

На правах рукописи

ПЛАЩИНСКАЯ АННА МИХАЙЛОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У
ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.4 — Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ВОЛГОГРАД- 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Александр Феликсович Михельсон**

Официальные оппоненты:

Сметник Антонина Александровна - кандидат медицинских наук, заведующая отделением гинекологической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Покуль Лилиана Викторовна - доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, филиал – Казанская государственная медицинская академия

Защита состоится «__»____2023 года в _____ на заседании диссертационного совета 21.2.005.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; на сайте www.volgmed.ru

Автореферат разослан «__»____2023 года

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.005.04

доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В общей структуре заболеваний женского населения патологические процессы молочной железы выявляются с частотой 13,5–30%. В последние десятилетия отмечается прирост частоты заболеваемости (Радзинский В.Е., 2017). Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологических заболеваний женщин России стоит на первом месте, составляя 18%. При этом больные с запущенными стадиями заболевания составляют 42%, а умирают в течение первого года со дня постановки диагноза РМЖ 12,6% (Радзинский В.Е., 2017). Частота мастопатий в популяции достигает 30–70%. Мастопатия имеет общие патофизиологические основы с РМЖ и может повышать вероятность его возникновения. Общеизвестно, что рак молочной железы встречается в 3–5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний молочных желез и в 30–40 раз чаще при узловых формах мастопатии с явлениями пролиферации эпителия молочных желез (Каприна А.Д., Рожкова Н.И., 2016). В этиопатогенезе дисгормональных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ) значительная роль отводится гинекологическим заболеваниям. Таким образом, актуальность проблемы патологии молочной железы обусловлена высокой частотой (30–70%) доброкачественных заболеваний, неуклонным их ростом, а также отсутствием научно и организационно обоснованных принципов профилактики и патогенетической терапии (Гарифуллова, Ю.В., 2018; Cipora E., Kopieczny M., Sobieszcański J., 2018).

К доброкачественным заболеваниям молочных желез относят все виды диффузной и локальной (очаговой) мастопатии. Самым распространенным заболеванием в этой группе является диффузная мастопатия, которая диагностируется у 25% женщин до 30 лет. Ее частота при гинекологических заболеваниях зависит от возраста пациентки, продолжительности и особенностей гинекологической патологии (36–98%) (Сухарева Е.А., Егорова А.Г., Сомов А.Н., 2017).

Эпидемиологические исследования убедительно доказали практически полное совпадение факторов риска РМЖ и ее доброкачественных заболеваний. Наряду с этим отмечено достоверное увеличение онкологических рисков от минимального при непролиферативных формах мастопатии, до умеренного и значительно повышенного с атипией при пролиферативных вариантах ДЗМЖ. В настоящее время доказано, что ДЗМЖ и ранние стадии РМЖ имеют не только общие факторы риска, но и во многом схожие молекулярные механизмы патогенеза (Усманова Т. Э., 2016; Chen S.Q., Liu J.E., Zhang Z.X., Li Z. 2017). К группе риска по возможному возникновению ДЗМЖ и злокачественных заболеваний молочных желез относятся женщины, имеющие 3 и более факторов риска (Радзинский В.Е., 2017).

Как известно, в настоящее время конституциональная диагностика предрасположенности организма женщин к различным гинекологическим заболеваниям по соматотипу занимает все большее место в связи с

возможностью учета влияния на нее врожденных, экзогенных и эндогенных факторов (Сырцова Л.Е., 2016).

В терапии доброкачественной патологии молочных желез используют гормональные препараты, такие как прожестожель (Меских Е.В., Рожкова Н.И., 2015), КОК, мастодинон (Радзинский В.Е., 2017) фитокомплексы (флавоперсин) и другие рекомендуемые приказом № 1130н. На практике ряд женщин отказываются от предлагаемого гормонального лечения, зачастую ссылаясь на боязнь прибавки массы тела. Определенные сложности подбора терапии связаны с противопоказаниями к применению и развитием индивидуальной непереносимости. Это определяет актуальность новых методов терапии и выделения групп риска среди женщин страдающих данной патологией (Солодко В.А., Рожкова Н.И., 2015; Mermer G., Nazli A., Seber E., Mermer G., 2016). Следует предполагать, что успехи лечения женщин с ДЗМЖ во многом зависят от правильного индивидуального подбора препаратов с учетом особенностей строения женского организма. Однако в доступной литературе мы не встретили материалов посвященных этой тематике. Также следует думать, что существенным в формировании групп риска развития заболеваний молочных желез может стать сопоставление соматотипа и частоты развития исследуемой патологии. В связи с этим, было предпринято настоящее исследование.

Цель исследования – улучшить достоверность прогноза развития и прогрессирования доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста, на основе выявленных особенностей соматотипов.

Задачи исследования:

1. Выявить и обосновать соматотипологические характеристики женщин репродуктивного возраста с доброкачественной патологией молочных желез.
2. Изучить факторы риска развития и прогрессирования ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста с различным соматотипом.
3. Установить корреляцию между содержанием метаболитов эстрогенов в моче и риском развития и прогрессирования ДЗМЖ у пациенток репродуктивного возраста.
4. Изучить уровень тревоги и депрессии у пациенток репродуктивного возраста с ДЗМЖ и выяснить корреляционную зависимость этого уровня с содержанием метаболитов эстрогенов в моче.
5. Рассчитать показатели относительных рисков (ОШ), а также разработать математические модели развития и прогрессирования ДЗМЖ для каждого соматотипа и оценочную шкалу определения риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.

6. Разработать и внедрить алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста на основании индивидуальной оценочной шкалы определения риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.

Научная новизна работы

Впервые изучены соматотипы пациенток с ДЗМЖ и выявлены 5 основных характерных для них: микросомный, микромезосомный, мезосомный, мезомакросомный, макросомный. Наиболее часто встречаемым оказался мезомакросомный у 33,3%, наиболее редким - мезосомный у 12,2% женщин. Установлено, что разные соматотипы отличаются различной частотой и характером факторов риска развития ДЗМЖ. Мезомакросомный и макросомный соматотипы определяют наиболее значимые факторы риска развития и прогрессирования ДЗМЖ: менархе до 12 лет, более 3-х аборт в анамнезе, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, гипотиреоз, миома матки, ожирение, отягощенная наследственность по ДЗМЖ.

Научно новым является высокий уровень депрессии и тревоги, выявленный у 70% женщин с ДЗМЖ, коррелирующий с нарушением обмена соотношения эстрогенов в моче, развитием и прогрессированием ДЗМЖ.

Впервые у пациенток с различными соматотипами разработаны математические модели прогнозирования развития и прогрессирования ДЗМЖ с оценкой в баллах и алгоритм дифференцированного подхода к профилактике патологии, позволивший эффективно снизить частоту развития ДЗМЖ в 5,1 раза и прогрессию заболевания - в 7 раз.

Научно - практическая значимость работы

На основании проведенных исследований определены соматотипы склонные к развитию и прогрессированию ДЗМЖ - мезомакросомный и макросомный, а также определена величина стандартизированного коэффициента β для каждого фактора риска, раскрывающая его индивидуальную роль в прогрессии.

Разработана индивидуальная оценочная шкала развития и прогрессирования ДЗМЖ исследуемых соматотипов, включающая индексы тревоги и депрессии, болевой синдром, а также коэффициенты риска развития и прогрессирования ДЗМЖ для каждого соматотипа.

Практическому здравоохранению предложен алгоритм дифференцированного подхода к профилактике развития и прогрессирования ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста.

Эффективность ведения пациенток с ДЗМЖ при внедрении нами математических моделей прогнозирования развития и прогрессирования ДЗМЖ для каждого соматотипа, а также индивидуальной оценочной шкалы - повысилась на 49,9% по прогрессированию и на 14,7% по развитию ДЗМЖ.

