

Вплив порушень менструальної функції ендокринного генезу на функціональний стан грудних залоз

С.Є. Гладенко

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: вивчити особливості патологічного стану грудних залоз (ГЗ) залежно від характеру менструального циклу (МЦ), особливостей гормонального й імунологічного статусу у жінок з порушеннями менструальної функції ендокринного генезу.

Матеріали та методи. Для дослідження відібрано групу 130 хворих репродуктивного віку (середній вік – $27 \pm 2,3$ року), яких за характером порушень менструальної функції розподілено на дві підгрупи. До 1-ї підгрупи увійшли 73 жінки з вторинною аменореєю і олігоменореєю на фоні хронічної ановуляції, у 2-у підгрупу включені 57 жінок з регулярним ритмом МЦ і недостатністю лютеїнової фази (НЛФ). Усі хворі скаржились на відсутність вагітності протягом $4 \pm 1,2$ року. Для оцінювання стану репродуктивної системи і гормонально залежних органів жінкам проводили комплексне клініко-гормональне, ультразвукове, радіотермометричне, рентгенологічне та імунологічне дослідження.

Результати. Порушення менструального циклу у всіх хворих були зумовлені ендокринною патологією: вторинна аменорея і олігоменорея на фоні хронічної ановуляції – у 56,2%, регулярний ритм у поєднанні з НЛФ – у 43,8%. При обстеженні ГЗ у 66,9% пацієнток діагностовано різні варіанти фіброзно-кістозної хвороби (ФКХ), недорозвиток структурних елементів, інволютивні зміни, які не відповідають віку, вогнищеві утворення. Так, частота ФКХ при ановуляції в 1,3 разу вище, ніж при НЛФ (43,9% і 35,1% відповідно). Водночас вогнищеві утворення ГЗ за типом фіброаденоми в 4 рази частіше виявлено у пацієнток з НЛФ, ніж з аменореєю (5,3% і 1,4% відповідно). При радіотермометрії у 13,4% випадків було додатково діагностовано ФКХ, не виявлену при УЗД, при цьому збіг результатів обох діагностик відзначено в 49,2% випадків.

У 1-й підгрупі кожній другій пацієнтці (52,0%) був встановлений діагноз гіперпролактинемії. Гормональні параметри характеризувались зниженням рівня ФСГ, ЛГ, естрадіолу, причому ступінь пригнічення секреції цих гормонів збільшувалась залежно від підвищення рівня пролактину. У пацієнток з гіперпролактинемією у 2,4 разу частіше фіксували різні форми ФКХ. Гормонально-імунологічне дослідження виявило зниження активності Т-хелперів, імунорегуля-

торного індексу, циркулюючих імунних комплексів в обох групах, при цьому достовірних розбіжностей між групами не виявлено.

Заключення. При вивченні особливостей характеру менструальної функції пацієнток було встановлено, що у більшості обстежуваних мали місце приховані порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, які компенсувались до певного моменту і проявилися під впливом несприятливих факторів. При НЛФ частіше, ніж при ановуляції, було діагностовано змішані форми ФКХ і дифузні форми з превалюванням кістозного компоненту. Вірогідно, ці зміни в грудних залозах (ГЗ) можна пояснити недостатнім впливом прогестерону і відносно підвищенням рівня естрогенів, які підтримують проліферацію сполучнотканинного та епітеліального компонентів ГЗ. Внаслідок зазначеного вище розвивається обструкція проток, що у низки хворих призводить до збільшення альвеол і формування кістозних порожнин. Із дефіцитом прогестерону значною мірою пов'язані і зміни імунного статусу в пацієнток з ендокринними формами безпліддя, але імунні порушення розвиваються вторинно і не є специфічними для тієї чи іншої патології.

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

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

Деякі фахівці вважають мастопатію клінічним дзеркалом, в якому відображаються нейроендокринні та метаболічні негаразди жіночого організму, і саме від ступеня вираженості цих негараздів залежить форма захворювання ГЗ, можливість її прогресування та переходу до злоякісної стадії [4]. До дисгормональних дисплазій ГЗ належать її дифузна та локальна (вузлова) форми. До дифузної форми можна зарахувати всі види так званих мастопатій, а до вузлової – доброякісні пухлини. Багаторічними дослідженнями щодо захворюваності на ДЗГЗ доведено, що дифузні форми становлять 77,9% від загальної кількості жінок із патологією ГЗ, вузлові – 8%, кісти – 5,6%, фіброаденоми – 3,7%, новоутворення – 4,4% [1, 3, 5].

