацій з генотипом 307Ala/Ala/680Ser/Ser за геном *FSHr* у жінок з вторинною безплідністю та з генотипом +874 TA та за геном *IFN* у пацієнток з первинною безплідністю достовірно прогнозує ризик розвитку мастопатії.

11. Встановлено, що у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз на етапах реабілітації репродуктивної функції оптимальним варіантом вибору для мамопротекторної терапії є застосування комплексних фітопрепаратів антипроліферативної дії, а поетапне застосування хірургічного лікування показало ефективність, як в досяжності вагітності у 62,5 % так і в

покращенні результатів допоміжних репродуктивних технологій у 43,3 %, порівняно з жінками, які отримували тільки консервативне лікування (проти 31,7 % та 31,6 % відповідно).

11. Обґрунтована та запропонована система лікувально-профілактичних заходів, яка включає діагностику та лікування безплідності, з урахуванням стану молочних залоз, формування груп ризику з виникнення їх патології та застосування поетапної, етіотропної, патогенетично обґрунтованої, персоніфікованої терапії супроводу мамопротекторної дії, що забезпечило покращення клінічної симптоматики та сонографічних показників до 88,4 % у жінок з доброякісними дисплазіями молочних залоз, які отримували тільки консервативне лікування та до 91,4 % у жінок з доброякісними дисплазіями молочних залоз, які отримували хірургічне лікування, порівняно з жінками, які отримували тільки базисну терапію (проти 71,4 % та 83,4 % відповідно) та нормалізацію менструальної функції у 152 (90,5 %) і настання вагітності у 68 (45,7 %) жінок з безплідністю.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою своєчасного виявлення доброякісних дисплазій молочних залоз всім пацієнткам з безплідністю на етапах реабілітації репродуктивної функції (особливо при застосуванні ДРТ) доцільно проводити скринінгове ультразвукове обстеження геніталій, МЗ та ЩЗ та застосовувати «маршрутну мамологічну карту» для визначення груп ризику розвитку мамологічної патології.

2. В план обстеження жінок груп ризику, особливо з вторинною безплідністю та ранніми РРВ в анамнезі, а також обтяженою спадковістю необхідно включення консультації ендокринолога, мамолога та клінічного генетика для обстеження та визначення комбінації генотипів, які визначають зниження або підвищення індивідуального ризику розвитку первинної безплідності та мастопатії і можуть бути використані у якості прогностичних клінічних маркерів.

3. Для жінок з безплідністю та обтяженою на рак спадковістю необхідно досліджувати мажорні мутації в генах BRCA1 та BRCA2 для оцінки ризику онкологічної патології та призначати профілактичну мамопротекторну терапію (комплекс селективних фітомолекул, індол-3 –карбінол (200мг) та епігаллокатехін-3-галлат (45 мг)).

4. Реабілітаційні заходи після репродуктивних втрат (для профілактики вторинної безплідності та мамологічної патології повинні включати в себе засоби лікування генітальної (вид безплідності), тиреоїдної та мамологічної патології, гомеопатичні фітомамопротектори та застосовуватися в післяабортному, післяопераційному періодах та на етапах ДРТ.