Методология и методы диссертационного исследования

Работа построена в классическом дизайне научного клинического исследования, включающим в себя анализ современного состояния проблемы, выбор необходимых методик, обследования выбранных групп пациентов на основе разработанного алгоритма исследования и в соответствии с приказом МЗ РФ от 20.10.2020г. №1130н.

Теоретический анализ современного состояния проблемы проведен путем активного захвата информации из открытых ресурсов E-Library, Киберленинка, PubMed и PubMedCentral.

Обследование женщин включало в себя изучение гинекологического статуса; ультразвуковое исследование молочных желез, с использованием международной системы интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы (классификация BI-RADS); определение гормонов в плазме крови; определение соматотипа по модифицированной методике Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989); определение уровня метаболитов эстрогенов в моче методом иммуноферментного анализа; оценку качества жизни пациенток путем трехкратного анкетирования больных по методике HADS (определение уровня тревоги и депрессии). Для изучения факторов риска развития ДЗМЖ нами был разработан специальный опросник, позволяющий собрать анамнестические данные касательно наиболее значимых факторов риска. Для оценки прогностической значимости всех показателей, входящих в модель, предпринят многомерный пошаговый регрессионный анализ MANOVA с определением β -стандартизированного коэффициента регрессии и его доверительной вероятности p . В зависимости от степени риска определяли тактику ведения и лечения пациенток. Все количественные данные подвержены статистической обработке с использованием современных методов математического анализа в экспериментальной и клинической медицине.

Положения, выносимые на защиту

1. Женщины репродуктивного возраста с доброкачественной патологией молочных желез имеют 5 вариантов соматотипологических характеристик: микросомный, микромезосомный, мезосомный, мезомакросомный, макросомный. Наиболее часто встречаемыми соматотипами являются мезомакросомный у 33,3% и макросомный у 21,1% женщин. Мезомакросомный соматотип отличается наибольшим количеством (24) факторов риска, среди которых наиболее значимы: менархе до 12 лет, более 3-х аборт, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, гипотиреоз, миома матки.

2. Для 70% женщин с ДЗМЖ характерно нарушение психологического статуса в виде высокой или средней степени уровня тревоги, сочетающейся с депрессивными симптомами у 69% и коррелирующих с нарушением соотношения метаболитов эстрогенов в моче. Показатель соотношения метаболитов 2-OHE1 + 2OHE2 / 16a-OHE1

менее 2 в сочетании с уровнем тревоги и депрессии 8 - 11 баллов статистически значимо связаны с развитием и прогрессированием ДЗМЖ.

3. Разработанные математические модели позволили создать индивидуальную оценочную шкалу риска развития и прогрессии ДЗМЖ для каждого соматотипа женщин: 0-4 балла – низкая, 5-8 – средняя, свыше 9 баллов – высокая степень и эффективный алгоритм дифференцированного подхода к снижению риска развития ДЗМЖ в 5,1 раз, прогрессии - в 7 раз.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены на: ученом совете ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; III Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2019); XX Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2019); IV Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2020).

Внедрение результатов работы в практику

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность женских консультаций г. Ростова-на-Дону, кафедры акушерства и гинекологии №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Материалы диссертации используются в лекциях и семинарах по повышению квалификации врачей ЮФО и СКФО, а также при проведении занятий с клиническими ординаторами и аспирантами ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 6 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме. Состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, глав, посвященных собственным исследованиям и обсуждению полученных результатов, заключения, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа изложена на 151 странице машинописного текста, содержит 68 таблиц, иллюстрирована 30 рисунками. Библиографический указатель включает 124 источников, из них 64 отечественных и 60 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования:

Настоящая работа выполнена на кафедре акушерства гинекологии №3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ (зав. кафедрой (2010г.-2021г.), заслуженный врач РФ, д.м.н, профессор А.Ф. Михельсон).

В исследование были включены 480 женщин (360 пациенток с верифицированными доброкачественными заболеваниями молочных желез -

I группа; 120 условно здоровых пациенток (без патологии молочных желез) – II группа). Все они наблюдались в женской консультации МБУЗ ГБ №8 «г. Ростова-на-Дону» в период с 2014 по 2017 гг. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту (от 18 до 35 лет) и по соматотипу. Обязательным было предоставление ими письменного информированного согласия и возможность выполнить все исследования.

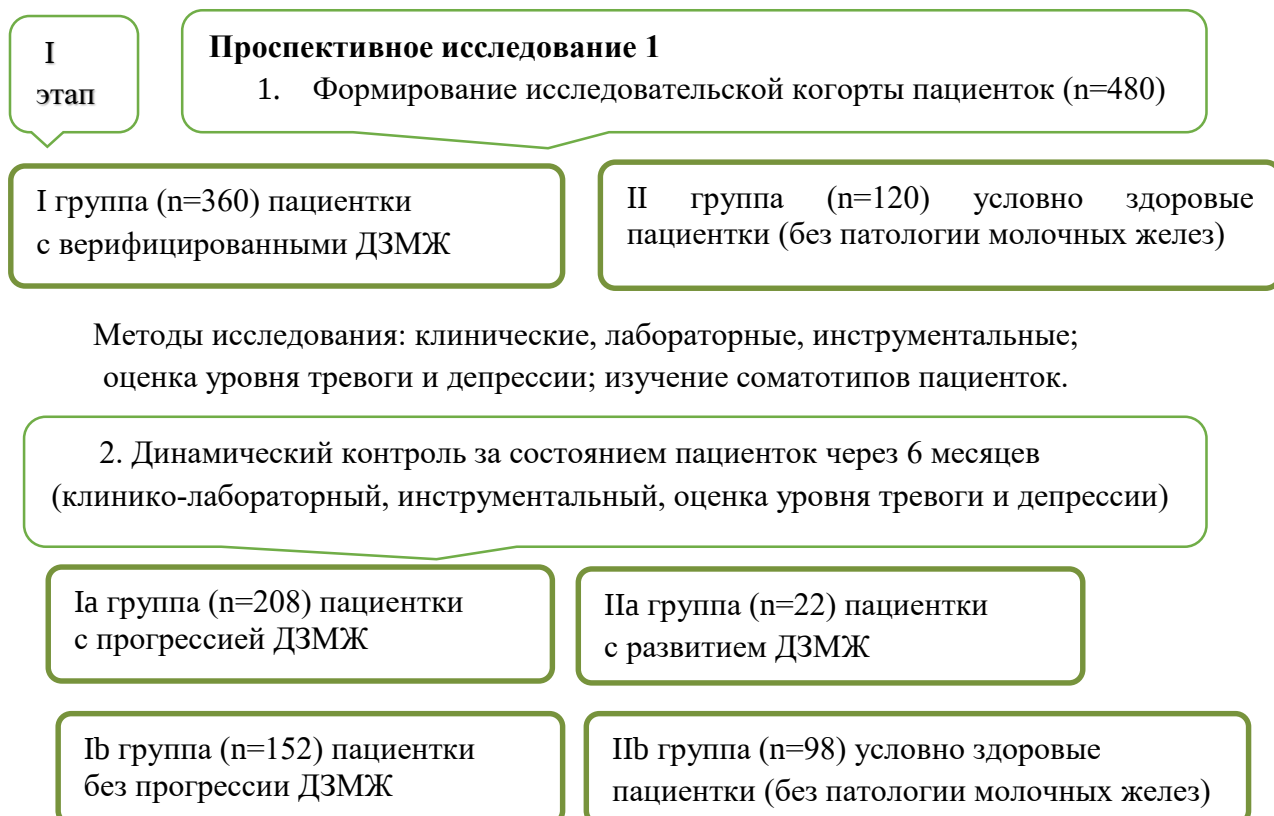
Критерии включения в исследование:

- I группа- наличие верифицированного диагноза: доброкачественная дисплазия молочной железы;
- II группа - отсутствие патологических изменений молочных желез.
- Возраст от 18 до 35 лет;

Критерии исключения:

- Беременность и лактация на момент включения в исследование ;
- Оперативные вмешательства на молочной железе по поводу патологических процессов;
- Наличие показаний к оперативному лечению патологии молочной железы;
- Острые и хронические экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации;
- Прием комбинированных оральных контрацептивов.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



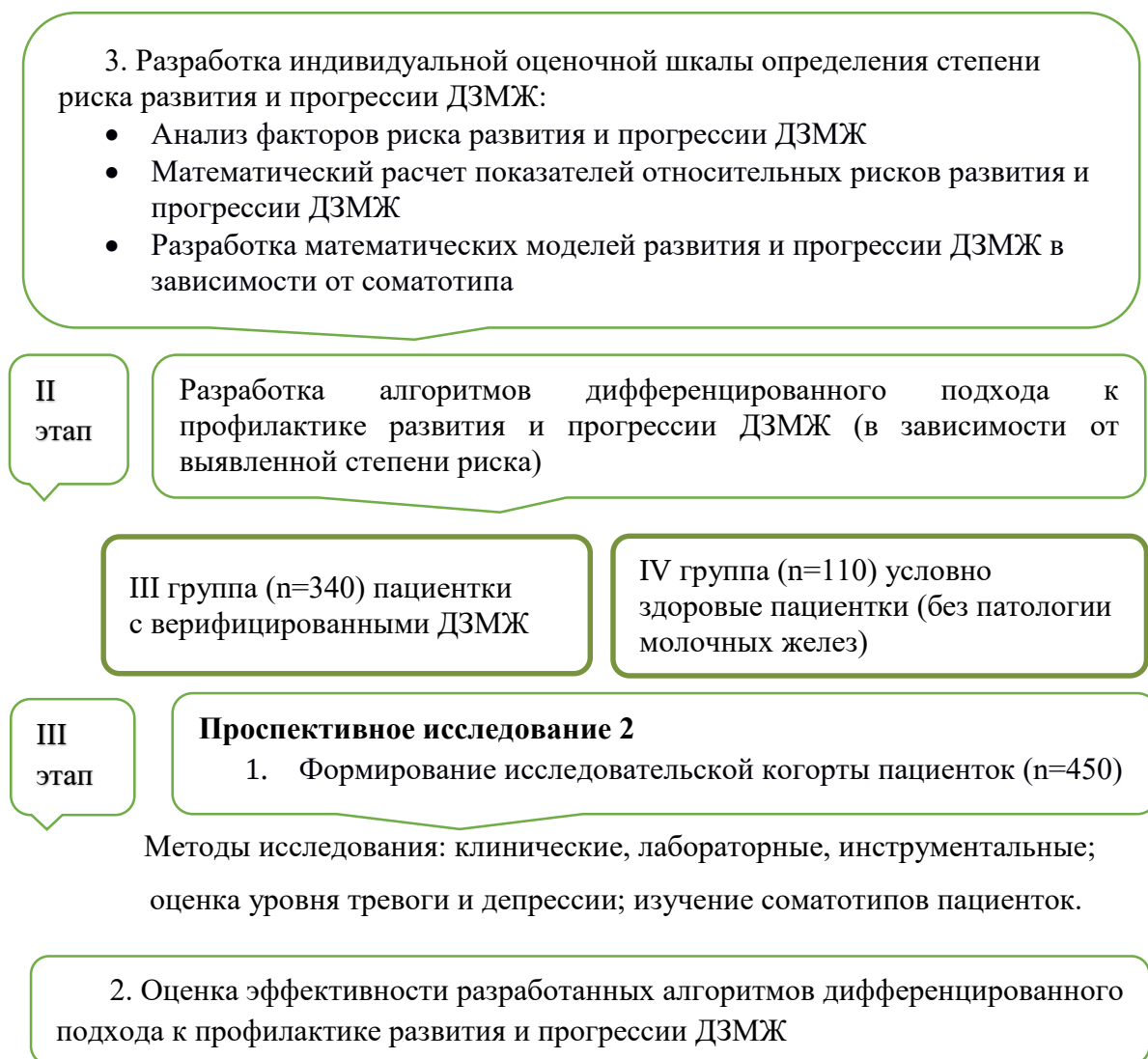


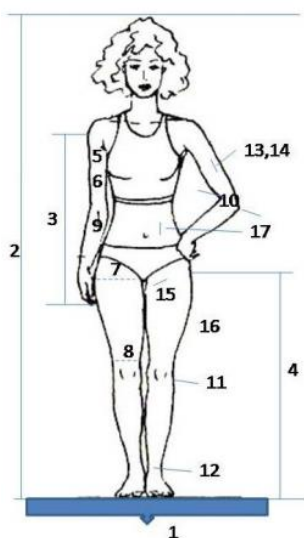
Рис. 1. Схема дизайна диссертационного исследования.

Гинекологический статус обследуемых женщин определяли на основании осмотра наружных половых органов, исследования влагалища и шейки матки с помощью зеркал, в ходе которого оценивали состояние слизистой оболочки влагалища и шейки матки, бимануального влагалищного исследования, при котором оценивали величину матки, её консистенцию, форму, состояние придатков матки. Осмотр молочных желез в положении стоя «руки на пояс» и «руки за голову», и в положении лежа на спине.

Ультразвуковое исследование молочных желез осуществляли по методике, описанной в практическом руководстве (Труфанова Г.Е., 2017). Метод позволяет с высокой точностью определять узловые образования, оценивать диффузные изменения в молочных железах. Ультразвуковые исследования (УЗИ) проводили на аппарате «CarisPlus», использовали линейный датчик СА 621 с частотой 7,5/10 МГц, шириной 50 мм. Для оценки результатов УЗИ использовали международную систему интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы (классификация BI-RADS), по которой все пациентки относились к BI-RADS 3 – вероятно, доброкачественные изменения.

Определение гормонов в плазме крови пациенток проводили методом ИФА с помощью наборов «Биохиммак», включающим изучение уровня: лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, эстрадиола, пролактина, прогестерона, тестостерона. Всем пациенткам проводили гормональное исследование крови методом ИФА с помощью наборов «Биохиммак». Изучали уровни ЛГ (мМЕ/л), ФСГ(мМЕ/л), пролактина (мМЕ/л), эстрадиола (пг/мл), прогестерона (нмоль/л), ТТГ (мМЕ/л) и Т_{4св} (нмоль/л). Для сравнения применяли параметрический t-критерий Стьюдента, так как обе выборки подчинялись нормальному закону распределения согласно критерию Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка ($p>0,05$). Полученные данные занесены в таблицу 3.18.

Определение соматотипа проводили по модифицированной методике Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989), широко применяемой в научных исследованиях и клинической практике. У всех женщин согласно утвержденному дизайну исследования, определяли и проводили сравнительный анализ «доминантных» соматотипов по габаритному (ГУВ), пропорционному (ПУВ) уровням варьирования признаков и конституционально-антропометрические особенности по компонентному уровню варьирования (КУВ)представленные на рисунке 2.



- Масса тела
- Длина тела
- Длина верхней конечности
- Длина нижней конечности
- Обхват плеча верхний
- Обхват плеча нижний
- Обхват бедра верхний
- Обхват бедра нижний
- Диаметр предплечья
- Диаметр плеча
- Диаметр бедра
- Диаметр голени
- Жировая складка плеча задняя
- Жировая складка плеча передняя
- Жировая складка бедра верхняя
- Жировая складка бедра нижняя
- Жировая складка на животе
- Жировая складка на спине

Рис. 2. Измеряемые величины соматических показателей.