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

Найчастішим наслідком дисгормональних порушень є порушення процесів повноцінної овуляції, що так само лежить в основі ендокринних форм безпліддя і невиношування вагітності незалежно від причин, що викликали первинні злами репродуктивної системи [1]. Ановуляція стає причиною аномальних маткових кро-

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductive:** from research to practice

вотеч, а в 40% випадків – олігоменореї або аменореї. Недостатність лютеїнової фази діагностується в кожній другій пацієнтки з безпліддям на тлі регулярних менструацій.

Серед причин дефіциту прогестерону слід зазначити:

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

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

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

У 76–98% жінок репродуктивного віку з нейроендокринними гінекологічними захворюваннями виявлена патологічна перебудова ГЗ.

У хворих, які мають нерегулярний МЦ переважно за типом олігоменореї, фіксують:

- ураження ГЗ – у 64,5% випадків;
- при гінекологічних захворюваннях, які супроводжуються матковими кровотечами, – у 57,6%;
- при вторинній аменореї – у 43,6%,
- серед жінок зі склерополікістозним ураженням яєчників (СПКЯ) – у 25%;
- у хворих на ендометріоз – у 76,7%,
- з доброякісними пухлинами яєчників – у 69% [8].

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

У патогенезі розвитку патології ГЗ особливе місце посідає пролактин. Цей гормон не тільки безпосередньо впливає на розвиток проліферативних процесів у ГЗ, а й збільшує в них кількість рецепторів до естрогенів, підвищує їхню чутливість до

найбільш активної фракції естрогенів – естрадіолу, що так само може сприяти розвитку проліферативних процесів у тканинах залози [3].

Єдність патогенезу процесів в органах-мішенях зумовлює пошук терапевтичних методів, які впливають на механізми, що запускають розвиток патологічного процесу. Тому лікування і профілактика поєднаних дисгормональних порушень повинні бути комплексними, включати немедикаментозну, медикаментозну негормональну і гормональну терапію [11]. Крім того, зважаючи на особливості патогенезу і клінічної симптоматики, підхід до лікування таких пацієнток повинен бути індивідуальним, після визначення клінічної форми, тяжкості перебігу і тривалості захворювання з урахуванням віку хворої, фази МЦ та наявності екстрагенітальної патології.

Мета дослідження: вивчити особливості патологічного стану ГЗ залежно від характеру МЦ, особливостей гормонального й імунологічного статусу у жінок з порушеннями менструальної функції ендокринного генезу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При обстеженні пацієнток з порушеннями МЦ до даного дослідження було включено 130 жінок, яких за характером порушень розподілили на дві підгрупи.

До 1-ї підгрупи увійшли жінки із вторинною аменореєю і олігоменореєю на фоні хронічної ановуляції (n=73).

До 2-ї підгрупи включені жінки з регулярним ритмом МЦ і НЛФ (n=57).

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

Критерії включення у дослідження:

- репродуктивний вік від 21 до 37 років,
- порушення репродуктивної функції, а саме: ендокринне безпліддя, зумовлене ановуляцією; ендокринні форми безпліддя при регулярному ритмі менструацій у поєднанні з НЛФ.

Критерії виключення:

- чоловічий фактор безпліддя,
- імунний фактор безпліддя,
- пухлини статевих органів неуточненого генезу,
- маткові кровотечі неуточненого генезу,
- гострі запальні захворювання органів малого таза в період обстеження,
- вагітність і лактація,
- соматична й ендокринна патологія.

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

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порушення МЦ у всіх хворих були зумовлені ендокринною патологією. Зафіксовано, що 73 пацієнтки (1-а підгрупа) одночасно пред'являли скарги на вторинну аменорею (44 жінки) і олігоменорею (29 жінок) на фоні хронічної ановуляції, що становило 56,2% від загальної кількості обстежуваних; 57 пацієнток (2-а підгрупа) фіксували регулярний ритм у поєднанні з НЛФ, що становило 43,8% від загальної кількості обстежуваних.

Аналіз спадкового анамнезу виявив:

- 13,0% випадків порушень менструально-репродуктивної функції у найближчих родичів,
- 7,7% – захворювань ГЗ,
- 3,8% – онкологічних захворювань жіночих статевих органів.

Отримані дані підтверджують думку авторів про те, що порушення менструально-репродуктивної функції, доброякісні і злоякісні захворювання ГЗ можна розглядати як генетично детерміновані захворювання [10].