5. Підбір лікувальних схем та визначення лікувальної тактики різноманітних форм безплідності повинен проводитися при співставленні (необхідності) очікуваного результату терапії (гормонального, хірургічного лікування) та ступеня ризику можливих ускладнень з боку МЗ з урахуванням УЗД-верифікованої патології.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Акушерство та гінекологія : нац. підруч. : у 4-х т. / кол. авт. ; за ред. акад. НАМН України, проф. В. М. Запорожана. – Т. 3: Неоперативна гінекологія / кол. авт. ; за ред. акад. НАМН України, проф. В. М. Запорожана. – К. : ВСВ «Медицина», 2014. – 928 с. Розділ: доброякісні захворювання молочних залоз. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка розділу до друку*).
2. Профілактичний скринінг доброякісних захворювань молочної залози у жінок з безплідністю / Л. І. Іванюта, А. Г. Корнацька, О. Д. Дубенко, С. О. Іванюта, І. О. Баранецька // Здоров'я жінчини. – 2010. – № 7 (53.) – С. 240–241. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).
3. Особливості мікробіоценозу репродуктивного тракту та виділень із молочних залоз у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз / А. Г. Корнацька, О. Д. Дубенко, І. В. Понамарьова, О. Г. Даниленко // Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології. – 2011. – № 1. – С. 164–167. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).
4. Корнацька А. Г. Терапія супроводу за наявності доброякісних дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок з безплідністю / Корнацька А. Г., Дубенко О. Д., Даниленко О. Г. // Здоров'я жінчини. – 2011. – № 10 (66). – С. 131–133. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).
5. Дубенко О. Д. Особливості стану молочних залоз у жінок з нереалізованою вагітністю в анамнезі / Дубенко О. Д. // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 5 (71). – С. 118–119.
6. Корнацька А. Г. Фітоселективна терапія у жінок з безплідністю та доброякісними захворюваннями молочних залоз на етапах реабілітації репродуктивної функції / Корнацька А. Г., Дубенко О. Д. // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 6 (72). – С. 76–78. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).
7. Корнацька А. Г. Доброкачественные заболевания молочных желез в практике акушера-гинеколога / Корнацька А. Г., Дубенко О. Д., // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 2 (68). С. 9–20. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).
8. Особливості ендовідеохірургічної діагностики та лікування безплідності у жінок за хронічного тазового болю / Дубчак А. Є., Дубенко О. Д., Ракша І. І., Мандзій І. М. // Клінічна хірургія. – 2013. – № 1 (839). – С. 60–64. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).
9. Дубенко О. Д. Удосконалення методів профілактики а лікування доброякісних дисплазій молочних залоз у жінок з вторинною неплідністю та репродуктивними втратами в анамнезі / Дубенко О. Д. // Здоров'я жінчини. – 2015. – № 1. – С. 56–59.
10. Дубенко О. Д. Стан щитовидної та молочних залоз у жінок з вторинною неплідністю та репродуктивними втратами в анамнезі / Дубенко О. Д. // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 1 (65). – С. 109–115.

11. Дубенко О. Д. Стан молочних залоз у жінок з неплідністю та лейоміомою матки на тлі запальних захворювань (активний скринінг, чинники ризику) / Дубенко О. Д. // *Здоров'є жінчини*. – 2015. – № 2. – С. 52–56.

12. Корнацька А. Г. Особливості обміну гомо цистеїну та фолієвої кислоти у жінок з неплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз / Корнацька А. Г., Дубенко О. Д. // *Європейський репродуктологічний журнал*. – 2015. – № 2. – С. 24–32. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

13. Дубенко О. Д. Активний клінічний сонографічний скринінг щитовидної та грудної залоз у жінок з вторинною неплідністю та репродуктивними втратами в анамнезі / Дубенко О. Д. // *Здоров'є жінчини*. – 2015. – № 3. – С. 169 – 174.

14. Корекція гормональних порушень у хворих з неплідністю після ендокірургічного лікування / Л. І. Іванюта, О. Д. Дубенко, І. І. Ракша, В. М. Андреева // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2007. – № 1. – С. 61–63. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

15. Оцінка якості життя пацієнток з неплідністю до та після ендоскопічного лікування / Л. І. Іванюта, О. Д. Дубенко, С. О. Іванюта, І. І. Ракша, В. К. Кондратюк // *Здоров'є чоловіка*. – 2007. – № 2 (21). – С. 204–205. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

16. Іванюта Л. І. Чинники розвитку дисгормональних захворювань молочної залози у жінок репродуктивного віку сучасні підходи до їх лікування / Л. І. Іванюта, О. Д. Дубенко, І. О. Баранецька // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2007. – № 5 (423). – С. 97–102. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

17. Репродуктивна функція у хворих із геніальним ендометріозом / Л. І. Іванюта, О. Д. Дубенко, С. О. Іванюта, І. І. Ракша // *Репродуктивне здоров'є жінчини*. – 2008. – № 1 (35). – С. 179–181. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