Определение уровня метаболитов эстрогенов в моче определяли методом иммуноферментного анализа шести наиболее значимых метаболитов эстрогена (2-гидроксиэстрон (2-OHE1), 2-гидроксиэстрадиол (2-OHE2), 2-OHE1+ 2-OHE2, 4-гидроксиэстрон (4-OHE1), 16α-гидроксиэстрон (16α-OHE1), 2-метоксиэстрон (2-OMeE1), 4-метоксиэстрон (4-OMeE1) и двух

расчетных соотношений $(2\text{-ОНЕ1} + 2\text{ОНЕ2}) / 16\alpha\text{-ОНЕ1}$, $2\text{-ОНЕ1} / 2\text{-ОМЕ1}$) с помощью тест-системы ESTRAMET.

С целью уточнения влияния психологических факторов на развитие ДЗМЖ проводили оценку качества жизни пациенток путем трехкратного анкетирования больных по методике HADS (определение уровня тревоги и депрессии).

Для изучения факторов риска развития ДЗМЖ нами был разработан специальный опросник, позволяющий собрать анамнестические данные касательно наиболее значимых факторов риска. Включенные в исследование факторы риска были разделены на 6 групп:

1. Репродуктивные (менархе; аборты; начало половой жизни в 30 и старше; первые роды после 25 лет; прерывание первой беременности; отсутствие послеродовой лактации; продолжительность лактации);
2. Эндокринные (гипотиреоз; ожирение);
3. Социальные (стресс; табакокурение; злоупотребление алкоголем; семейное положение; регулярность половой жизни; сексуальная неудовлетворенность);
4. Гинекологические (патология шейки матки; гиперпластические процессы эндометрия; воспалительные заболевания матки и придатков; НМЦ; СПКЯ; эндометриоз; миома матки; гиперэстрогения; гипопрогестеронемия; гиперпролактинемия).
5. Наследственные (отягощенная наследственность по ДЗМЖ).
6. Соматотипологические (наносомный; мегалосомный; микросомный; микромезосомный; мезосомный; мезомакросомный; макросомный).

Для определения значимых факторов риска развития ДЗМЖ было проведено определение отношения шансов у пациенток обеих групп наблюдения в соответствии с соматотипом, что позволило описать в численном выражении то, насколько отсутствие или наличие определенного фактора риска влияет на появление и развитие доброкачественных заболеваний молочных желез у каждого из соматотипов включенных в исследование.

Дизайн исследования включал динамическое наблюдение за пациентками обеих групп. Оно заключалось в первичном их обследовании и повторном через 6 месяцев. Мониторинг изучаемых показателей позволил определить вероятность прогрессии и развития доброкачественных заболеваний молочных желез и разделить обе группы на подгруппы, I группу на пациенток с прогрессированием (Ia) - 208 женщин (57,8%) и без прогрессирования заболевания (Ib) - 152 женщины (42,2%), а II группу на пациенток с развитием ДЗМЖ (IIa) - 22 женщины (18,3%) и тех, у которых не было патологии молочных желез (IIb) – 98 женщин (81,8%).

За период проведения исследования двух клинических групп, была отмечена отрицательная динамика состояния молочных желез у большинства пациенток, которая проявлялась следующим образом: появление болевого синдрома при пальпации, повышение эхо-плотности ткани молочной железы, увеличение образований молочных желез при

УЗИ, дуктэктазия при УЗИ, повышение уровня тревоги, повышение уровня депрессии и изменения уровня соотношения метаболитов эстрогенов в моче. При этом установлено, что в большинстве случаев в I группе прогрессирование заболевания выявлено у пациенток мезомакросомного и макросомного соматотипов, в то время как во II группе отмечена отрицательная динамика у пациенток с такими же соматотипами. Полученные данные послужили поводом для разработки математических моделей развития и прогрессирования ДЗМЖ в зависимости от соматотипа.

Для оценки прогностической значимости всех показателей, входящих в модель, предпринят многомерный пошаговый регрессионный анализ MANOVA с определением β -стандартизированного коэффициента регрессии и его доверительной вероятности p . Анализируя полученные величины стандартизированного коэффициента регрессии β из общей совокупности факторов, смогли выделить наиболее значимые факторы по развитию и прогрессированию ДЗМЖ и разработать математическую модель для:

- микросомного соматотипа ($n=7$):
 $F = 0,236 \cdot x_1 + 0,825 \cdot x_2 + 0,236 \cdot x_3 + 0,02 \cdot x_4 + 0,236 \cdot x_5 + 0,326 \cdot x_6 - 0,339$;
- микромезосомного соматотипа ($n=6$):
 $F = 0,01 \cdot x_1 + 0,245 \cdot x_2 + 0,365 \cdot x_3 + 0,231 \cdot x_4 + 0,005 \cdot x_5 + 0,552 \cdot x_6 - 0,41$;
- мезосомного соматотипа ($n=4$):
 $F = 0,523 \cdot x_1 + 0,558 \cdot x_2 + 0,223 \cdot x_3 + 0,626 \cdot x_4 - 0,588$
- мезомакросомного соматотипа ($n=24$):
 $F = 0,236 \cdot x_1 + 0,854 \cdot x_2 + 0,148 \cdot x_3 + 0,356 \cdot x_4 + 0,425 \cdot x_5 + 0,023 \cdot x_6 + 0,528 \cdot x_7 + 0,678 \cdot x_8 + 0,148 \cdot x_9 + 0,211 \cdot x_{10} + 0,055 \cdot x_{11} + 0,528 \cdot x_{12} + 0,127 \cdot x_{13} + 0,228 \cdot x_{14} + 0,028 \cdot x_{15} + 0,127 \cdot x_{16} + 0,028 \cdot x_{17} + 0,528 \cdot x_{18} + 0,528 \cdot x_{19} + 0,358 \cdot x_{20} + 0,128 \cdot x_{21} + 0,457 \cdot x_{22} + 0,552 \cdot x_{23} + 0,254 \cdot x_{24} - 0,587$
- макросомного соматотипа ($n=5$):
 $F = 0,235 \cdot x_1 + 0,259 \cdot x_2 + 0,235 \cdot x_3 + 0,326 \cdot x_4 + 0,237 \cdot x_5 - 0,357$

Разработанные модели множественной регрессии позволяет достоверно оценить вероятность риска развития заболеваний молочных желёз у женщин с разным соматотипом. Значение F - критерия Фишера, указывает на высокую статистическую значимость регрессионной модели. На основании полученных в ходе исследования данных была разработана индивидуальная оценочная шкала определения тяжести патологического процесса пациенток с наличием ДЗМЖ. Используя данные шкалы устанавливали степень риска развития и прогрессирования ДЗМЖ, которая позволила распределить обследуемых, в зависимости от полученных баллов (таб.2):

- От 0 до 4 баллов - низкая степень
- от 5 до 10 баллов - средняя степень
- свыше 11 баллов - высокая степень

Таблица 2. Индивидуальная оценочная шкала определения риска развития и прогрессирования патологического процесса у пациенток с ДЗМЖ

Критерии	Бальная оценка критериев			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Микросомный	0-0,4	0,05-0,49	0,5-0,99	1 и более
Микромезосомный	0-0,4	0,05-0,29	0,3-0,59	0,6 и более
Мезосомный	0-0,4	0,05-0,49	0,5-0,99	1 и более
Макросомный	0-0,4	0,05-0,29	0,3-0,59	0,6 и более
Мезомакросомный	0-0,4	0,05-1,49	1,5-2,99	3 и более
Болевой синдром	Отсутствует	Умеренная	Слабая	Сильная
Уровень тревоги	0	1-7	8-10	11
Уровень депрессии	0	1-7	8-10	11

В зависимости от степени риска определяли алгоритм дифференцированного подхода к профилактике развития и прогрессирования ДЗМЖ, представленную в таблицах 3-4.