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

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

Болісність і нагубання ГЗ за 3–7 дів до менструації відзначали 67 (51,5%) жінок, причому до цієї групи увійшли практично всі пацієнтки з регулярним ритмом менструацій (2-а підгрупа) – 54 жінки, і 13 жінок 1-ї підгрупи – з олігоменореєю.

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

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

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

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

При УЗД органів малого таза у 63 (48,7%) пацієнток діагностовано:

- СПКЯ – у 32,
- гіпоплазія матки – у 7,
- гіперплазія і поліпи ендометрія – у 24.

У 67 (51,3%) жінок патологічних змін не виявлено. За результатами гістеросальпінгографії у всіх 57 пацієнток 2-ї підгрупи (регулярний ритм МЦ і НЛФ) і у 20 жінок 1-ї підгрупи (хронічна ановуляція) виявлено порушення прохідності маткових труб за типом вентильних гідросальпінксів з одного чи обох боків у поєднанні зі спайко-

вим процесом, в інших 53 обстежуваних із вторинною аменореєю та олігоменореєю (1-а підгрупа) патології не виявлено.

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

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

Одним із інформативних сучасних методів оцінки стану ГЗ вважається УЗД, результати якого виявили зміни в цих органах у пацієнток з ендокринним безпліддям майже в 66,9% випадків. Найчастіше діагностували змішану форму дифузної ФКХ (38,5%), дифузну форму: з переважанням кістозного компоненту – 26,9%, з переважанням залозистого компоненту – 21,1%, з переважанням фіброзного компоненту – 13,5%. Вогнищеві утворення (фіброаденоми) виявлені в 3,1% випадків, недорозвиток структурних елементів ГЗ – 16,9%, інволютивні зміни, які не відповідають віку – 6,9%.

Порівняльний аналіз стану ГЗ у групах хворих з різними ендокринним порушеннями МЦ виявив, що різні форми ФКХ діагностують в 1,2 разу рідше серед пацієнток з регулярним ритмом і НЛФ, ніж при ановуляції (35,1% і 43,8% відповідно). Так, дифузна форма з переважанням кістозного компоненту в 1,6 разу частіше діагностували при НЛФ, ніж при ановуляції. Аналогічно виявилась тенденція при аналізі частоти змішаної форми дифузної ФКХ – в 1,6 разу частіше у пацієнток зі збереженою овуляцією і НЛФ, ніж при ановуляції. Протилежною виявилась ситуація з дифузною формою з переважанням фіброзного компоненту як ознака ранніх змін, характерних для довготривалої гіпоестрогенії і пременопаузального віку: в 1,6 разу частіше виявлялась при ановуляції, ніж при НЛФ (15,7% і 10,0% відповідно).

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

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

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

З метою проведення додаткової диференціальної діагностики дифузної і вогнищеві патології ГЗ використовували метод радіотермометрії, в основі якого лежать зміни теплового випромінювання при патологічних станах ГЗ. Усім 67 пацієнткам,

які скаржились на болісність і нагрудання ГЗ напередодні менструації, проведено радіотермометрію ГЗ. Ознаки ФКХ за даними РТМ виявлено у 21 (31,3%) хворої, в яких згідно з експертною оцінкою спостерігалось незначне збільшення термоасиметрії (на відміну від норми) в межах 0,3–0,5 °C між залозами і відсутність локальних вогнищ підвищення температури.

Порівняльне оцінювання діагностичної значимості двох методів дослідження (УЗД і РТМ) у пацієнок з ендокринними порушеннями МЦ довела, що збіг результатів відзначено в 49,2% (майже половина) випадків. У 13,4% випадків при РТМ була додатково діагностована ФКХ, не виявлена раніше при УЗД.

Розбіжності отриманих результатів при використанні даних методів діагностики зафіксовані в 37,4% випадків. Важливо відзначити той факт, що метод РТМ не дозволив виявити зміни за типом фіброаденоми і недорозвинення ГЗ, що було діагностовано при УЗД. Ці результати можна пояснити відсутністю теплового випромінювання, що може свідчити про доброякісний характер виявлених змін.

Враховуючи, що УЗД ГЗ є більш інформативним методом щодо виявлення патологічних змін, метод РТМ може бути рекомендований в якості додаткового при підозрі на вогнищеве утворення, яке характеризується змінами теплового випромінювання, в комплексі з мамографією.

Аналіз гормональних порушень в обох групах досліджуваних засвідчив, що у пацієнок 2-ї підгрупи (НЛФ) спостерігалось достовірне зниження середнього рівня прогестерону в лютеїновій фазі МЦ, при цьому базальний рівень естрадіолу в обох фазах циклу достовірно не відрізнявся від норми або був дещо підвищеним, що слугувало фоном для розвитку відносної гіперестрогенії в даній групі.