18. Репродуктивна хірургія, погляди на проблему вітчизняних та зарубіжних спеціалістів / Л. І. Іванюта, О. Д. Дубенко, А. Г. Корнацька, С. О. Іванюта // *Репродуктивне здоров'є жінчини*. – 2008. – № 2 (36). – С. 174–177. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

19. Профілактика і лікування вагінальних інфекцій у жінок після хірургічного відновлення репродуктивної функції на етапі прегравідарної підготовки / А. Г. Корнацька, О. Д. Дубенко, Л. І. Іванюта, Т. О. Лисяна. // *Репродуктивне здоров'є жінчини*. – 2008. – № 4 (38). – С. 168–171. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

20. Корнацька А. Г. Оптимизация современной комплексной терапии у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и доброкачественными дисплазиями молочных желёз / Корнацька А. Г., Дубенко О. Д. // *Здоров'є жінчини*. – 2009. – № 1 (37). – С. 43–46. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

21. Дубенко О. Д. Оптимізація діагностичних підходів у жінок з безплідністю при поєднанні тиреоїдної та мамологічної патології / Дубенко О. Д. // *Здоров'є жінки*. – 2009. – № 3 (39). – С. 155–158.

22. Корнацька А. Г. Клініко-діагностичні особливості патології щитоподібної та молочних залоз у жінок з безплідністю / Корнацька А. Г. Дубенко О. Д. // *Здоров'є жінки*. – 2009. – № 4 (40). – С. 166–169. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

23. Дубенко О. Д. Профілактика і лікування опортуністичних та трансмісивних інфекцій у жінок після хірургічного відновлення репродуктивної функції / Дубенко О. Д. // *Здоров'є жінки*. – 2009. – № 5 (41). – С. 144–148.

24. Корнацька А. Г. Застосування фітомамопротекторів у жінок з безплідністю та доброякісними дисгормональними захворюваннями молочних залоз / А. Г. Корнацька, О. Д. Дубенко, А. Є. Дубчак // *Здоров'є жінки*. – 2009. – № 8 (44.) – С. 116–120. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

25. Корнацька А. Г. Ідентифікація чинників ризику розвродитку доброякісної мамологічної патології у жінок з безплідністю / А. Г. Корнацька, О. Д. Дубенко, І. О. Баранецька // *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. – Донецьк, 2009. – Т. 14, № 4. – С. 79–83. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

26. Стан молочних залоз у жінок з неплідністю / А. Г. Корнацька, О. Д. Дубенко, Л. І. Іванюта, І. О. Баранецька, В. М. Бринь // *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. – Донецьк, 2009. – Т. 14, № 4. – С. 84–88. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

27. Патент на корисну модель № 60243, А61Р 25/00. Спосіб корекції психоемоційних змін у жінок з безплідністю та дисгормональними захворюваннями молочних залоз / Корнацька А. Г., Дубенко О. Д., Даниленко О. Г., Ракша І. І. – № u 2010 15061; заявл. 14.12.2010; опубл. 10.06.2011 Бюл. № 11. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

28. Патент на корисну модель № 59406, А61В 10/00. Спосіб діагностики проліферативних процесів в молочних залозах у жінок з безплідністю / Корнацька А. Г., Дубенко О. Д., Задорожна Т.Д., Пустовалова О.І., Баранецька І.О // № u 2010 13966; заявл. 23.11.2010; опубл. 10.05.2011 Бюл. № 9. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

29. Патент на корисну модель № 88769, А61К 35/00. Спосіб профілактики та лікування доброякісних дисплазій молочних залоз у жінок з ранніми репродуктивними втратами вагітності / – № u 2013 13731; заявл. 26.11.2013; опубл. 26.03.2014 Бюл. № 6. – // Корнацька А. Г., Дубенко О. Д., Баранецька І.О., Дубчак А.Є. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

30. Іванюта Л. І. Стан молочних залоз у жінок з безплідністю, обумовлено, синдромом полікістозних яєчників / Іванюта Л. І., Дубенко О. Д., Баранецька І. О. // *Актуальні прблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики : зб. наук. пр.* – К. ; Луганськ, 2010. – Вип. 20. – С. 117–125. (*Особистий внесок: збір та аналіз даних, підготовка статті до друку*).