Таблица 3. Алгоритм дифференцированного подхода к профилактике развития ДЗМЖ

Группы пациенток по степени риска развития и прогрессирования		
Низкая степень	Средняя степень	Высокая степень
	Коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 6 месяцев	Коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 3 месяца
УЗИ молочных желез 1 раз в 12 мес.	УЗИ молочных желез 1 раз в 12 мес.	УЗИ молочных желез 1 раз в 12 мес.

Таблица 4. Алгоритм дифференцированного подхода к профилактике прогрессирования ДЗМЖ

Группы пациенток по степени риска развития и прогрессирования		
Низкая степень	Средняя степень	Высокая степень
	Индиол-форто по 1 капсуле 2 раза в день 6 месяцев	Индиол-форто по 1 капсуле 2 раза в день 6 месяцев; Мастодинон по 1 таблетке 2 раза в день 3 месяца
Коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога,	Коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога,	Коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога,

психотерапевта 1 раз в 3 месяца	психотерапевта 1 раз в 2 месяца	психотерапевта 1 раз в месяц
УЗИ молочных желез 1 раз в 6 мес.	УЗИ молочных желез 1 раз в 6 мес.	УЗИ молочных желез 1 раз в 3 мес.

Результаты исследований и их обсуждение

Ежегодно регистрируется большое количество случаев доброкачественных заболеваний молочной железы (ДЗМЖ) у женщин. При наличии в молочных железах диспластических изменений в 5 раз увеличивается риск возникновения рака молочной железы. ДЗМЖ выявляются у 30-65% женщин, а при наличии гинекологических заболеваний частота доброкачественных изменений в молочных железах возрастает до 75-85%. В случаях нейроэндокринных сдвигов в организме женщин патологические изменения в молочных железах достигают 97,8% (Радзинский В.Е., 2017). В связи с этим своевременная диагностика доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста является одной из насущных проблем современной маммологии и гинекологии. Основная роль в ее решении отводится врачам женских консультаций.

Ранее было высказано предположение, что ранняя диагностика патологии молочных желез и своевременное проведение патогенетического лечения будут способствовать профилактике развития рака молочной железы. Многочисленные эпидемиологические исследования убедительно показали практически полное совпадение факторов риска и молекулярных механизмов патогенеза РМЖ и доброкачественных заболеваний молочных желез. Как известно, в настоящее время огромное внимание уделяется эпигенетическим аспектам различных патологий. Определение предрасположенности организма женщин к различным гинекологическим заболеваниям по соматотипу становится все популярней. Нельзя не недооценивать и влияние на женщин экзогенных и эндогенных факторов в современных условиях. В основе конституциональной диагностики того или иного заболевания лежит исследование определенного соматического типа, который является морфологической характеристикой конституции её тела, наиболее полно обобщающей разноплановые особенности в состоянии благополучия организма или болезни [70]. Для подтверждения непосредственного влияния соматотипологических особенностей организма на вероятность возникновения и вида гинекологического заболевания необходимо проводить соматотипирование значительного числа женщин с целью определения преобладающего соматотипа, имеющего протективное значение.

Соматотипологические характеристики у пациенток с ДЗМЖ до настоящего времени не изучены. Исследования, раскрывающие возможное влияние соматотипа на предрасположенность к возникновению и прогрессии

одного из социально-значимых заболеваний – ДЗМЖ, в доступной литературе отсутствуют. Следует думать, что существенным в формировании групп риска развития заболеваний молочных желез может стать сопоставление соматотипа и частоты развития исследуемой патологии. В связи с этим, было предпринято настоящее исследование, целью которого было повышение эффективности прогнозирования развития и прогрессирования доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста, на основе выявленных особенностей соматотипов.

В задачи исследования входило изучение соматотипологической характеристики женщин репродуктивного возраста с ДЗМЖ, изучение факторов риска и прогрессирования ДЗМЖ, установление связи содержания метаболитов эстрогенов в моче с риском развития и прогрессирования ДЗМЖ у пациенток репродуктивного возраста. Отдельное внимание в работе уделено выявлению показателей относительных рисков (ОШ), а также разработке математических моделей развития и прогрессирования ДЗМЖ и внедрению алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста на основании индивидуальной оценочной шкалы определения риска развития и прогрессирования ДЗМЖ. При изучении соматотипологического состава обследованных пациенток, выявлено, что доброкачественные заболевания молочных желез чаще выявлялись у женщин со следующими соматотипами: мезомакросомный 33,3%, макросомный 21,1%, микромезосомный 17,8%, микросомный 15,6%, мезосомный 12,2%. Для изучения достоверно значимых факторов развития ДЗМЖ, здоровые женщины были подобраны по сопоставимому составу мезомакросомный 50%, макросомный 26,6%, микромезосомный 6,7%, микросомный 6,7%, мезосомный 10%. Для изучения факторов риска развития ДЗМЖ, нами был разработан специальный опросник, позволяющий уточнить анамнестические данные, касающиеся наиболее значимых факторов риска.

Оценка менструальной функции проводилась по различным параметрам: возраст наступления менархе, продолжительность менструального цикла, длительность менструации. Средний возраст начала менструации у женщин в I группе составил $10,9 \pm 1,5$ лет, во II группе $13,3 \pm 1,7$ года (таблица 2.4). Следовательно, различия в среднем возрасте наступления менархе статистически значимо при $p \leq 0,05$ (в I группе наступление менархе было раньше, чем во II группе). Регулярность менструального цикла отмечалась у большинства пациенток и в среднем составила 25-30 день. Длительность менструации у большинства пациенток составила 3-5 дней. Обращает на себя внимание, что у 36,7% пациенток в I группе длительность менструации была более 5 дней, тогда как во II группе только у 26,7% женщин. Нарушение менструального цикла было в 2 раза чаще (27,8%) у женщин с ДЗМЖ, тогда как только у 13,3% у здоровых женщин ($p \leq 0,05$). Мы не получили достоверных отличий по позиции «начало половой жизни после 30 лет». Этот фактор встречался практически в одинаковом проценте случаев в группах - 7,8% и 6,7% соответственно. У 31,1% женщин в I группе в

анамнезе была одна беременность, во II группе у 30% пациенток. Более одной беременности были практически в одинаковом количестве в обеих группах 68,9% и 70% соответственно. В I группе медицинские аборт в анамнезе проводились у 42,2% пациенток, что статистически значимо выше по сравнению со II группой, у которых медицинские аборт были у 23,3% женщин ($p \leq 0,05$). В II группе роды в анамнезе имели место у 53,3% пациенток, практически в равном количестве по сравнению с больными I группы, у которых роды в срок были в 52,2% случаев. Число беременностей с неблагоприятным исходом (самопроизвольный аборт, неразвивающаяся беременность, внематочная беременность) в I группе было достоверно больше и составило 22% по сравнению со II группой - 10% пациенток ($p \leq 0,05$).

Интересным представляется факт, что поздние первые роды (после 25 лет) в группе пациенток с ДЗМЖ были у 56%, что в 2 раза чаще, чем у здоровых женщин (23%) ($p \leq 0,05$). При этом, первые роды до 25 лет в I группе были у 44% женщин, тогда как во II группе у 77% пациенток ($p \leq 0,05$). Важным для развития патологии молочных желез является послеродовая лактация. Обращает на себя внимание тот факт, что во II группе (здоровые женщины) больше года грудью кормили 53,4% пациенток по сравнению с I группой (ДЗМЖ) - 2,2% ($p \leq 0,05$).