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

У пацієнок з нормопролактинемією розбіжності в секреції гонадотропних гормонів і естрадіолу були виявлені залежно від характеру порушень МЦ. Так, у всіх хворих на олігоменорею був підтверджений діагноз СПКЯ (підвищений тестостерон, ЛГ/ФСГ>2), у той час як рівень естрогенової насиченості достовірно відповідав нормі, створюючи умови для розвитку відносної гіперестрогенії. Отже, можна припустити, що гіпергормональний фон при аденозі є пусковим моментом у розвитку патологічних змін ГЗ як дифузного, так і вузлового типу, водночас аденоз є початковою фазою для всіх форм ФКХ.

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

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

Отже, залежно від характеру порушень МЦ і гормонального статусу виявлено групу «ризик» щодо розвитку виражених гіперпластичних процесів ГЗ за типом

аденозу. До цих пацієнток відносяться хворі з вторинною аменореєю і олігоменореєю, в яких хронічна ановуляція розвивалась на фоні нормального або підвищеного рівня естрогенів.

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

Порівняльний аналіз показників імунітету у 62 пацієнток з порушенням МЦ за типом ановуляції (26) і НЛФ (36) продемонстрував достовірне зниження рівня Т-клітин в обох групах пацієнток, але переважно на фоні хронічної ановуляції (розбіжності між групами статистично достовірні). В обох групах відзначено достовірне зниження Т-хелперів, імунорегulatoryного індексу, циркулюючих імунних комплексів (достовірних розбіжностей між групами не виявлено). Під час оцінювання параметрів цитокинового профілю в обох групах обстежуваних виявлено достовірне підвищення рівнів інтерлейкінів, але різниця показників між групами статистично недостовірна.

Наведене вище свідчить, що порівняльний аналіз не виявив достовірних розбіжностей у змінах параметрів імунологічних порушень. У пацієнток з ановуляцією відзначали більш суттєве зниження Т-клітин і підвищення Т-супресорів порівняно з групою пацієнток з регулярним ритмом менструацій, що вказує на взаємозв'язок імунних і гормональних факторів, які розвиваються в умовах дефіциту прогестерону і зниження його рецепторів на поверхні лімфоцитів.

Отже, вивчення фізіологічних процесів у ГЗ доводить, що вони тісно пов'язані з циклічними змінами в репродуктивній системі, з МЦ – через систему нейрогуморальної регуляції, що пояснює високу ймовірність виникнення патологічних змін у ГЗ при різних гінекологічних захворюваннях ендокринного генезу.

Патогенез проліферативних дисплазій безпосередньо пов'язаний із гормональним дисбалансом: відносна гіперестрогенія, дефіцит прогестерону, підвищений рівень пролактину. Наслідком цього є морфофункціональна перебудова залозистого і стромального компонентів у ГЗ, яка вважається одним з надчутливих органів-мішеней. Проведення інвазивної діагностики проліферативних процесів у ГЗ у жінок із порушеннями менструального циклу сприятиме покращенню тактики ведення таких пацієнток.

ВИСНОВКИ

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

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

3. При НЛФ частіше, ніж при ановуляції було діагностовано змішані форми ФКХ і дифузні форми з превалюванням кістозного компоненту, що вірогідно, пов'язано з

дефіцитом прогестерону і відносним підвищенням рівня естрогенів, які підтримують проліферацію сполучнотканинного та епітеліального компонентів грудної залози. У результаті обструкція проток у низки хворих призводить до збільшення альвеол і формування кістозних порожнин.

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

Влияние нарушений менструальной функции эндокринного генеза на функциональное состояние грудных желез **С.Е. Гладенко**

Цель исследования: изучить особенности патологического состояния грудных желез (ГЖ) в зависимости от характера менструального цикла (МЦ), особенностей гормонального и иммунологического статуса у женщин с нарушениями менструальной функции эндокринного генеза.

Материалы и методы. Для исследования отобрана группа 130 больных ($n=130$) репродуктивного возраста (средний возраст – $27\pm 2,3$ года), которых по характеру нарушений менструальной функции разделили на две подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 73 женщины с вторичной аменореей и олигоменореей на фоне хронической ановуляции, во 2-ю подгруппу включены 57 женщин с регулярным ритмом МЦ и недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ). Все больные предъявляли жалобы на отсутствие беременности в среднем в течение $4\pm 1,2$ года. Для оценки состояния репродуктивной системы и гормонально зависимых органов женщинам проводили комплексное клинично-гормональное, ультразвуковое, радиотермометрическое, рентгенологическое и иммунологическое обследование.