АНОТАЦІЯ

Дубенко О. Д. Реабілітація репродуктивної функції жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ, 2016.

Дисертаційна робота присвячена вивченню патогенетичних аспектів розвитку доброякісної патології молочних залоз у жінок з безплідністю з метою підвищення ефективності діагностики та лікування безплідності, створення системи діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на відновлення репродуктивної функції та профілактику патології молочних залоз.

Визначена частота та структура доброякісної патології молочних залоз у жінок з поєднаною безплідністю. Встановлена залежність змін молочних залоз від виду безплідності, характеру супутньої ендокринної патології (особливо тиреоїдної) та впливу способів реабілітації репродуктивної функції.

Вивчені гістологічні, імуногістохімічні особливості, морфо-функціональний стан ендометрія, цитологічні і імуноцитохімічні зміни в секреті МЗ, показано їх залежність від виду дисгормональних змін в молочних залозах з урахуванням рецептивності ендометрія, апоптозу клітин та проліферативних маркерів та особливостей стану імунної системи.

Виявлені особливості фолатного обміну та гомоцистеїну, оцінена діагностична значимість їх, як метаболічних маркерів росту новоутворень.

Досліджені гени FSHr, IFN, ESR2, визначена наявність 3 мажорних мутацій в генах BRCA1 та BRCA2 та визначена їх роль у формуванні патології молочних залоз у жінок з безплідністю.

Науково обґрунтована та розроблена система активного скринінгу, лікувально-профілактичних заходів з покращення стану репродуктивного здоров'я, реабілітації репродуктивної функції та запобігання мамологічної патології у жінок з безплідністю.

Ключові слова: безплідність, молочні залози, мастопатія, репродуктивна функція, генитичні чинники, патогенез, скринінг, морфологія, цитологія, гормональний гомеостаз, стан імунітету, мікробіоценоз, лікування.

АННОТАЦИЯ

Дубенко О. Д. Реабилитация репродуктивной функции женщин с бесплодием и доброкачественными дисплазиями молочных желез. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев, 2016.

Диссертация посвящена изучению патогенетических аспектов развития доброкачественной патологии молочных желез у женщин с бесплодием с целью

повышения эффективности диагностики и лечения бесплодия, создание системы лечебно-лечебно-профилактических мероприятий, направленных на восстановление репродуктивной функции и профилактику патологии молочных желез.

Раскрыты новые и дополнены существующие звенья патогенеза развития сочетанного бесплодия у женщин с доброкачественными дисплазиями молочных желез на основе изучения клинических, анатомо-функциональных, иммуногистохимических, морфофункциональных особенностей органов-мишеней репродуктивной системы.

Разработано новое научно обоснованное направление в диагностике и комплексном лечении сочетанного бесплодия у женщин с дисгормональными дисплазиями молочных желез, которое включает проведение скрининговых исследований, разработку прогностических критериев возникновения данной патологии и оценку факторов риска. Предложен алгоритм обследования, поэтапной, этиотропной, патогенетически обоснованной, консервативной терапии, хирургического лечения и реабилитации, формирования групп риска и профилактических мероприятий по сохранению репродуктивного здоровья и предотвращению маммологической патологии

На основе проведенных исследований определена частота и структура доброкачественной патологии молочных желез у женщин с сочетанным бесплодием. Установлена зависимость изменений молочных желез от вида бесплодия, характера сопутствующей эндокринной патологии (особенно тиреоидной) и от влияния способов реабилитации репродуктивной функции.

Выявлен высокий уровень инфекций, передающихся половым путем, контаминации репродуктивного тракта и секрета молочных желез условно-патогенной флорой, выявлены нарушения микроэкологии кишечника в виде различной степени. Определены гистологические, иммуногистохимические, морфофункциональные особенности эндометрия и цитологические, иммуно-цитохимические изменения в секрете молочных желез, показана их зависимость от вида дисгормональных изменений в молочных железах с учетом рецептивности эндометрия, апоптоза клеток и пролиферативных маркеров.