Практически половиной пациенток (53,3%) I группы были перенесены хронические воспалительные процессы женских половых органов, тогда как во II группе они имели место только у 20% ($p \leq 0,05$). Дисплазия шейки матки была у 15,5% пациенток в I группе и не встречалась во II группе. Другие невоспалительные заболевания шейки матки были выявлены у 11,1% пациенток в I группе, и только у 3,3% женщин во II группе. В 3 раза чаще у пациенток с ДЗМЖ диагностировалась миома матки ($p \leq 0,05$). Гиперпластические процессы эндометрия наблюдались у 7,8% пациенток в I группе и у 10% женщин во II группе ($p \leq 0,05$). Синдром поликистоза яичников встречался практически в 5 раз чаще в группе женщин с ДЗМЖ (33,3%), чем в группе пациенток без патологии молочных желез (6,7%) ($p \leq 0,05$). Интересно, что дисбиоз был обнаружен практически в одинаковом проценте случаев в обеих клинических группах (25% и 26% соответственно). При этом, в структуре перенесенных пациентками ИППП (Таблица 2.13), хламидиоз был диагностирован во II группе у 6,6% пациенток, а в I группе у только у 4,4% женщин. Трихомониаз в группе больных с ДЗМЖ был обнаружен только у 1,1%, тогда как во II группе наблюдалось отсутствие данного заболевания. Что касается перенесенных оперативных вмешательств, то обращает на себя внимание, что в структуре перенесенных операций в обеих группах практически в одинаковом количестве (14,4% и 16,6% соответственно) проводилась лапароскопия, причем, у 6,6% больных I группы была выполнена тубэктомия и у 7,8% была проведена резекция яичников (таблица 2.14). У пациенток II группы эти операции были выполнены в одинаковом количестве по 6,6% случаев.

При изучении экстрагенитальной патологии нами обнаружено, что у пациенток I группы эндокринопатии встречались у 13% женщин, в то время как во II у 20%, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта в I группе у 16 пациенток (18%), во II – у 8 (26,6%) пациенток. Заболевания мочевыделительной системы встречались в 3,3% случаях в I группе и в 3,3% случаях во II группе. Хронический тонзиллит отмечен у 4 (4,4%) пациенток I группы и у 3 (10%) пациенток II группы, заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены у 9 (10%) женщин в I группе и у 6 (20%) женщин II группы. Патология щитовидной железы (гипотиреоз) была обнаружена у 66,7% в I группе и 6,6% пациенток во II группе ($p \leq 0,05$). Интересно, что гиперпролактинемия практически в 2 раза чаще имела место у женщин с ДЗМЖ (22,2%) по сравнению со здоровыми (13,3%) пациентками. Важным представляется нам тот факт, что гипопрогестеронемия встречалась в 5 раз чаще (34,4%) случаев в группе пациенток с ДЗМЖ, чем у здоровых женщин (6,6%) ($p \leq 0,05$). При этом, гиперэстрогенемия в 1,7 раза чаще наблюдалась у пациенток в I группе, чем у женщин во II группе.

Таким образом, нами определено, что наиболее часто встречаемыми факторами риска развития доброкачественной патологии молочных желез у пациенток I группы были: гипотиреоз - 66,7 %; менархе до 12 лет - 63,3%; продолжительность лактации менее 1 года - 54,4%; воспалительные заболевания матки и придатков - 53,3%; первые роды после 25 лет - 52,2%; прерывание первой беременности - 52,2%. Во II группе самыми часто встречаемыми факторами риска были: стресс - 40%; сексуальная неудовлетворенность - 40%; ожирение - 33,3%; отягощенная наследственность по ДЗМЖ — 30%, менархе до 12 лет - 30%.

Включенные в исследование факторы риска были разделены на 6 групп:

- 1.Репродуктивные (менархе; аборт; начало половой жизни в 30 и старше; первые роды после 25 лет; прерывание первой беременности; отсутствие послеродовой лактации; продолжительность лактации);
2. Эндокринные (гипотиреоз; ожирение);
- 3.Социальные (стресс; табакокурение; злоупотребление алкоголем; семейное положение; регулярность половой жизни; сексуальная неудовлетворенность);
- 4.Гинекологические (невоспалительные болезни шейки матки; гиперпластические процессы эндометрия; воспалительные заболевания матки и придатков; НМЦ; СПКЯ; эндометриоз; миома матки; гиперэстрогенемия; гипоэстрогенемия; гиперпролактинемия).
5. Наследственные (отягощенная наследственность по ДЗМЖ).
- 6.Соматотипологические (микросомный; микромезосомный; мезосомный; мезомакросомный; макросомный).

Нами было проведено наблюдение за пациентками обеих групп с целью определения динамики клинических и лабораторных признаков, для достижения поставленной цели, был проведен мониторинг пациенток через 6 месяцев, с момента включения в исследование. При ультразвуковом

исследовании молочных желез было обнаружено стремительное увеличение размеров кистозных образований в диапазоне от 1,0 до 1,5 см с 41,1% до 78,9%, повышение эхо- плотности с 68,9% до 88,9%, дуктэктазия с 37,8% до 52,5% в I группе; увеличение размеров кистозных образований в диапазоне от 0,5 до 1,0 см на 10%, кистозных образований в диапазоне от 1,0 до 1,5 см на 6,7%, повышение эхо- плотности на 16,7%, дуктэктазия на 3,3% во II группе.

В группах исследования за период наблюдения (6 мес.) была отмечена отрицательная динамика в клинических проявлениях (появление болевого синдрома). На момент набора групп болей не было ни у одной пациентки. За 6 месяцев мониторинга у пациенток I группы исследования «слабая боль» появилась у 35,6%, «умеренная» у 16,6%, «сильная» у 5,6%, во II группе исследования «слабая боль» появилась у 13,3% пациенток. Уровень соотношения метаболитов эстрогенов в моче в диапазоне 2-1,5 нмоль/ммоль увеличился от 6,7% до 21,1%, в диапазоне 1,5-1,0 нмоль/ммоль от 3,3% до 13,3%, в диапазоне менее 1 нмоль/ммоль на 7,8% в I группе, а во II группе диапазон 2-1,5 нмоль/ммоль от 3,3% вырос до 13,3%. По истечению 6 месяцев, показатели высокого уровня тревоги и депрессии были значительно увеличены, возможно это связано с клиническими проявлениями (болью), где была отмечена похожая в процентном соотношении динамика. Уровень тревоги средней степени с 13,4% до 37,8%, высокой степени с 3,3% до 27,8% в I группе, увеличение уровня тревоги средней степени с 13,3% до 25,5%, высокой степени на 5,6% в II группе, а увеличение уровня депрессии средней степени с 16,7% до 36,7%, высокой степени с 7,8% до 30% в I группе, увеличение уровня депрессии средней степени с 16,7% до 23,3%, высокой степени на 7,8% во II группе. Мониторинг изучаемых показателей позволил определить вероятность прогрессии и развития доброкачественных заболеваний молочных желез и разделить обе группы на подгруппы, I группу на пациенток с прогрессией (I а) и без прогрессии (I б) заболевания, а II группу на заболевших (II а) и тех, у которых не было изменений (II б).

Определение значимых факторов риска развития ДЗМЖ, у пациенток обеих групп, было проведено методом отношения шансов в соответствии с соматотипом, что позволило описать, насколько отсутствие или наличие определенного фактора риска влияет на появление и развитие доброкачественных заболеваний молочных желез. Для микросомного соматотипа 7 факторов риска: начало менархе до 12 лет, прерывание первой беременности, отсутствие послеродовой лактации, гипотиреоз, гиперэстрогения, невоспалительные болезни шейки матки, воспалительные заболевания матки и придатков. Для микромезосомного соматотипа 6 факторов риска: начало менархе до 12 лет, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, гипотиреоз, гипопрогестеронемия, СПКЯ. Для мезосомного соматотипа 4 фактора риска: начало половой жизни в 30 лет и старше, первые роды после 25 лет, отсутствие послеродовой лактации, нерегулярная половая жизнь. Для мезомакросомного соматотипа 24 фактора риска: начало менархе до 12 лет, более 3 х абортов, начало

половой жизни в 30 лет и старше, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, отсутствие послеродовой лактации, гипотиреоз, ожирение, семейная история, стресс, табакокурение, злоупотребление алкоголем, нерегулярная половая жизнь, сексуальная неудовлетворенность, гиперэстрогения, гипопрогестеронемия, гиперпролактинемия, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, воспалительные заболевания матки и придатков, НМЦ, СПКЯ, эндометриоз, отягощенная наследственность по ДЗМЖ. Для макросомного соматотипа 5 факторов: прерывание первой беременности, гипотиреоз, ожирение, невоспалительные болезни шейки матки, отягощенная наследственность по ДЗМЖ.