Результаты. Нарушения менструального цикла у всех больных обусловлены эндокринной патологией: вторичная аменорея и олигоменорея на фоне хронической ановуляции – 56,2%, регулярный ритм в сочетании с НЛФ – 43,8%. При обследовании ГЖ у 88,9% пациенток диагностированы различные варианты фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), недоразвитие структурных элементов, инволютивные изменения, не соответствующие возрасту, очаговые образования. Так, частота ФКБ при ановуляции в 1,3 раза выше, чем при НЛФ (43,9% и 35,1% соответственно), в то же время очаговые образования в грудных железах по типу фиброаденомы в 4 раза чаще выявлены у пациенток с НЛФ, чем с аменореей (5,3% и 1,4% соответственно). При радиотермометрии в 13,4% случаев дополнительно диагностирована ФКБ, не выявленная при УЗИ, при этом совпадение результатов обеих диагностик отмечено в 49,2% случаев.

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

Заключение. При изучении особенностей характера менструальной функции пациенток было установлено, что у большинства обследуемых выявлены скрытые нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, которые компенсировались до определенного момента и проявились под воздействием неблагоприятных факторов. При НЛФ чаще, чем при ановуляции, диагностировали смешанные формы ФКБ и диффузные формы с преобладанием кистозного компонента. Вероятно, эти изменения в грудных железах можно объяснить недостаточным влиянием прогестерона и относительным повышением уровня эстрогенов, которые поддерживают пролиферацию соединительнотканного и эпителиального компонентов грудных желез. Вследствие этого развивается обструкция протоков, что у ряда больных приводит

к увеличению альвеол и формированию кистозных полостей. С дефицитом прогестерона в значительной степени связаны и изменения иммунного статуса у пациенток с эндокринными формами бесплодия, но иммунные нарушения развиваются вторично и не являются специфическими для той или иной патологии.

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

Influence of menstrual disorders of endocrine genesis on functional state of the mammary glands

S.E. Gladenko

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

Materials and methods. For the study, a group of 130 patients (n=130) of reproductive age (mean age $27 \pm 2,3$ years) was selected, who were divided into 2 subgroups by the nature of menstrual dysfunction: 1 subgroup (n=73) – women with secondary amenorrhea and oligomenorrhea background of chronic anovulation, 2 subgroup (n=57) – women with a regular rhythm of the menstrual cycle and insufficiency of the luteal phase (ILP). All patients complained about the absence of pregnancy for an average of $4 \pm 1,2$ years. To assess the state of the reproductive system and hormone-dependent organs, women underwent complex clinical-hormonal, ultrasound, radiothermometric, X-ray and immunological examinations.

Results. Menstrual irregularities in all patients are caused by endocrine pathology: secondary amenorrhea and oligomenorrhea against the background of chronic anovulation – 56,2%, regular rhythm in combination with ILP – 43,8%. When examining the mammary glands, 88,9% of patients were diagnosed with various variants of fibrocystic disease (FCD), underdevelopment of structural elements, involutive changes that do not correspond to age, focal formations. Thus, the frequency of FCD with anovulation is 1,3 times higher than with ILP (43,9% and 35,1%, respectively), while focal formations in the mammary glands of the type of fibroadenoma are 4 times more likely to be detected in patients with ILP than with amenorrhea (5,3% and 1,4%, respectively). With radiothermometry, in 13,4% of cases FCD was additionally diagnosed, which was not detected by ultrasound, while the coincidence of the results of both diagnostics was noted in 49,2%.

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

Conclusion. When studying the characteristics of the nature of the menstrual function of the patients, it was found that the majority of the subjects had latent disorders of the hypothalamic-pituitary-ovarian system, which were compensated until a certain point and manifested themselves under the influence of unfavorable factors. With ILP more often than with anovulation, mixed forms of FCD and diffuse forms with a predominance of the cystic component were diagnosed. Probably, these changes in the mammary glands can be explained by the insufficient effect of progesterone and a relative increase in the level of estrogens, which support the proliferation of the connective tissue and epithelial components of the mammary gland. As a result, obstruction of the ducts develops, which in some patients leads to an increase in alveoli and the formation of cystic cavities. Progesterone deficiency is also largely associated with changes in the immune status in patients with endocrine infertility, but immune disorders develop secondarily and are not specific for a particular pathology.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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