Показаны особенности состояния иммунной системы (общего и местного иммунитета, уровня провоспалительных интерлейкинов и цитокинов) в биологических средах (в т.ч. секрете молочных желез), выявлена активация системного и локального иммунитета у данного контингента женщин.

Изучены особенности фолатного обмена и гомоцистеина у женщин с бесплодием и дисгормональными дисплазиями молочных желез, оценена их диагностическая значимость, как метаболических маркеров роста новообразований.

На основе проведенных генетических исследований изучения генов FSHr (рецептора фолликулостимулирующего гормона), IFN (интерферона), ESR2 и определения 3 мажорных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 определена их роль в формировании патологии молочных желез у женщин с бесплодием.

Разработана научно обоснованная и система активного скрининга, лечебно-профилактических мероприятий по улучшению репродуктивного здоровья женщин, реабилитации репродуктивной функции и предотвращению маммологической

патології у жінок з безпліддієм.

Ключевые слова: безпліддіє, молочні залози, мастопатія, репродуктивна функція, генетичні фактори, патогенез, скринінг, морфологія, цитологія, гормональний гомеостаз, імунітет, мікробіоценоз, лікування.

SUMMARY

Dubenko O. D. Rehabilitation of reproductive function of women with infertility and benign breast dysplasia. – The manuscript.

Dissertation for scientific degree of doctor of medical sciences specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – State "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine", Kyiv, 2016.

The thesis is devoted to studying pathogenic aspects of benign breast pathology in women with infertility to improve the effectiveness of diagnostics and treatment of infertility, a system of diagnostic and preventive measures aimed at restoring reproductive function and prevention of breast pathology.

Based on the studies determined frequency and structure of benign breast pathology in women with infertility combined. The dependence of changes in the breast of the type of infertility, the nature of concurrent endocrine pathology (especially thyroid) and from the influence of reproductive function rehabilitation methods.

Defined histological, immunohistochemical features, morphological and functional condition of the endometrium, cytological and immunohistochemical changes in breast secret shows their dependence on the type dishormonal changes in the breast considering resectyvnoshion endometrial proliferative and apoptosis markers and features of the immune system.

The features folo homocysteine metabolism and evaluated their diagnostic significance as metabolic markers of growth of tumors.

The investigated genes FSHr, IFN, ESR2, defined by the presence of three major mutations in the genes BRCA1 and BRCA2 and defined their role in the formation of breast pathology in women with infertility.

Scientifically grounded and developed a system of active screening, treatment and preventive measures to improve the reproductive health of women of reproductive function rehabilitation and prevention mamological disease in women with infertility.

Key words: infertility, benign dysplasia, breast, reproductive function, genetic factors, pathogenesis, screening, morphology, cytology, hormonal homeostasis, immune status, microbiocenosis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТЕРМІНІВ

- ГЦ – гомоцистеїн
- ДДМЗ – доброякісна дисплазія молочних залоз
- ДОФА – діоксіфенілаланін
- ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
- Е – естроген

E2	– естрадіол
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
МЗ	– молочні залози
МЦ	– менструальний цикл
П	– прогестерон
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція –
Прл	– пролактин
РЕ	– рецептор естрадіолу
РП	– рецептори прогестерону
СПКЯ	– синдром полікістозних яєчників
Т	– тестостерон
ТТГ	– тиреотропний гормон
ТПБ	– трубно-перитонеальна бесплідність
ФКМ	– фіброзно-кістозна мастопатія
ФК	– фолієва кислота
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ЦК	– циркулюючі імунні комплекси
ЩЗ	– щитоподібна залоза
BRCA1,2	– гени раку молочної залози
bcl, bax	– проонкогени
ESR2	– ген естрогену2
FSHr	– рецептор фолікулостимулюючого гормону
TNFa	– фактор некрозу пухлин
IFN	– ген інтерферону,
IL-6, 2	– інтерлейкіни
Ig	– і муноглобулін
Th1	– Т-хелпери 1 типу
P	– вірогідність

Підписано до друку 05.01.2016 р. Формат 60x90/16.

Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.

Тираж 100. Зам. 2.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]

Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.

м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.

200-87-15, 050-525-88-77

E-mail: nsvit23@ukr.net

Сайт: nsvit.cc.ua