Для каждого фактора была определена величина β -стандартизированного коэффициента регрессии, раскрывающая индивидуальную роль каждого из них в прогрессии заболевания. С помощью метода множественной регрессии были рассчитаны числовые значения коэффициента (В) для каждого фактора. Это позволило из наиболее значимых факторов создать математические модели развития и прогрессирования заболевания для каждого соматотипа. Предложенные математические модели развития и прогрессирования ДЗМЖ позволяют в течение короткого времени рассчитать цифровой уровень риска и ускорить раннюю диагностику, сформировать группы диспансерного наблюдения, вовремя принять меры по профилактике и лечению.

На основании полученных в ходе исследования данных была разработана индивидуальная оценочная шкала развития и прогрессирования ДЗМЖ, которая включала в себя следующие показатели:

- Коэффициенты риска прогрессии исследуемых соматотипов;
- Болевой синдром;
- Индекс тревоги;
- Индекс депрессии;

Используя данные шкалы устанавливали степень риска прогрессии патологии, в зависимости от полученных баллов:

- Высокого риска;
- Среднего риска;
- Низкого риска.

Пациентки с низкой степенью риска были представлены женщинами со следующими соматотипами: микросомный - 23, микромезосомный - 40, мезосомный - 16, мезомакросомный - 40, макросомный - 16; со средней степенью: микросомный - 8, мезомакросомный - 63, макросомный - 78; с высокой степенью: микросомный - 8, микромезосомный - 8, мезомакросомный - 134, макросомный - 16. Группу высокого риска развития и прогрессирования ДЗМЖ представляли женщины с мезомакросомным соматотипом - 80,9 %.

В зависимости от степени риска развития и прогрессирования ДЗМЖ определены алгоритмы дифференциального подхода к профилактике развития и прогрессирования ДЗМЖ.

Алгоритм дифференцированного подхода к профилактике развития ДЗМЖ:

- при низком риске – выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 12 мес;
- при среднем риске - коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 6 месяцев; выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 12 мес;
- при высоком риске – коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 3 месяца; выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 12 мес

Алгоритм дифференцированного подхода к профилактике прогрессирования ДЗМЖ:

- при низком риске – коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 3 месяца; выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 6 мес;
- при среднем риске - индиол-форто по 1 капсуле
- 2 раза в день 6 месяцев; коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 2 месяца; выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 6 мес;
- при высоком риске – индиол-форто по 1 капсуле 2 раза в день 6 месяцев; мастодинон по 1 таблетке 2 раза в день 3 месяца; коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в месяц; выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 3 мес.

У пациенток группы низкого риска до начала лечения жалобы на болезненность в области молочных желез предъявляли 79 женщин: слабая болезненность 47,0%, и умеренная болезненность 11,8%, по наступлению 6 месяца лечения, у больных данной группы на фоне коррекции соматотипа, психологического фона, в результате консультаций гинеколога, эндокринолога, психотерапевта - болевой синдром был купирован на 100%. Динамика ультразвуковых изменений была представлена следующим образом: дукэктазия выявленная у 35,3% пациенток была откорректирована в 100% случаев, новообразования 1,0-1,5 выявленные у 47,0% пациенток сократились до 11,8%, новообразования 0,5-1,0 выявленные у 52,9% пациенток сократились до 17,6%, повышение эхо-плотности, выявленное у 64,7% пациенток, сократилось до 5,9%. До момента начала лечения, 23,5% пациентов испытывали чувство тревоги и 17,6% депрессии, по истечению 6 месяцев лечения уровень тревоги и депрессии откорректированы в 100% случаев. Уровень метаболитов эстрогенов в моче у пациенток до начала лечения был представлен следующим образом: 52,9% имели нормальные показатели (более 2) соотношения метаболитов эстрогенов в моче; 35,3% имели показатель 1,5-2; и 11,8% показатель менее 1. После 6-тимесячной терапии 88,2% имели нормальные показатели (более 2) соотношения метаболитов эстрогенов в моче; 11,8% имели показатель 1,5-2; пациенток с показателем менее 1 не было.

У пациенток группы среднего риска до начала лечения жалобы на болезненность в области молочных желез предъявляли 102 исследуемых: слабая болезненность 26,3%, умеренная болезненность 36,8% и сильная болезненность 5,3%, через 6 месяцев наблюдения, у больных данной группы на фоне использования оригинального метода лечения, включающего в себя коррекцию соматотипа, психологического фона, и лекарственной терапии (индолкарбинол) было отмечено стремительное купирование болевого синдрома, достигающее к концу лечения полного купирования сильных и умеренных болей (100%), слабых болей в 5 раз. Ультразвуковая картина была представлена следующим образом: дуктэктазия выявленная у 47,4% пациенток сократилась до 5,3%; новообразования 1,0-1,5 см выявленные у 63,2% пациенток сократились до 15,8%; новообразования 0,5-1,0 см выявленные у 36,8% пациенток сократились до 26,3%, повышение эхоплотности, выявленное у 68,4% пациенток, сократилось до 15,8%. До момента начала лечения, 78,9% пациенток испытывали чувство тревоги и 73,7% депрессии, через 6 месяцев лечения уровень тревоги испытывали 36,8% пациенток, уровень депрессии 31,6% пациенток. Уровень метаболитов эстрогенов в моче до начала лечения был представлен следующим образом: 31,6% имели нормальные показатели соотношения метаболитов эстрогенов в моче (более 2); 42,1% имели показатель 1,5-2; 15,8% с показателем 1,0-1,5; 10,5% с показателем менее 1. Подводя итог 6 месячной терапии, 84,2% имели нормальные показатели соотношения метаболитов эстрогенов в моче (более 2); 15,8% имели показатель 1,5-2; пациенток с показателями 1,0-1,5 и менее 1 не было.

У пациенток группы высокого риска до начала лечения жалобы на болезненность в области молочных желез предъявляли 135 женщин: слабая болезненность - 19,0%, умеренная болезненность - 52,4%, сильная болезненность - 9,4%. Через 6 месяцев наблюдения, у больных данной группы на фоне использования оригинального метода лечения, включающего в себя коррекцию соматотипа, психологического фона, и лекарственную терапию (индинол-форто), было отмечено стремительное купирование болевого синдрома, достигающее к концу лечения полного купирования сильных и умеренных болей (100%), слабых болей в 2 раза, а отсутствие болей увеличилось почти в 5 раз (с 19,0% до 90,5%). Ультразвуковая картина была представлена следующим образом: дуктэктазия выявленная у 57,4% пациенток сократилась до 9,5%, новообразования 1,0-1,5 см выявленные у 76,2% пациенток сократились до 14,3%, новообразования размерами 0,5-1,0 см выявленные у 23,8% пациенток увеличились до 38,1%. Повышение эхоплотности, выявленное у 80,9% пациенток, сократилось до 19,0%. Большинство пациенток испытывали чувство тревоги (85,7%) и депрессии (90,5%), но по истечении 6 месяцев лечения уровень тревоги испытывали 42,6% пациенток, уровень депрессии 47,6% пациенток. Уровень метаболитов эстрогенов в моче у пациенток группы высокого риска до начала лечения был представлен следующим образом: 42,9% имели показатель 1,5-2; 33,4% показатель 1,0-1,5 и 23,8% с показателем менее 1. Подводя итог 6 месячной

терапии, 57,1% пациенток имели нормальные показатели соотношения метаболитов эстрогенов в моче (более 2); 28,6% имели показатель 1,5-2; 9,5% с показателем 1,0-1,5 и 4,8% с показателем менее 1.

Таким образом, в IIIa группе прогресс заболевания отмечен у 27 пациенток (7,9%), в то время как в Ia группе был у 208 пациенток (57,8%); в IVa группе заболевание развилось у 4 пациенток (3,6%), в то время как во IIa группе у 22 пациенток (18,3%). Как результат внедрения алгоритмов дифференцированного подхода: прогрессия снизилась в 7 раз, а развитие ДЗМЖ в 5,1 раза.

Выводы

1. У женщин репродуктивного возраста с доброкачественной патологией молочных желез выявлены и обоснованы различные варианты соматотипологических характеристик: микросомный соматотип у 15,6% (абс. 56) микромезосомный у 17,8% (абс. 64), мезосомный у 12,2% (абс. 44), мезомакросомный у 33,3% (абс. 120), макросомный у 21,1% (абс. 76).

2. Факторы риска развития и прогрессирования ДЗМЖ у женщин с разными соматотипами отличались по частоте и характеру. Наибольшая частота (24 фактора) отмечена у женщин с мезомакросомным соматотипом и самые значимые среди них - менархе до 12 лет, более 3-х аборт, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, гипотиреоз, миома матки, наименьшая для мезосомного соматотипа - 4 фактора: начало половой жизни в 30 лет и старше, первые роды после 25 лет, отсутствие послеродовой лактации, нерегулярная половая жизнь. Для микромезосомного соматотипа характерны 6 факторов риска: начало менархе до 12 лет, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, гипотиреоз, гипопрогестеронемия, СПКЯ. Для микросомного соматотипа - 7 факторов риска, из них высоко значимы - начало менархе до 12 лет, прерывание первой беременности, отсутствие послеродовой лактации, гипотиреоз, воспалительные заболевания матки и придатков. Для макросомного соматотипа из 5 факторов, высокий риск имели: гипотиреоз, ожирение, отягощенная наследственность по ДЗМЖ.

3. Установлена статистически значимая связь пониженного уровня (менее 2) показателя соотношения метаболитов эстрогенов в моче (2-ОНЕ1 +2ОНЕ2) / 16а-ОНЕ1) с риском развития ($p<0,002$) и прогрессирования ($p<0,001$) ДЗМЖ у пациенток репродуктивного возраста.

4. Среди наблюдаемых женщин с ДЗМЖ у 32,2% установлен высокий уровень тревоги (11 баллов) и у 33,4% - высокий уровень депрессии, средняя степень тревоги (8-10 баллов) - у 37,8%, депрессии - у 35,6%. У 13,3% условно здоровых женщин степень тревоги также была высокой, у 30% - средней, депрессия у 23,4% и 36,7% соответственно. Установлены корреляции высокой степени между снижением показателя соотношения метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1 +2ОНЕ2 / 16а-ОНЕ1 в моче менее 2 с увеличением уровня тревоги и депрессии с 8 до 11 баллов и развитием и прогрессированием ДЗМЖ ($p<0,001$).

5. Рассчитаны показатели относительных рисков и разработаны математические модели для каждого соматотипа женщин репродуктивного возраста, позволившие создать индивидуальную оценочную шкалу развития и прогрессии ДЗМЖ в зависимости от степени риска: 0-4 балла – низкая, 5-8 баллов – средняя, свыше 9 баллов – высокая.

6. Разработан и внедрен алгоритм дифференцированного подхода к снижению риска развития и прогрессирования ДЗМЖ, что оказалось эффективным и позволило снизить развитие ДЗМЖ в 5,1 раз, а прогрессию в 7 раз.

Практические рекомендации

1. Определение соматотипа и достоверно значимых факторов риска развития и прогрессирования ДЗМЖ у пациенток на приеме у акушера-гинеколога.

2. Определение степени риска развития или прогрессирования ДЗМЖ по индивидуальной оценочной шкале, включающая коэффициенты риска прогрессии исследуемых соматотипов, болевой синдром, индекс тревоги и депрессии (низкая - от 0 до 4 баллов, средняя - от 5 до 8 баллов и высокая - свыше 9 баллов).

2. Определение тактики ведения по разработанному алгоритму дифференцированного подхода в зависимости от степени риска развития и прогрессирования ДЗМЖ:

- при низком риске развития ДЗМЖ– выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 12 мес;
- при среднем риске развития ДЗМЖ - коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 6 месяцев; выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 12 мес;
- при высоком риске развития ДЗМЖ– коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 3 месяца; выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 12 мес.
- при низком риске прогрессирования ДЗМЖ– коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 3 месяца; выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 6 мес;
- при среднем риске прогрессирования ДЗМЖ - индиол-форто по 1 капсуле 2 раза в день 6 месяцев; коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 2 месяца; выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 6 мес;
- при высоком риске прогрессирования ДЗМЖ– индиол-форто по 1 капсуле 2 раза в день 6 месяцев; мастодинон по 1 таблетке 2 раза в день 3 месяца; коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в месяц; выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 3 мес.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Михельсон А.Ф., Плащинская А.М. Соматотипологические особенности по компоненту уровню варьирования признаков здоровых женщин Юга России юношеского и репродуктивного возраста // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – No. 5. – С. 149-149.
2. Плащинская А.М. Соматотипологические особенности по пропорциональному уровню варьирования признаков здоровых женщин Юга России юношеского и репродуктивного возраста // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 6. – No. 10. – С. 94-96.
3. Плащинская А.М., Михельсон А.Ф., Кузьмицкая Е.В. Соматотипологические особенности по габаритному уровню варьирования признаков здоровых женщин Юга России юношеского и репродуктивного возраста // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Т. 8. – No. 12. – С. 107-110.
4. Плащинская А.М., Красенков Ю.В., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Феоктистова Т.Е. Комплексный подход к лечению доброкачественных заболеваний молочных желез // Российский медицинский журнал. - 2018. - No5 - С. 20-22.
5. Плащинская А.М., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Ермолова Н.В. Комплексный подход к лечению доброкачественных заболеваний молочных желез у пациенток с избыточной массой тела желез // Акушерство и гинекология. -2019. – No8 - С. 165-169.
6. Плащинская А.М., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.А. Особенности комплексного подхода к лечению доброкачественных заболеваний молочных желез у пациенток с избыточной массой тела желез // Архив акушерства и гинекологии им.В.Ф.Снегирева. -2020. – Т.7, No2 - С. 108-112.

Список сокращений

ВЗОМТ Воспалительные заболевания органов малого таза
ГУВ Габаритный уровень варьирования
ДТ Длина тела
ДЗМЖ Доброкачественные заболевания молочных желез
ЖМ Жировая масса
ИФА Иммуноферментный анализ
ИМТ Индекс массы тела
ИППП Инфекции, передаваемые половым путем
КМ Костная масса
КУВ Компонентный уровень варьирования
МиС Микросомный соматотип
МиМеС Микромезосомный соматотип
МеС Мезосомный соматотип
МеМаС Мезомакросомный соматотип
МаС Макросомный соматотип
ММ Мышечная масса
МТ Масса тела
НМЦ Нарушение менструального цикла
ОШ Отношения шансов
ПУВ пропорциональный уровень варьирования
СПКЯ Синдром поликистозных яичников
УЗИ Ультразвуковое исследование
HADS Hospital Anxiety and Depression Scale

ПЛАЩИНСКАЯ АННА МИХАЙЛОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У
ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.4 — Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук