

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

АСКАРОВА ЗЕБО ЗАФАРЖОНОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ МАТКИ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ**

МОНОГРАФИЯ

Самарканд 2026

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МАТКИ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД	5
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВКЛЮЧЁННЫЕ В МОНОГРАФИЮ	39
ГЛАВА III. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК В ПЕРИОДЕ ПЕРИМЕНОПАУЗЫ	47
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ	72
ГЛАВА V. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД	81
ГЛАВА 6. ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	114

Список сокращений и условных обозначений

- АГЭ – атипическая форма гиперплазии эндометрия
- АМК – аномальные маточные кровотечения
- аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
- антГнРГ – антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
- ВМС – внутриматочные средства контрацепции
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГИ – состояние гиперинсулинемии
- ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
- ГППМ – гиперпластические процессы матки
- ГСПС – глобулины, связывающие половые стероиды
- ГЭ – гиперплазия эндометрия
- ДДМЖ – доброкачественные дисплазии молочных желёз
- ИЛ – интерлейкины
- ИМТ – индекс массы тела
- ИНСД – сахарный диабет II типа (инсулиннезависимый)
- ИР – инсулинорезистентность
- ИФР – инсулиноподобный фактор роста
- ИФР-СБ – белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста
- КС – климактерический синдром
- КТ – компьютерная томография
- ЛГ – левоноргестрел
- МЖ – молочные железы
- ММП – матриксные металлопротеиназы
- МС – метаболический синдром
- НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы
- ОП – остеопороз
- ПАУ – полициклические ароматические углеводороды
- ПЭ – полипы эндометрия
- РМЖ – рак молочной железы

СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста
ТТГ – тиреотропный гормон
ТФР – трансформирующие факторы роста
ТЭСГ – тестостерон-эстроген-связывающий глобулин
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФКБ – фиброзно-кистозная болезнь
ФР – факторы роста
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЭР – эстрогеновые рецепторы
ЭФР – эпидермальный фактор роста

BRAF – протоонкоген семейства RAF
CDK – циклинзависимые киназы
COX-2 – ген циклооксигеназы второго типа
CYP – ферменты семейства цитохрома P450
EGCG – эпигаллокатехин-галлат
GP – гликопротеины
GSTP1 – глутатион-S-трансфераза класса P1
IAP – белки-ингибиторы апоптоза
ITGB3 – интегрин $\beta 3$
KRAS – онкоген семейства RAS
PTEN – ген-супрессор опухолевого роста
TIMP – тканевые ингибиторы металлопротеиназ
16 α -ОНЕ1 – 16 α -гидроксиэстрон
17-ОНП – 17-гидроксипрогестерон
NPY – нейропептид Y

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в последние годы во всём мире отмечается рост выявляемости доброкачественных дисплазий молочных желёз у женщин, имеющих сопутствующую гинекологическую патологию. Установлено, что данное состояние встречается у женщин различных возрастных категорий и диагностируется в среднем у каждой четвёртой–пятой пациентки. В то же время гиперпластические процессы матки могут обнаруживаться уже в возрасте 20–30 лет и даже в более ранние сроки. Однако после 40 лет частота их развития существенно увеличивается, достигая 76–80%, вследствие чего данная патология остаётся одной из наиболее распространённых у женщин перименопаузального периода. Согласно данным Международной федерации акушеров и гинекологов, около 70% случаев гиперпластических процессов матки приходится именно на перименопаузу. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение генетических полиморфизмов у женщин с сочетанными гиперпластическими изменениями матки и молочных желёз в перименопаузальном возрасте, а также разработка рациональных алгоритмов их клинического ведения.

Во многих странах проведён широкий спектр научных исследований, направленных на разработку профилактических мероприятий, совершенствование методов раннего выявления и повышение эффективности лечебной тактики у женщин с гиперпластическими изменениями матки в перименопаузальном периоде. Определение клинических факторов риска развития гиперпластических процессов матки и сочетания с данной патологией доброкачественных заболеваний молочных желёз, определение встречаемости аллельных и генотипических вариантов полиморфизма генов у женщин с ГППМ и при сочетании с ДДМЖ в период

перименопаузы, также изучение значения этих генов в прогнозировании заболевания, в зависимости от клинико-морфогенетических исследований, составление алгоритма ведения женщин с данной

сочетанной патологией, являются одним из актуальных проблем, поставленных перед специалистами.

ГЛАВА I. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МАТКИ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Гиперпластические изменения органов репродуктивной системы у женщин могут формироваться на различных этапах жизни, однако их распространённость существенно увеличивается по мере приближения к перименопаузальному периоду. Наибольшее число случаев регистрируется у пациенток в возрастном интервале 41–50 лет [1, с.64-78; 7,с.18-24].

У пациенток, в периоде перименопаузы, с гинекологической патологией частота гиперпластических процессов молочных желез составляет 60-95%. При этом наиболее часто у больных с патологией молочных желез выявляются гиперпластические процессы внутренних половых органов (миома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз) [94, с.22-27;103, с.370].

Проведенные за последние годы исследования указывают на общность патогенеза патологии молочных желёз и дисгормональных заболеваний органов гениталий. По данным Г. М. Савельевой развитие миомы матки и мастопатии происходит одновременно и вероятность сочетания этих процессов равна 76-87% [98, с. 13-19].

В последние годы обращает на себя внимание учащение случаев выявления доброкачественных дисплазий молочных желёз (ДДМЖ) у пациенток с гинекологической патологией [45, с 92-99]. При этом наиболее часто у больных с патологией молочных желез

выявляются гиперпластические процессы внутренних половых органов (миома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз) [16, с.25-31; 36, с.90].

Синхронное формирование гиперпластических изменений в матке и молочных железах обусловлено единым патогенетическим континуумом, включающим общие факторы риска, активацию пролиферативной активности клеток, усиление продукции и экспрессии факторов роста, подавление программируемой клеточной гибели, а также индукцию ангиогенеза [18, с.19].

Тесная системная и функциональная взаимосвязь между молочными железами и органами женской репродуктивной системы не вызывает сомнений. Результаты клинических исследований свидетельствуют о наличии прямой зависимости между развитием доброкачественных пролиферативных изменений в различных органах. Показано, что в подавляющем большинстве клинических наблюдений (около 70%) заболевания молочных желёз сочетаются с функциональными и структурными нарушениями эндокринной регуляции и репродуктивной системы [90, с.18; 92, с.137-144].

Сочетанное вовлечение эндометрия и миометрия при одновременном наличии заболеваний молочных желёз, по данным различных авторов, диагностируется у большинства пациенток и достигает 76–97,8%. Вместе с тем интегральная оценка распространённости гиперпластических процессов остаётся дискуссионной, равно как и нерешённым остаётся вопрос о патогенетической последовательности и ведущей роли поражения того или иного гормонально-зависимого органа [48, с.142; 52, с.393-401].

Согласно данным литературы, наиболее клинически манифестные варианты доброкачественных дисплазий молочных

желёз преимущественно выявляются у женщин с миомой матки, аденомиозом и гиперпластическими изменениями эндометрия. Вместе с тем рядом исследователей высказывается позиция, согласно которой поражение молочных желёз может предшествовать развитию патологии матки и рассматриваться как ранний маркер системных нарушений регуляции репродуктивной функции.

В то же время единое мнение о функциональной и патогенетической взаимосвязи матки и молочных желёз разделяют не все исследователи, а число публикаций, посвящённых анализу сочетанной патологии данных органов, остаётся ограниченным [7, с.18–24; 113, с.266].

Согласно данным клинической статистики последних лет, отмечается стабильный рост заболеваемости раком эндометрия. Максимальные показатели выявляемости регистрируются в возрастной группе 65–69 лет и достигают 68,7 случая на 100 000 женского населения. Вместе с тем существенная часть случаев приходится на женщин репродуктивного возраста (20–25%), при этом около 5% пациенток составляют лица моложе 40 лет [52, с.393–401; 89, с.61–65].

В онкологической практике реальное уменьшение показателей смертности возможно только при комплексном подходе, включающем меры первичной и вторичной профилактики, своевременное выявление заболевания и проведение рационального лечения. Даже при высоком уровне развития современных терапевтических технологий их эффективность существенно ограничена на поздних стадиях опухолевого процесса, что не позволяет добиться стойкого излечения и, как следствие, существенно повлиять на уровень летальности [62, с.424; 82, с.223].

При опухолевых процессах репродуктивной системы нередко встречаются случаи первично множественных злокачественных новообразований, которые могут развиваться одновременно или с определённой временной задержкой. Наиболее часто фиксируется сочетание рака молочной железы с опухолями эндометрия или яичников. Такая закономерность возникновения злокачественных процессов в различных органах позволила выдвинуть гипотезу о единой гормональной зависимости этих опухолей, что указывает на возможность общего патогенетического механизма для их развития [10, с.79–84; 79, с.14].

Несмотря на достижения современной онкологии, радикальное лечение запущенных опухолей не всегда обеспечивает полное выздоровление. В связи с этим ключевую роль приобретает профилактика, своевременная диагностика и адекватная терапия гиперпластических изменений репродуктивных органов, что способствует снижению заболеваемости и смертности от рака молочных желёз и половых органов [21, с.287-291; 51, с.252].

Мультифакториальность сочетанных гиперпластических процессов матки и молочных желёз

Проведенные за последние годы исследования указывают на общность патогенеза патологии молочных желёз и дисгормональных заболеваний органов гениталий. По данным авторов развитие миомы матки и мастопатии происходит одновременно и вероятность сочетания этих процессов равна 76-87% [14, с.127-137].

Работы последних лет посвящены оценке роли многочисленных экзо - и эндогенных факторов в этиопатогенезе гиперпластических процессов молочных желёз. Заболевания щитовидной железы и печени являются пусковым механизмом

дисгормонального и обменного дисбаланса [7, с.18-24; 29, с.37-38].

На сегодняшний день большинство исследователей подчеркивают, что ключевым фактором в развитии гиперпластических процессов матки и молочных желёз является как относительная, так и абсолютная гиперэстрогения [6, с.201-207; 87, с.47-52].

Согласно исследованиям Беспалова В. Г. (2015) [13, с.58–70], у более чем 75% женщин с доброкачественными дисплазиями молочных желёз показатели прогестерона, эстрадиола и тиреотропного гормона оставались в пределах нормы, при этом патологические изменения молочных желез развивались несмотря на сохранение обычного овуляторного цикла.

В качестве факторов, способствующих пролиферативным процессам в органах репродуктивной системы, рассматриваются не только системная гиперэстрогения, длительность воздействия гормонов и активность тканевых рецепторов, но и локальное повышение концентрации эстрогенов непосредственно в тканях матки и молочных желёз [16, с.25–31; 19, с.10–18; 126, с.78–79].

Различия в результатах различных исследований могут объясняться тем, что критическим в развитии патологий эндометрия и молочных желез является не столько концентрация гормонов в крови, сколько функциональная активность рецепторов к половым стероидам в целевых тканях [9, с.15-18; 37, с.23-31].

По мнению ряда исследователей, генетическая теория формирования доброкачественных дисплазий молочных желёз и опухолевых процессов учитывает не только врождённые особенности ткани молочной железы, но и наследственные нарушения гормонального гомеостаза. Нарушения эндокринной регуляции, влияющие на репродуктивную функцию, могут служить

объяснением генетической связи между гинекологической патологией и заболеваниями молочных желёз [3, с.8–13; 58, с.18]. Согласно данным R.A. Walker (2021) [33, с.177–182; 40, с.160–170], до 37% случаев гиперплазий молочных желёз имеют генетическую природу. Генетическая предрасположенность к развитию доброкачественных дисплазий молочных желёз, особенно узловых форм мастопатии, подтверждена исследованиями М.В. Паньшиной и коллег (2018) [89, с.61–65].

Особое внимание в литературе уделяется наследственной предрасположенности как одному из ключевых факторов в развитии гиперплазии миометрия и/или эндометрия [17, с.689-710].

С генетической точки зрения рассматривается способность эндометриальных клеток к имплантации при снижении иммунной толерантности организма [27, с.54-60].

Современные представления о гиперпластических процессах в органах женской репродуктивной системы основаны на концепции их мультифакториальной природы, при которой в развитии каждого конкретного заболевания участвуют эндокринные, иммунологические, гормональные, экологические и генетические факторы, причём их относительная значимость может различаться [3, с.8-13; 38, с.24].

С учетом общих этиологических механизмов развития доброкачественных дисплазий молочных желез и злокачественных опухолей можно предположить, что неблагоприятные экологические условия оказывают сходное отрицательное воздействие на возникновение мастопатий. Одновременно данные ряда исследований подтверждают, что экологические факторы также влияют на формирование гиперпластических изменений эндометрия и миометрия.

Так, установлено, что загрязнение окружающей среды побочными продуктами промышленного производства может способствовать развитию эндометриоза. По мнению А.Н. Стрижакова и А.И. Давыдова (2014) [105, с.5-14], при воздействии неблагоприятной экологической среды ключевым инициатором эндометриоза становится снижение иммунной реактивности организма, в то время как другие авторы [88, с.28-32] не исключают возможность злокачественной трансформации эндометриоза под влиянием экотоксикантов.

Разнообразные внешние воздействия, способные нарушать гематофолликулярный барьер, способствуют развитию локальной гиперэстрогении и постепенному увеличению функциональной массы гормонозависимых тканей матки [11, с.22-25]. Неблагоприятное антропогенное воздействие на репродуктивные органы, включая матку и молочные железы, оказывает системное влияние на их функционирование [7, с.18-24; 29, с.37-38]. Несмотря на накопленные данные о связи состояния репродуктивной системы с экологической средой, информация о роли экополлютантов как инициаторов гиперпластических процессов матки и молочных желез остается ограниченной и фрагментарной [32, с.11-24; 53, с.57-61].

Особое внимание уделяется значительному и нарастающему фактору антропогенного загрязнения окружающей среды – диоксинам. Эти химические соединения образуются при производстве гербицидов, нефтепереработке, металлургических операциях, выделяются при сжигании хлорсодержащих веществ, при лесных пожарах и присутствуют в выхлопных газах автомобилей. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), включая бензапирен, поступают в организм человека не только через атмосферный воздух, но могут накапливаться в пищевых продуктах

или образовываться в процессе термической обработки пищи. Табачный дым содержит около 3,9 тысячи химических соединений, среди которых – канцерогенные ПАУ [16, с.25-31; 91, с.39].

Документально подтвердить прямую тератогенную активность этих веществ достаточно трудно, однако жители промышленных районов, как правило, демонстрируют более низкие показатели репродуктивной функции по сравнению с населением экологически чистых регионов [91, с.39].

Особый интерес представляют исследования, в которых ксенобиотики рассматриваются как эндокринные «дестабилизаторы», обладающие способностью имитировать действие гормонов, включая эстрогенные и антиандрогенные эффекты [69, с.71-79].

Многие из этих веществ характеризуются высокой стабильностью в окружающей среде, жирорастворимостью, устойчивостью к метаболизму и способностью накапливаться в жировой ткани молочных желёз [15, с.72-81; 26, с.72-83].

Согласно данным ряда авторов, репротоксическое действие ксенобиотиков реализуется через конкурентное связывание с рецепторами половых стероидов, которые могут взаимодействовать как с эндогенными гормонами, так и с молекулами, имитирующими их биологическую активность [123, с.102-104]. Кроме того, структурное сходство ксенобиотиков с эстрогенами позволяет им влиять на активность ростовых факторов и ферментов, включая цитохромы 1A1 и 1B1 в эпителии молочных желёз, а также стимулировать образование катехолэстрогенов [39, с.23-26; 43, с.472-476].

В условиях антропогенного загрязнения окружающей среды актуальной становится задача выявления молекулярных

предикторов гиперпластических процессов органов репродуктивной системы, включая генетические полиморфизмы ферментов детоксикации чужеродных веществ, определяющие высокую чувствительность репродуктивных органов к экополлютантам. Согласно данным ряда исследований [60, с.18-26], репротоксическое воздействие ксенобиотиков проявляется через активацию патологической клеточной пролиферации в тканях репродуктивной системы, что происходит за счёт конкурентного взаимодействия этих веществ с рецепторами половых стероидов. Дополнительно подчёркивается значительная роль оксидативного стресса в патогенезе гиперпластических процессов, который формируется вследствие нарушения баланса между антиоксидантной защитой и монооксигеназной активностью организма под влиянием ксенобиотиков [17, с.684-710; 61, с.811-820].

Несмотря на наличие данных о генетической предрасположенности к гиперпластическим изменениям женских репродуктивных органов, информация о влиянии генов детоксикации и генов, регулирующих межклеточные взаимодействия, остаётся ограниченной и противоречивой. Это не позволяет полностью понять механизмы формирования патологии. Вместе с тем, выявление генетических предикторов доброкачественных дисплазий молочных желёз и гиперпластических процессов матки открывает перспективы их применения для ранней и даже доклинической диагностики, а также для разработки обоснованных методов профилактики и терапии пролиферативных нарушений органов репродуктивной системы у женщин в период перименопаузы [61, с.811-820].

Гиперэстрогенное состояние способно изменять активность генов, нарушая регуляцию внутриклеточных сигналов и способствуя формированию гиперпластических процессов эндо- и миометрия.

Действие эстрогенов реализуется через рецепторы ER- α и ER- β , экспрессия которых определяется различными генетическими механизмами, что подтверждается их расположением на определённых хромосомах [54, с.512]. Современные исследования показывают, что метаболиты эстрогенов связаны с повышенным риском развития опухолевых процессов в тканях, чувствительных к гормону [55, с.25-31]. Кроме того, патогенез гиперпластических изменений матки включает комплекс факторов, таких как усиление активности ростовых факторов с митогенными и ангиогенными эффектами, влияние цитокинов, COX-2 и простагландинов, а также дисбаланс между клеточной пролиферацией и апоптозом [54, с.512].

К известным факторам риска развития гиперпластических процессов матки в перименопаузе и рака эндометрия относят избыточную массу тела и ожирение. Их влияние, по всей видимости, связано с повышенным синтезом эстрогенов в жировой ткани и увеличением их биологической активности, включая снижение уровня тестостерон-эстроген-связывающего глобулина (ТЭСГ) [73, с.124-133].

При индексе массы тела (ИМТ) 30–39 кг/м² риск возникновения гиперплазии эндометрия увеличивается в 3,7 раза, а рака эндометрия – в 4,6 раза; при ИМТ \geq 40 кг/м² – соответственно в 13 и 23 раза [11, с.22-25]. Исследования показывают, что даже умеренное повышение индекса массы тела до 25–30 кг/м² связано с увеличением риска рака эндометрия. При этом заболеваемость выше среди женщин старшего возраста по сравнению с молодыми пациентками.

Связь между сахарным диабетом и развитием рака известна более ста лет. Согласно данным современных мета-анализов, сахарный диабет 2 типа способен примерно в два раза повышать

риск возникновения гиперпластических процессов матки и рака эндометрия [1, с.64-78; 12, с.144-154].

Считается, что ключевую роль в повышении риска гиперплазии эндометрия играет инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которые влияют на ткани как непосредственно, так и через увеличение уровня инсулиноподобного фактора роста, стимулирующего клеточную пролиферацию [11, с.22-25]. Эти нарушения, вместе с хронической ановуляцией, рассматриваются как главные патофизиологические механизмы формирования гиперплазии эндометрия при синдроме поликистозных яичников. Согласно данным исследований, наличие этих факторов повышает риск развития гиперплазии эндометрия в 3–5 раз [66, с.12-127]. К независимым факторам риска гиперпластических процессов матки и рака эндометрия также относятся отсутствие родов и бесплодие в анамнезе [11, с.22-25].

Наследственные генетические варианты человека играют значимую роль в формировании предрасположенности к возникновению, прогрессированию или стабилизации различных заболеваний, при этом каждая патология связана с определённой генной сетью. Генетическая сеть, отвечающая за пролиферативные процессы в органах репродуктивной системы, отличается высокой сложностью и включает, в частности, гены, обеспечивающие детоксикацию, а также гены, регулирующие межклеточные взаимодействия. Изучение полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков, на которые воздействуют факторы окружающей среды, имеет значимость для понимания патогенеза гиперпластических заболеваний матки и молочных желёз, поскольку нормальное функционирование репродуктивной системы напрямую зависит от экологических условий [63, с.29-42; 76, с.185-196].

Ежегодно наблюдается устойчивый рост заболеваемости раком молочных желёз, превышающий 3% в год. Диффузные гиперпластические процессы служат фоном для развития рака молочных желёз, тогда как при локализованных формах риск злокачественной трансформации увеличивается в 25–30 раз [56, с.50-52; 64, с.24].

В общей популяции доброкачественные заболевания молочных желёз встречаются у 30–70% женщин. При наличии сопутствующих гинекологических нарушений частота этих патологий увеличивается и достигает 76–97,8%. При этом около 85% пациенток с доброкачественными дисплазиями молочных желёз имеют сопутствующие заболевания репродуктивной системы [24, с.3; 77, с.111-117].

Исходя из концепции о единстве патогенетических механизмов развития гормонально-зависимых гиперпластических процессов женских половых органов и молочных желёз, актуальной остаётся задача совершенствования методов диагностики и комплексного лечения этих заболеваний [8, с.6-9; 44, с.42-50]. Для более глубокой оценки гиперпластических изменений проводились цитогенетический, гистохимический и морфометрический анализы, исследовался рецепторный профиль тканей, а также изучались показатели клеточной пролиферации и апоптоза. Тем не менее, до настоящего времени не выявлен надёжный и доступный для практического применения показатель, позволяющий прогнозировать рецидивы и малигнизацию [48, с.142].

Современные возможности диагностики патологии молочных желез

В структуре онкологических заболеваний у женщин во всем мире рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущую позицию, составляя примерно 26% всех зарегистрированных злокачественных

опухолей в развитых странах [18, с.19]. Ежегодно выявляется свыше 1 миллиона новых случаев РМЖ, при этом число летальных исходов превышает 400 тысяч женщин. По оценкам, заболеваемость РМЖ в Европе достигает 109,9 случаев на 100 тыс. женщин, а смертность – 38,4 на 100 тыс., при этом показатели существенно различаются в разных регионах [25, с.51-56].

В связи с этим возрастает значимость применения современных визуализирующих технологий, которые позволяют уточнять и дополнять данные, получаемые стандартными методами лучевой диагностики. Уже сформирован базовый диагностический алгоритм обследования пациенток, включающий клинический осмотр, рентгеновскую маммографию и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желёз [18, с.19]. Тем не менее, этих методов нередко оказывается недостаточно для полной оценки состояния пациентки. Особенно это касается случаев с непальпируемыми образованиями, а также при сложностях интерпретации результатов визуализации на фоне структурных изменений и высокой плотности тканей молочных желёз [9, с.15-18; 52, с.393-401].

Клиническое обследование характеризуется относительно низкой чувствительностью – не более 45–50% – и не всегда позволяет исключить наличие злокачественного процесса, особенно при непальпируемых образованиях. Рентгенологически в таких случаях выявляются признаки в виде объёмного образования, асимметрии плотности ткани или микрокальцинатов [9, с.15-18].

При этом часто наблюдаются расхождения между визуальными признаками и морфологической картиной заболевания. Аналогичные ограничения характерны и для ультразвукового исследования: патологические изменения обычно определяются как объёмное

образование с плотностью выше фоновой ткани молочной железы, низкой эхогенностью и признаками инфильтративного роста [52, с.393-401].

Частично уточнить диагноз при стандартном УЗИ позволяет доплерография. На ранних стадиях злокачественных поражений наблюдается ускоренный кровоток и атипичная форма доплеровских кривых, что обусловлено формированием артериовенозных шунтов в ткани.

Одним из современных методов, повышающих информативность ультразвукового исследования молочных желёз, является эластография, позволяющая оценивать жёсткость тканей. Выделяют два основных её вида: компрессионную эластографию (как в статическом режиме, так и в реальном времени) и эластографию сдвиговой волны. Поскольку злокачественные опухоли обладают повышенной плотностью и сопротивляемостью тканей, этот метод иногда называют «эхопальпацией» [25, с.51-56].

Наибольшее применение в клинической практике получила компрессионная эластография, которая даёт возможность оценивать качественные характеристики упругости тканей. В исследованиях, проведённых с её использованием, показатели диагностики составили: средняя точность – 87,9–88,3 %, чувствительность – 75 %, специфичность – 80,7 % при визуальной верификации рака молочной железы. Оценка жёсткости тканей при компрессионной эластографии, как правило, носит качественный характер.

Эластография сдвиговой волны отличается от компрессионной тем, что позволяет проводить не только качественную, но и количественную оценку изменений тканей, что повышает точность дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями.

Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, этот метод характеризуется высокой диагностической информативностью. Так, при количественной оценке жесткости тканей установлено: средняя жёсткость (E_{mean}) выше 55 кПа соответствует раку молочной железы с чувствительностью 97,7 % и специфичностью 85,9 %; максимальная жёсткость (E_{max}) выше 85,7 кПа – чувствительность 97,7 %, специфичность 87,5 %; отношение SWE-ratio выше 3,5 позволяет выявлять рак молочной железы с чувствительностью 100 % и специфичностью 82,8 % [50, с.483].

Эластография позволяет проводить дифференциальную диагностику как доброкачественных, так и злокачественных изменений не только в самой ткани молочной железы, но и в областях регионарного лимфооттока, что даёт возможность оценивать степень локорегионального распространения опухолевого процесса. Применение этого метода особенно эффективно при непальпируемых образованиях, выявляя патологические изменения, которые остаются незамеченными при стандартном ультразвуковом исследовании в В-режиме.

Ультразвуковая эластография молочной железы рассматривается как инструмент, повышающий точность дифференциации мелких кист с плотным содержимым и небольших фибroadеном. По данным исследований, её использование в ряде случаев позволяет уточнять интерпретацию рентгеносонографических данных, что может приводить к пересмотру категории образования (например, с BIRADS 4 на BIRADS 3). Такой подход способствует оптимизации ведения пациенток и сокращению числа необоснованных биопсий [50, с.483].

При оценке роли различных видов эластографии в современном ультразвуковом обследовании С. Weismann и соавторы

подчёркивают, что этот метод не должен рассматриваться как самостоятельный, а скорее как эффективное дополнение к стандартному УЗИ [50, с.483].

Таким образом, диагностические возможности постоянно расширяются, и внедрение высокоинформативных технологий в повседневную практику позволяет врачам достигать более точной оценки состояния молочных желёз и улучшать исходы лечения всё большего числа пациенток [15, с.72-81].

Генетические факторы, определяющие предрасположенность к гиперпластическим процессам эндометрия и молочных желёз

Следующий важный аспект для анализа – генетическая роль в развитии пролиферативных процессов молочных желёз и матки [39, с.29-26].

Существует множество цитогенетических и эпидемиологических данных, свидетельствующих о наследственной предрасположенности к развитию миомы матки. Вместе с тем молекулярно-генетические механизмы влияния изменённого гормонального фона на активность соответствующих ферментных систем в тканях матки остаются недостаточно изученными [39, с.29-26].

Доказательством наследственной предрасположенности к сочетанной патологии матки и молочных желёз служат генетические исследования, выявляющие повышенную локальную экспрессию различных факторов роста и цитокинов. Патогенетическая связь между заболеваниями миометрия, эндометрия и молочных желёз проявляется не только на уровне эндокринной и метаболической регуляции, но и на генетическом уровне. Согласно данным Г.М. Савельевой, ключевую роль в реализации этих взаимосвязей играют стероидные рецепторы.

В настоящее время большинство научных работ сосредоточено

на оценке генетической предрасположенности к злокачественным опухолям, тогда как сведения о генетических механизмах доброкачественных пролиферативных процессов репродуктивной системы остаются недостаточными. Это подчёркивает необходимость углублённых исследований, направленных на выявление молекулярно-генетических маркеров гиперплазии и разработку комплексных подходов к прогнозированию её возникновения и вероятности рецидивов.

Повышенный уровень эстрогенов способен модулировать экспрессию генов, нарушая сигнальные пути клеток и стимулируя формирование гиперпластических изменений эндометрия. Экспрессия этих генов контролируется различными локусами, о чём свидетельствует их хромосомная локализация [39, с.23-26]. Современные исследования также выявили зависимость между активностью метаболитов эстрогенов и развитием опухолевых процессов в тканях, чувствительных к эстрогенам [22, с.75-79].

Известно, что при тканевой реконструкции ключевую роль играют тканеспецифические факторы роста. В частности, сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) имеет важное значение для ангиогенеза и регенерации эндометрия.

Эндометрий является одной из немногих тканей организма, которая циклически проходит через процессы апоптоза, пролиферации и дифференцировки, существенно завися от уровней эстрадиола (E2) и прогестерона [67, с.16-22]. Согласно литературным данным, апоптоз преимущественно проявляется в позднюю секреторную фазу и во время менструации, тогда как в фазу пролиферации и на ранних стадиях секреторной фазы он практически не наблюдается [39, с.23-26]. Регуляция апоптоза осуществляется под влиянием соответствующих индукторов и

ингибиторов [67, с.16-22].

Помимо анализа рецепторного профиля эндометрия при гиперпластических процессах, современная наука уделяет большое внимание молекулярно-генетическим механизмам, участвующим в формировании гиперплазии слизистой оболочки матки. Установлено, что генетические изменения, включая мутации в таких генах, как BRAF, PTEN, TP53 и других, регулирующих клеточный метаболизм, способствуют развитию и прогрессированию гиперпластических процессов [33, с.177-182]. Кроме того, важную роль в тканевой реконструкции играют специфические факторы роста; в частности, сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) обеспечивает ангиогенез и регенерацию эндометрия [66, с.120-127].

Современный подход к диагностике, выбору тактики лечения и прогнозированию исходов заболевания должен опираться на глубокое понимание молекулярных и генетических механизмов этиологии и патогенеза злокачественных процессов. В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении генетических факторов, влияющих на различные этапы канцерогенеза предстательной железы. Известно, что снижение экспрессии определённых супрессоров опухолевой инвазии и метастазирования связано с неблагоприятным клиническим прогнозом и чаще наблюдается при низкодифференцированном раке. Среди других молекул, участвующих в клеточной адгезии, особый интерес представляют интегрины [69, с.71-79].

Интегрины представляют собой трансмембранные гликопротеины на поверхности клеток, выполняющие функцию рецепторов. Они также участвуют в передаче внутриклеточных сигналов, через которые внеклеточный матрикс влияет на экспрессию генов, клеточную миграцию, пролиферацию,

дифференцировку, апоптоз и другие клеточные процессы. В настоящее время доказана ключевая роль интегринов в развитии ряда злокачественных опухолей человека, прежде всего различных форм меланомы и некоторых других злокачественных новообразований кожи [41, с.46-57; 48, с.142]. Исследования Braun M.M. показали, что экспрессия интегринов связана с процессом метастазирования рака предстательной железы у мышей.

Ксенобиотики – это химические соединения, не свойственные живым организмам и не участвующие в естественных биохимических циклах. Их метаболизм проходит три стадии: I стадия – биохимическая активация, II стадия – детоксикация, III стадия – выведение из организма. Без этих механизмов такие вещества накапливались бы до токсических концентраций, нарушая нормальное функционирование организма [54, с.512].

У каждого человека индивидуально устроены гены, отвечающие за синтез ферментов системы биотрансформации, что определяет персональную реакцию на повреждающее действие ксенобиотиков. Основой этих различий является полиморфизм соответствующих генов, представляющий значительный интерес для научных исследований [54, с.512].

Гены, ответственные за биотрансформацию ксенобиотиков, оказывают существенное влияние на канцерогенез, поскольку мутационные варианты способны снижать или полностью блокировать синтез соответствующих белков. При уменьшении активности ферментов I фазы метаболизма ксенобиотиков теряется способность белка p53 останавливать клеточный цикл для репарации ДНК, что повышает риск повреждений клеток и инициирует канцерогенез [58, с.18]. Среди ферментов I фазы особое значение имеет CYP1A1 из суперсемейства цитохрома P-450,

участвующий в формировании 2-гидроксиэстрогенов. Эти метаболиты обладают умеренным пролиферативным эффектом и антиоксидантной активностью, защищая клетки от пероксидного окисления липидов и повреждений ДНК [101, с.16-25].

CYP1A1 относится к семейству CYP1 и принимает участие в метаболизме множества ксенобиотиков и эндогенных субстратов. В I фазе детоксикации образуются активные электрофильные метаболиты, которые под действием ферментов II фазы превращаются в водорастворимые и нетоксичные соединения, способные выводиться из организма [101, с.17].

Глутатион-S-трансферазы (GST) представляют собой семейство изоферментов, участвующих в конъюгации электрофильных соединений, включая канцерогены и цитотоксические вещества, с восстановленным глутатионом. Их каталитическая активность и способность связываться с различными молекулами обеспечивают защиту клеток от повреждающего воздействия как ксенобиотиков, так и эндогенных соединений [40, с.160-170; 60, с.18-26].

Глутатион-S-трансферазы катализируют присоединение глутатиона к электрофильным атомам углерода, азота, серы и кислорода, а также участвуют в конъюгации сульфгидрильной группы с ксенобиотическими молекулами [27, с.54-60].

Полиморфизм гена GSTP1, связанный с заменой нуклеотидов в позициях 313 и 314, приводит к образованию четырёх функционально различных вариантов фермента [60, с.18]. Среди них аллель А считается благоприятным, так как снижает клеточную пролиферацию и оказывает защитное действие на процессы апоптоза. Мутантные аллели В и D кодируют менее активные формы фермента с уменьшенной каталитической способностью в 3–4 раза,

тогда как носительство аллеля С не оказывает значимого влияния на пролиферацию и может оказывать протективное воздействие на апоптоз [58, с.18].

Индивидуумы с функционально неполноценными аллелями генов биотрансформации ксенобиотиков могут проявлять повышенную чувствительность к повреждающим воздействиям. В этой связи представляется целесообразным оценивать полиморфизм генов ферментов I и II фазы детоксикации ксенобиотиков как потенциальные маркеры гиперпластических заболеваний эндометрия и молочных желез [104, с.40-44].

Перспективность данных исследований определяется отсутствием достаточных сведений о роли гидроксиметаболитов эстрогенов в развитии пролиферативных заболеваний эндометрия и молочных желёз, а также неоднозначностью влияния экзогенных факторов [27, с.54-60].

Предполагается, что метаболизм эстрогенов может происходить непосредственно в эндометрии под действием ферментов CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1, с последующим превращением их в катехолэстрогены. Инициация гормонозависимых опухолевых процессов может быть обусловлена реакцией катехолэстроген-орто-хинонов с ДНК, что ведёт к образованию беспуриновых, нерепарируемых участков и формированию специфических аддуктов, способствующих мутациям в генах-мишенях [38, с.24].

При анализе полиморфизма гена CYP1A1 существенных различий в распределении аллелей и генотипов между женщинами с гиперплазией эндометрия (ГПЭ) и здоровыми участницами контрольной группы не выявлено. Наблюдается лишь незначительное увеличение частоты мутантного аллеля С у пациенток с ГПЭ (14,8 %) по сравнению с контрольной группой

(12,2 %), однако эти различия статистически не значимы ($p = 0,471$) [55, с.483].

Полиморфизм гена CYP1A1 не демонстрирует прямой связи с риском возникновения рака эндометрия. Вместе с тем, у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) носительство генотипа CC связано с более неблагоприятным прогнозом, включая повышенную вероятность метастазирования в регионарные лимфатические узлы [111, с.122]. В то же время женщины с генотипами AA и TT чаще развивают опухоли с низкой степенью злокачественности [3, с.8-13]. Дополнительные исследования показывают значимую корреляцию между присутствием мутантных аллелей CYP1A1 и повышенным риском злокачественных новообразований органов репродуктивной системы [119, с.40-51].

В отношении GSTP1 установлено, что генотип GG связан с повышенной вероятностью возникновения рака молочной железы в китайской популяции, с коэффициентом относительного риска OR = 1,297 [127, с.38].

Учитывая, что ключевыми молекулярно-клеточными механизмами, лежащими в основе пролиферативных заболеваний женских половых органов, являются оксидативный стресс, гормональная дисрегуляция, а также нарушение метаболизма эстрогенов под влиянием дефектов межклеточных взаимодействий и неблагоприятных факторов внешней среды, важной представляется идентификация генов, предрасполагающих к развитию подобных патологий.

Выявление общих генетических детерминант оправдано не только мультифакторным характером гиперпластических процессов женской репродуктивной системы, но и тем, что пациентки с одновременным поражением молочных желез и репродуктивных

органов фактически образуют единую группу с общим пролиферативным феноменом [60, с.18-26].

Патогенетическое обоснование гормональной и негормональной терапии гиперпластических процессов матки и молочных желёз

Исследование молекулярных основ гиперпластических процессов и разработка стратегий их фармакологической коррекции остаются приоритетными направлениями современной молекулярной медицины. Особый интерес представляют фитонутриенты – биоактивные соединения растительного происхождения, способные регулировать гормонозависимую пролиферацию, подавлять активность сигнальных каскадов, инициируемых факторами роста, поддерживать антиоксидантные системы клетки и нормализовать метаболизм эстрогенов через цитохромные оксигеназы [20, с.269; 75, с.38]. Наиболее изученными из них являются катехины зеленого чая, в частности Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), а также Indole-3-carbinol, содержащийся в крестоцветных овощах [84, с.36-45], которые легли в основу создания препаратов Эпигаллат (EGCG) и Индинол.

Механизмы антипролиферативного и противоопухолевого действия EGCG активно изучаются в современных исследованиях. Предполагается, что его эффект во многом обусловлен подавлением воспалительных процессов, характерных для патологий с выраженной пролиферацией [66, с.120-127]. Дополнительно EGCG оказывает ингибирующее действие на матриксные металлопротеиназы, которые активируются провоспалительными цитокинами, такими как IL-1 и TNF- α , участвуют в разрушении внеклеточного матрикса и способствуют миграции эндотелиальных клеток.

В последние годы активно изучаются подходы к контролю клеточного цикла, поскольку нарушение нормального деления

клеток является характерной чертой пролиферативно активной опухолевой ткани. Ключевую роль в регуляции деления играют циклины и циклинзависимые киназы (CDK), обладающие антиапоптотическим эффектом и часто гиперэкспрессирующиеся в опухолевых клетках. Согласно данным исследований, EGCG способен ингибировать активность CDK2 и CDK4, одновременно усиливая экспрессию определённых ингибиторов циклинзависимых киназ. Такой эффект способствует регуляции клеточного цикла и активирует процессы апоптоза [85, с.843-854].

В настоящее время, несмотря на прогресс в области терапевтических и хирургических методов, проблема лечения гиперпластических изменений матки и молочных желез остаётся актуальной. Многообразие патогенетических механизмов и отсутствие единого мнения по ряду ключевых звеньев заболевания осложняют выбор оптимальной и обоснованной с точки зрения патогенеза гормональной терапии.

Кроме того, до сих пор недостаточно изучены причины неэффективности гормонального лечения у отдельных пациенток и факторы, способствующие рецидивам. Традиционная системная гормональная терапия в ряде случаев сопровождается побочными эффектами, что ограничивает её клиническое применение. Это подчёркивает необходимость создания препаратов, воздействующих на конкретные молекулярные звенья патогенеза гиперпластических процессов, при минимальном системном влиянии и избирательной активности в отношении клеток с повышенной пролиферацией. В данном контексте использование соединений на основе эпигаллокатехин-3-галлата и индол-3-карбинола для лечения гиперплазии эндометрия и молочных желез представляется обоснованным с точки зрения патогенетической

направленности терапии.

После исключения злокачественных новообразований женщины с доброкачественными образованиями молочных желез продолжают наблюдаться у акушера-гинеколога, который обеспечивает комплексное ведение пациенток с учётом сопутствующей гинекологической патологии [85, с.843-854]. Стандартизированного протокола лечения мастопатии на сегодняшний день не разработано, поэтому терапевтическая тактика подбирается индивидуально. Современные подходы к лечению различных форм фиброзно-кистозной болезни включают коррекцию питания, психотерапевтическую поддержку, применение гормональных и негормональных препаратов, а также комплексное использование витаминов, минералов, гепатопротекторов, мочегонных и ферментных средств, иммуномодуляторов, адаптогенов, нестероидных противовоспалительных и фитотерапевтических препаратов.

Препараты, применяемые для лечения мастопатии.

1. Терапия препаратами натурального прогестерона.

Большинство случаев масталгии и мастопатии связано с дефицитом прогестерона, поэтому логичным является использование препаратов этого гормона с патогенетической целью.

Прожестожель представляет собой гель, включающий натуральный прогестерон в концентрации 1 г на 100 г препарата, и предназначен для местного нанесения на область молочных желез с целью перкутанного всасывания.

При нанесении прогестерон практически не всасывается в системный кровоток, а его действие реализуется локально за счёт стимуляции двух ферментов:

- 17β-гидроксистероиддегидрогеназа (17β-HSD) – катализирует преобразование активного эстрадиола в менее активный эстрон, снижая его биологическую активность.

- Эстронсульфотрансфераза (EST) – фермент, обеспечивающий связывание эстрона с сульфатной группой, что приводит к образованию неактивного метаболита эстронсульфата.

Антипролиферативный эффект гестагена на ткань молочных желёз наблюдается только при назначении препарата с первой фазы менструального цикла либо при непрерывном применении. Рекомендованная дозировка – 2,5 г геля на каждую молочную железу 2 раза в сутки ежедневно в течение 3–6 месяцев [44, с.42-50; 84, с.36-45].

2. Растительная и гомеопатическая терапия открывает широкие возможности для поддержки физиологического потенциала женского организма и демонстрирует эффективность при доброкачественной дисплазии молочных желёз (ДДМЖ). Эти препараты характеризуются минимальной токсичностью и практически отсутствием серьёзных противопоказаний, оказывая комплексное действие на различные системы организма, что особенно важно при сочетании нескольких патологий.

При фиброзно-кистозной мастопатии (ФКБ) одним из широко применяемых средств является **Мастодинон** – растительный комбинированный препарат, включающий стандартизированные экстракты прутняка (BNO 1095), цикламена, чилибухи, ириса и тигровой лилии. Основным активным компонентом, экстракт прутняка, обладает клинически подтверждённой эффективностью и безопасностью, что было доказано в европейских исследованиях, проведённых по стандартам GCP.

Механизм действия Мастодинона связан с нормализацией

повышенного уровня пролактина (ПРЛ) через допаминергическую активацию. Это приводит к снижению пролиферативной активности ткани молочных желёз, уменьшению соединительнотканного компонента и улучшению состояния при ФКБ, что подтверждает его патогенетическую обоснованность в терапии доброкачественных дисплазий.

1. Применение Мастодинона способствует коррекции гормональных нарушений за счёт модулирующего воздействия на гипоталамо-гипофизарные механизмы регуляции, в том числе при скрытых формах гиперпролактинемии. Данный эффект позволяет рассматривать использование препарата при доброкачественных диффузных заболеваниях молочных желёз и гиперпролактинемических состояниях не только как лечебную, но и как профилактическую меру в отношении развития рака молочной железы.

2. Витаминная терапия при фиброзно-кистозной болезни направлена на оптимизацию обменных процессов и гормонального равновесия, снижение выраженности оксидативного стресса, стабилизацию функций центральной и периферической нервной системы, а также повышение адаптационных возможностей иммунной защиты. В лечении диффузных форм мастопатии обосновано применение комбинированных антиоксидантных комплексов, включающих жирорастворимые и водорастворимые витамины А, Е и С. Назначение антиоксидантов осуществляется курсовым методом в течение 10 дней с использованием ретинола в дозе 100 000 МЕ, токоферола – 300 мг и аскорбиновой кислоты – 2,0 г однократно после приёма пищи.

3. При наличии локальных расстройств микроциркуляции, в частности нарушений венозного оттока, обоснованным считается

назначение лекарственных средств, содержащих витамин Р. К таким препаратам относится комбинированное средство аскорбиновая кислота + рутозид (Аскорутин), способствующее укреплению сосудистой стенки и улучшению венозного кровообращения.

4. Для коррекции гиперпролактинемии применяются препараты, направленные на снижение уровня пролактина. К синтетическим средствам данной группы относятся агонисты дофаминовых рецепторов: бромокриптин (Парлодел), назначаемый в дозе $\frac{1}{2}$ –1 таблетки в сутки, а также каберголин (Достинекс), который принимают, как правило, по 1 таблетке один раз в неделю. Использование данных препаратов рекомендуется пациенткам с лабораторно подтверждённым повышением уровня пролактина. Следует учитывать, что применение агонистов дофамина ограничено при наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, а также нервно-психических расстройств.

5. При гипофункции щитовидной железы, сопровождающейся клиническими проявлениями в виде общей слабости, повышенной утомляемости, нарушений сна, ощущения зябкости, сухости и бледности кожных покровов, проводится заместительная гормональная терапия. В таких случаях назначают тиреоидин в дозе 25–50 мг 1–2 раза в сутки либо левотироксин натрия (L-тироксин) в суточной дозе 50–100 мкг. Лечение проводится под контролем эндокринолога, как правило, в течение одного месяца.

Гормональные препараты применяются при аномальных маточных кровотечениях, гиперплазии эндометрия, аденомиозе и миоме матки как в виде самостоятельного метода лечения, так и в сочетании с гистероскопическими вмешательствами. Основные варианты и схемы гормональной терапии достаточно подробно описаны в специализированных источниках [35, с.12–13]. Вместе с

тем, перименопаузальный период характеризуется рядом клинических и патофизиологических особенностей, которые требуют отдельного подхода к назначению гормональных средств.

Гормональное лечение в перименопаузе ориентировано на использование препаратов, способных снижать продукцию эстрогенов и подавлять пролиферативную активность эндометрия. С этой целью применяются прогестагены, антигонадотропные средства и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. Выбор оптимального препарата в данный возрастной период нередко представляет определённые сложности. Кроме того, гормонотерапия у пациенток перименопаузального возраста часто ограничена или противопоказана в связи с высокой распространённостью сопутствующих экстрагенитальных заболеваний нейроэндокринного и метаболического характера [20, с.269].

Прогестагены, которые наиболее часто используются у женщин данной возрастной группы, имеют ряд ограничений к назначению. Их применение противопоказано при наличии в анамнезе тромбэмболических осложнений, выраженной варикозной болезни вен нижних конечностей и геморроидальных вен, а также при заболеваниях печени и желчевыводящих путей, включая гепатит и холецистит [46, с.768; 65, с.26–29].

В литературе отмечено, что при системном использовании прогестагенов возможно развитие стероид-ассоциированных нежелательных реакций, таких как эмоциональная лабильность, головные боли, депрессивные расстройства, прибавка массы тела и кровотечения по типу «отмены». Наличие подобных побочных эффектов нередко снижает приверженность пациенток к проводимой терапии и становится причиной её преждевременного

прекращения [70, с.163].

Так, по данным О.В. Хайт, применение норколута у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и миометрия может сопровождаться нарушениями функции печени с формированием цитолитического синдрома, который клинически проявляется в виде малосимптомного лекарственного гепатита [70, с.163].

Применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона сопровождается формированием выраженного гипоэстрогенного состояния, клинически проявляющегося развитием индуцированной обратимой менопаузы с характерным комплексом вегетативных и соматических симптомов. В отличие от ряда альтернативных гормональных средств, терапия аГнРГ не ассоциирована с возникновением андрогенных эффектов и анаболических нарушений, которые зачастую значительно ухудшают переносимость лечения у пациенток [56, с. 50–52]. В то же время потенциальный риск неблагоприятного воздействия на костную ткань определяет необходимость ограничения продолжительности курса аГнРГ шестью месяцами.

Сравнительная оценка профиля безопасности различных гормональных препаратов показала, что у пациенток, получавших бусерелин, снижение качества жизни, обусловленное нежелательными явлениями, носило умеренный характер и было менее выраженным по сравнению с аналогичными показателями при применении других гормональных схем лечения [56, с. 50–52].

Несмотря на удовлетворительную переносимость, значительная распространённость побочных реакций гормональной терапии обуславливает высокую частоту преждевременного прекращения лечения. Согласно данным отдельных исследований, спустя шесть месяцев терапию

прекращали 53% пациенток, тогда как по результатам других авторов отказ от лечения в течение первого года наблюдения отмечался у 43% женщин. При этом большинство опрошенных (60%) выражали готовность отдать предпочтение медикаментозной терапии при условии достижения её клинической эффективности не ниже 80%.

Помимо высокой частоты нежелательных реакций, гормональная терапия нередко характеризуется развитием лекарственной резистентности, а также неполным, нестойким либо кратковременным клиническим эффектом, что в ряде случаев сопровождается последующим рецидивированием патологического процесса [9, с. 15–18; 20, с. 269]. По данным клинических исследований, доля неэффективного гормонального лечения при доброкачественных гиперпластических изменениях эндометрия варьирует в широких пределах и составляет от 57% до 82,4%. При железистой гиперплазии данный показатель колеблется от 2,5% до 37%, тогда как при полипозных формах эндометрия частота отсутствия стойкого терапевтического эффекта достигает 25,9–78% [74, с. 15–20; 121, с. 65–71].

У пациенток с аденомиозом применение гормональных препаратов, как правило, сопровождается уменьшением выраженности болевого синдрома, снижением интенсивности дисменореи и диспареунии, а также приводит к временной регрессии и атрофии эндометриоидных гетеротопий. Данный эффект обусловлен тем, что стромальный компонент эндометриоза не подвергается полноценным циклическим гормональным изменениям [96, с. 5–10]. Однако после прекращения медикаментозного воздействия в большинстве случаев отмечается постепенное восстановление клинической симптоматики.

Одним из современных направлений гормонального лечения, которое рядом авторов рассматривается как эффективная альтернатива оперативным вмешательствам при маточных кровотечениях, является применение внутриматочных систем с гормональным компонентом. Наибольшее распространение получила левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система («Мирена») [2, с. 1014]. Анализ литературных данных свидетельствует о наличии обнадеживающих клинических результатов использования данного метода, особенно у пациенток с сочетанными поражениями эндометрия и миометрия, включая аденомиоз и гиперпластические процессы эндометрия, а также при лечении меноррагий в перименопаузальном периоде [84, с. 36–45; 90, с. 18]. В ряде наблюдений применение левоноргестрел-содержащей ВМС позволяло отказаться от выполнения гистерэктомии приблизительно у 80% пациенток.

По данным Senol T., у женщин с меноррагией, получавших лечение с использованием левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы, клинически значимое уменьшение кровопотери было зафиксировано примерно в половине случаев. Контрацептивный и лечебный эффекты данной технологии обусловлены преимущественно локальным воздействием гормона на органы-мишени, в первую очередь эндометрий и цервикальную слизь, что проявляется выраженным антипролиферативным влиянием на слизистую оболочку матки [2, с. 1014].

Снижение показателей общественного здоровья, высокая стоимость гормональных средств, значительная доля неудовлетворительных результатов медикаментозной терапии, а также частое применение радикальных хирургических вмешательств при маточных кровотечениях на протяжении

длительного времени стимулировали поиск альтернативных и более щадящих подходов к лечению и профилактике данной патологии.

Существенный прогресс в развитии эндоскопических технологий в последние десятилетия расширил терапевтические возможности и позволил рассматривать гистероскопические методы как реальную альтернативу как гормональной терапии, так и выполнению гистерэктомии у пациенток с маточными кровотечениями [31, с. 196]. Ключевым преимуществом гистероскопической хирургии является органосохраняющий характер вмешательства, заключающийся в селективном удалении патологически изменённых участков эндометрия и миометрия при максимальном сохранении интактных структур матки [28, с. 37–38].

Наиболее широко распространённой гистероскопической операцией является резекция и абляция эндометрия, которые выполняются при помощи лазера или электрического тока. В специализированной литературе данной проблеме посвящено большое количество публикаций [31, с.196].

Абляция (резекция) эндометрия рассматривается как метод выбора у пациенток с выраженной соматической отягощённостью, включая сахарный диабет, артериальную гипертензию, ожирение, а также заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, наличие которых существенно ограничивает или исключает возможность проведения гормональной терапии.

Сведения об эффективности эндомиометриальной абляции, представленные в научной литературе, характеризуются значительной вариабельностью. В качестве основных показателей успешности эндохирургического лечения большинство авторов выделяют прекращение ациклических маточных кровотечений,

развитие аменореи, отсутствие патологических изменений маточного эха при динамическом трансвагинальном ультразвуковом исследовании, а также сохранение неизменённой слизистой оболочки полости матки по данным контрольной гистероскопии [30, с. 75–79; 31, с. 196].

Существенное значение при оценке результатов лечения имеет субъективная удовлетворённость пациенток. По данным ряда исследователей, положительную оценку проведённой резекции (аблации) эндометрия дают 79–80% женщин [95, с. 248]. Основной причиной неудовлетворённости, как правило, является несоответствие ожиданий пациенток клиническому результату, в частности отсутствие стойкой аменореи, несмотря на достигнутую нормализацию менструального цикла [4, с. 121].

Применение гистероскопических методик в зарубежной практике позволило значительно сократить количество радикальных хирургических вмешательств при гиперпластических процессах эндометрия и менометроррагии, снижая их частоту на 30–75% [95, с. 248]. Эффективность лечения с использованием электродеструкции эндометрия во многом определяется возможностью визуального контроля за полным удалением изменённой слизистой оболочки.

В настоящее время оперативная гистероскопия рассматривается как предпочтительный метод лечения практически всех форм внутриматочной патологии. Многочисленные исследования показывают, что диагностическое выскабливание эндометрия не обеспечивает полного удаления полипов, особенно если они содержат фиброзный или мышечный компонент. Так, при традиционном кюретировании удаётся полностью удалить лишь около 12% таких полипов [28, с. 30–33].

При сравнительном анализе удаления полипов эндометрия показано, что использование кюретажа под контролем гистероскопии сопровождается рецидивом полипа в 25 % случаев, тогда как при проведении резектоскопической полипэктомии с применением петлевого или шарикового электродов рецидивы не наблюдались [74, с. 15–20].

Особую сложность представляет удаление полипов, расположенных в области устьев маточных труб, где отмечается высокая пролиферативная активность эндометрия и тонкие стенки матки (3–4 мм), что повышает риск перфорации. Среди существующих методов прицельного удаления – механический и электрохирургический – наиболее безопасным и результативным в этой зоне считается механический способ, тогда как обработка устьев труб допускается только шариковым электродом.

На сегодняшний день гистероскопический доступ признан оптимальным подходом для хирургического лечения субмукозных миоматозных узлов [59, с. 45–50].

Лечебный эффект эндохирургического вмешательства при подслизистой миоме матки проявляется в восстановлении нормальной менструальной функции, уменьшении размеров матки, а также в отсутствии признаков миоматозного узла и деформации срединного маточного эхо.

Согласно данным Казарян Л.С. (2012), эффективность операции напрямую зависит от объёма хирургического вмешательства: при субмукозной миоме матки типов 0–1 достигается 100% положительных результатов, тогда как при миоме 2-го типа – 90,6%.

Гистерэктомия считается единственным методом, способным полностью устранить маточные кровотечения за счёт достижения

аменореи. В перименопаузальном периоде наблюдается рост числа подобных операций, выполняемых по причине стойких нарушений менструального цикла и сопутствующих заболеваний эндометрия и миометрия. В США около четверти женщин подвергаются гистерэктомии именно в этот период жизни, и ежегодно выполняется примерно 700 тыс. операций по поводу меноррагии. При этом в значительном числе случаев гистологическое исследование удалённых тканей не выявляет патологических изменений [59, с.45-50].

Высокая вероятность осложнений после гистерэктомии является одной из причин отказа женщин от радикального хирургического вмешательства. Кроме того, операция может вызвать как физические, так и психологические изменения, включая снижение сексуальной функции. Так, по данным исследований в странах Западной Европы, сексуальная активность сохраняется лишь у 50% женщин в возрасте 44 лет и у 30% женщин в возрасте 45–54 лет [44, с.42-50].

У женщин, переживших хирургическую менопаузу, в 80% случаев наблюдается сочетание нескольких соматических заболеваний [29, с.37-38; 73, с.124-133]. Уже в первые 3–7 дней после операции у 44,1% пациенток появляются либо усугубляются имеющиеся вегетососудистые и психоэмоциональные нарушения, а синдром хирургической менопаузы формируется в течение года у 94,7% женщин перименопаузального возраста.

Сравнительный анализ воздействия гистерэктомии и продолжительной медикаментозной терапии на качество жизни женщин с маточными кровотечениями показал, что 53% пациенток, для которых гормональное лечение оказалось неэффективным, выбрали гистерэктомию и отмечали улучшение качества жизни в

течение последующих двух лет [99, с.1048; 125, с.135-136]. Вместе с тем, хирургическое вмешательство сопровождалось более длительным пребыванием в стационаре и увеличением количества дней ограниченной физической активности [16, с.25-31].

По мнению ряда исследователей, гистерэктомия обеспечивает более выраженный терапевтический эффект при меноррагии по сравнению с гистероскопическими вмешательствами, однако она характеризуется большей инвазивностью. По данным мировой литературы, частота осложнений после гистерорезектоскопии колеблется от 0,7 до 12% [91, с.39], тогда как при абдоминальной гистерэктомии этот показатель достигает 16–43% [32, с.11-24]. При этом гистерорезектоскопия демонстрирует преимущества в отношении качества жизни пациенток, включая уровень активности, интенсивность болевых ощущений, социальную интеграцию и физическую работоспособность [4, с.121].

Анализ имеющихся данных подчёркивает важность выявления общих генетических маркёров, что связано не только с мультифакторной природой гиперпластических процессов в органах женской репродуктивной системы, но и с частым сочетанием патологий молочных желёз и репродуктивных органов. Женщин с подобной комбинированной патологией целесообразно рассматривать как единую группу с общим пролиферативным процессом [60, с.18-26].

Современные методики визуализации, включая эластографию, предоставляют возможность дифференцировать как доброкачественные, так и злокачественные изменения не только в ткани молочной железы, но и в зонах регионарного лимфооттока. Применение эластографии при непальпируемых

образованиях позволяет выявлять структурные изменения, которые остаются невидимыми при стандартном ультразвуковом исследовании в В-режиме.

Проблема обоснованной диагностики и эффективного лечения женщин с гиперпластическими процессами матки и молочных желез в период перименопаузы остаётся актуальной и требует дальнейшего изучения. Сложности в выборе оптимального подхода к терапии у конкретной пациентки связаны с высокой неоднородностью патогенеза и морфологических изменений, не до конца изученными механизмами рецидивирования, а также индивидуальной реакцией организма на различные лечебные вмешательства.

В последние годы наблюдается существенный прогресс в изучении факторов, способствующих возникновению гиперпластических процессов в матке и молочных железах, а также механизмов их формирования. Существует убедительная доказательная база эффективности различных фармакологических подходов, однако их терапевтический эффект нередко носит временный характер. Одним из перспективных направлений является углублённое изучение молекулярно-генетических механизмов сочетанной патологии матки и молочных желез, что позволит оптимизировать методы диагностики и разработать обоснованные стратегии лечения и профилактики, направленные на снижение риска малигнизации и поддержание репродуктивного и общего здоровья женщин.

Несвоевременное выявление внутриматочной патологии и доброкачественных заболеваний молочных желез может приводить к выбору недостаточно эффективного лечения, затяжной медикаментозной терапии, чрезмерному числу

инвазивных вмешательств и радикальных операций. В связи с этим возникает необходимость совершенствования алгоритмов обследования и ведения женщин с гиперпластическими процессами матки и молочных желез в перименопаузальном периоде с учётом клинико-морфогенетических данных.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВКЛЮЧЁННЫЕ В МОНОГРАФИЮ

В рамках настоящей работы использовались следующие методы обследования:

- Проведен клинический и статистический анализ результатов 310 исследований;
- Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза и УЗИ молочных желез с применением эластографии в 420 случаях;
- Исследование молочных желез с использованием эластографии проведено в 100 наблюдениях;
- Проведена гистероскопия в 220 случаях;
- Выполнено раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки шейки и тела матки с последующим гистологическим анализом в 220 случаях;
- Проведена рентгеномаммография в 100 случаях;
- Определён аллельный полиморфизм генов ITGB3 и GSTP1 методом молекулярного анализа крови в 162 наблюдениях;
- Выполнена комплексная статистическая обработка полученных данных.

С учетом поставленных целей и задач было обследовано 310 пациенток периода перименопаузы. Из них 220 женщин страдали гиперпластическими процессами эндометрия и/или миометрия и проходили лечение в гинекологическом отделении многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета в период с 2022 по 2024 гг.

Обследуемые пациентки были распределены на три группы:

1. **Основная группа** включала 100 женщин перименопаузального возраста с подтверждённой гиперплазией эндометрия и/или миометрия, у которых одновременно регистрировались доброкачественные дисплазии молочных желез.

2. **Группа сравнения** состояла из 120 женщин того же возрастного периода с гиперплазией эндометрия и/или миометрия, у которых при комплексном обследовании молочные железы не выявляли патологических изменений.

3. **Контрольная группа** включала 90 женщин перименопаузального возраста без клинических признаков гинекологической патологии.

В основной группе из 100 пациенток распределение диагнозов было следующим: миома матки в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия выявлена у 40 женщин; аденомиоз с гиперплазией эндометрия – у 26 пациенток; сочетание миомы и аденомиоза с гиперпластическими изменениями эндометрия – у 9 женщин; гиперпластические процессы эндометрия без поражения миометрия отмечены у 25 пациенток.

В группе сравнения из 120 женщин диагностическая структура была следующей: миома матки с гиперпластическими изменениями эндометрия – у 39 пациенток; аденомиоз с гиперплазией эндометрия – у 34 женщин; комбинация миомы и аденомиоза с гиперпластическими процессами эндометрия – у 10 пациенток; гиперплазия эндометрия без поражения миометрия – у 37 женщин.

Возраст обследованных пациенток колебался от 48 до 52 лет, средний возраст составил $49,7 \pm 1,6$ года.

Критерии включения в исследование: женщины перименопаузального возраста с морфологически подтверждённой

гиперплазией эндометрия, не получавшие системную гормональную терапию в течение предыдущих 3–6 месяцев.

Обязательным условием участия пациенток в исследовании было предоставление информированного согласия.

Критерии исключения включали наличие злокачественных заболеваний любой локализации, ятрогенные маточные кровотечения, а также пациенток с подтверждённым маммографическим диагнозом Bi-RADS 4 и выше.

В рамках исследования фиксировались следующие показатели: паспортные данные, уровень образования, семейное положение, социальный статус, а также факторы профессионального и бытового воздействия и привычки, способные оказывать неблагоприятное влияние на состояние здоровья.

Сбор анамнестической информации включал оценку семейной предрасположенности к гинекологическим, маммологическим и онкологическим заболеваниям; анализ перенесённых и сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических патологий; характеристику менструальной и репродуктивной функции; сведения о ранее выполненных хирургических вмешательствах.

При сборе анамнеза особое внимание уделялось возрасту менархе, срокам формирования регулярного менструального цикла, характеристике менструаций и выявленным нарушениям.

Оценка репродуктивной функции включала сведения о каждой беременности, её исходах, родах, а также наличии факторов, обуславливающих бесплодие. Лактационная функция анализировалась с учётом продолжительности грудного вскармливания. Дополнительно учитывались перенесённые

заболевания молочных желёз, включая серозные и гнойные маститы, а также выполненные хирургические вмешательства.

Экстрагенитальные патологии регистрировались на основании комплекса клинических, лабораторных и функциональных исследований, проведённых по специально разработанной программе. В процессе сбора анамнеза фиксировались жалобы пациенток, история развития текущего заболевания, проведённые диагностические и лечебные мероприятия, характер консервативного лечения и его эффективность.

Параклинические и инструментальные методы обследования

Все участницы исследования подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию, включавшему детальный физикальный осмотр с учётом типа телосложения, особенностей распределения подкожной жировой ткани и характера оволосения. Для уточнения состояния липидного обмена у каждой пациентки рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по методике G. Brey, что позволяло объективно оценить корреляцию между соматотипом и риском развития гиперпластических процессов [11, с.22-25]:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$$
$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$$

Интерпретация полученных значений ИМТ осуществлялась следующим образом: 20–24,9 кг/м² – норма массы тела; 25–29,9 кг/м² – избыточная масса; 30–39,9 кг/м² – ожирение; ≥40 кг/м² – морбидное ожирение.

Рентгенологическое обследование молочных желёз проводилось с использованием аппарата «Mammo Diagnost UC» (Philips, Германия) для всех участниц исследования, причём снимки выполнялись в стандартных прямой и косой проекциях, что

обеспечивало получение высококачественных диагностических изображений и позволило проводить сопоставимый анализ во всех группах пациенток. В отдельных случаях стандартная маммография дополнялась дополнительными методами: прицельной рентгенографией, рентгенографией с увеличением, а также дополнительными проекциями для более точной визуализации изменений [18, с.19]. Для экспонирования снимков использовались вакуумные кассеты Kodak MIN-R2 Cassette, а последующая фотохимическая обработка пленок проводилась в автоматической проявочной машине MP-5 (Германия). Все исследования проводились на базе семейной поликлиники №2 г. Самарканда.

Ультразвуковое исследование органов малого таза выполнялось на 5–7-й день менструального цикла у пациенток с регулярными кровотечениями; при задержке менструации обследование проводилось независимо от фазы цикла. Использовались аппараты Voluson 730 Expert (Япония) с трансабдоминальным датчиком RA 134-8-D и трансвагинальным датчиком RIC 6-12-D, а также Aloka SSD 500 (Япония) с трансвагинальным конвексным датчиком частотой 7–12 МГц. В ходе ультразвукового исследования оценивались анатомические размеры и топография шейки и тела матки, эхоструктура миометрия, характеристики кровотока, наличие включений или образований в миометрии, а также толщина и морфологические особенности эндометрия (М-эхо). Дополнительно проводилась оценка состояния яичников и выявление жидкости в позадиматочном (ректовагинальном) пространстве [143, с.468-474].

Оценка состояния молочных желез проводилась с использованием аппарата Aplio 500 (Toshiba) и линейного датчика частотой 7,5 МГц. В ходе исследования анализировалась структура

молочной железы, соотношение жировой, железистой и фиброзной ткани. Ультразвуковое исследование и эластография молочных желез выполнялись на кафедре медицинской радиологии факультета последипломного образования СамГосМУ ассистентом кафедры Аметовой А.С.

Гистероскопическое исследование и отдельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки выполнялись под внутривенной анестезией с использованием жесткого гистероскопа диаметром 7 мм (Karl Storz, Германия). Перед проведением процедуры выполнялось предварительное расширение цервикального канала до 7,5 мм. В качестве рабочей среды применялся 0,9% раствор хлорида натрия, при этом поддержание постоянного давления в полости матки на уровне 100 мм рт. ст. осуществлялось с помощью системы Hysteromat той же фирмы.

Во время гистероскопии проводилась оценка размеров и формы полости матки, наличия деформаций, цвета и толщины эндометрия, структуры складок, а также выявлялись полипы и другие внутриматочные патологии [31, с.196].

Обязательный гистероскопический контроль обеспечивал тщательность произведенного выскабливания стенок полости матки. Гистероскопия проводилась в частных медицинских центрах «INNOVA EXPERT» и «Doctor D & U» врачами акушер-гинекологами Насимой З.С и Ибодовой Ф.Х. Морфологическое обследование проводилось на кафедре патологической анатомии СамГосМУ д.м.н. доцентом Хамидовой Ф.М.

Гистологическое исследование. Удалённые ткани фиксировались в 10% нейтральном фосфатном формалине, после чего подвергались стандартной обработке в гистологическом аппарате карусельного типа STP-120 (Microm, Германия). Заливка

материала осуществлялась с использованием модульной станции ЕС-350-1 (Microm, Германия) [48, с.142]. Из каждого парафинового блока выполняли не менее 10 последовательных срезов толщиной 4 мкм, которые затем окрашивались по методу гематоксилин-эозин для морфологического анализа.

Морфологический тип ГЭ определяли, используя классификацию по МКБ10 (С.А.Леваков. и соавт).

Молекулярно-биологические исследования проведены на базе лаборатории Республиканского Специализированного научно-практического медицинского центра онкогематологии г.Ташкента с диагностическим центром «GEN MEDICAL» г.Самарканд заведующей лабораторией к.б.н. Магай.Т.Э. При данном методе изучали частоту распределения аллелей и генотипов полиморфизма полиморфизмов rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val), полиморфизмов rs1138272 в гене GSTP1 (Ala/Val) и полиморфизмов rs 5918 в гене ITGB3 (T/C) у пациенток с гиперпластическими процессами эндо-и\или миометрия и условно-здоровых женщин-доноров.

Проведение амплификации

1. Подготовить необходимое количество прозрачных пробирок с оптическими крышками объёмом 0,2 мл, соответствующих количеству анализируемых образцов, учитывая наличие положительных и отрицательных контролей. Для каждой пробы готовятся две отдельные пробирки: одна для аллеля 1, другая – для аллеля 2.

2. За 20–30 минут до начала процедуры достать из морозильника комплект реагентов для ПЦР и дать им полностью разморозиться при комнатной температуре. После размораживания тщательно перемешать содержимое пробирок с реакционной смесью

и разбавителем.

3. Приготовить рабочие амплификационные смеси для каждой пробы из следующих компонентов: 17,5 мкл разбавителя; 2,5 мкл реакционной смеси; 0,2 мкл красителя SYBR Green; 0,2 мкл Taq-полимеразы (добавляется последним, после тщательного перемешивания смеси). Готовятся две смеси: для аллеля 1 и для аллеля 2.

4. После внесения Taq-полимеразы тщательно перемешать смесь пипетированием.

5. В каждую пробирку для амплификации добавить по 20 мкл соответствующей рабочей смеси.

6. Добавить по 5 мкл подготовленного образца в пробирки с рабочей смесью для аллеля 1 и аллеля 2. В качестве отрицательного контроля используется 5 мкл разбавителя, вносимого в обе смеси. Положительный контрольный образец вносится аналогично по 5 мкл в каждую пробирку.

7. Закрывать пробирки и провести центрифугирование на микроцентрифуге-вортексе при 1500–3000 об/мин в течение 3–5 секунд при комнатной температуре.

8. Составить протокол расположения образцов для регистрации всех проб [26, с.72–83; 27, с.54–60].

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере. Для анализа применялись методы как параметрической, так и непараметрической статистики. Рассчитывались среднее арифметическое значение показателя (M), стандартная ошибка среднего (m) и относительные величины (P).

Сравнение средних величин осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента, при этом проверялись нормальность

распределения данных (критерий эксцесса) и равенство дисперсий (F-критерий Фишера). Для анализа качественных признаков применялись χ^2 -критерий (хи-квадрат) и p-критерий. Уровень статистической значимости изменений принимался при $p < 0,05$ и $p < 0,001$.

Для анализа частоты распределения генотипов применялся классический статистический критерий. Относительный риск (ОР) развития заболевания при носительстве конкретного генотипа рассчитывался с использованием модифицированной формулы, адаптированной для малых выборок и ситуаций, когда одна из ячеек четырёхпольной таблицы имела нулевое значение.

Прогностический коэффициент рассчитывался по формуле: $ПК = 10 \lg (P1/P2)$ при наличии фактора, $ПК = 10 \lg (1-P1/1-P2)$ при отсутствии фактора. Где P1 и P2 частота встречаемости фактора в сравниваемых группах [42, с.1023-1025].

ГЛАВА III. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК В ПЕРИОДЕ ПЕРИМЕНОПАУЗЫ

Пациентки с гиперпластическими процессами эндо-и\или миометрия обратились в гинекологическое отделение 1-клиники Самаркандского Медицинского университета.

Таблица 3.1

Жалобы, предъявленные обследованными женщинами

Показатель	Группы			P value
	Основная группа n=100	Группа сравнения n=120	Контрольн ая группа n=90	
Обильные, длительные кровотечения из половых путей	70(70±4,6%)	78(65±4,3%)	-	$p^1=0,804$
Жалобы на задержку месячных	30(30±4,6%)	42(35±4,3%)	-	$p^1=0,417$
Боли внизу живота	22(22±4,1%)	21(17,5±3,5%)	2(2,2±1,6%)	$p^1=0,406$ $p^2<0,001$ $p^3<0,001$
Пред-и пост менструальные кровянистые выделения	21(21±4,1%)	20(16,7±3,4%)	-	$p^1=0,415$
Предменструальные и\или периодически появляющиеся боли в области молочных желёз	2(1,7±1,2%)	73(73±4,4%)	-	$p^3<0,001$
Вазомоторные и эмоционально – вегетативные изменения	9(7,5±2,4%)	9(9±2,9%)	4(4,4±2,2%)	$p^1=0,689$ $p^2=0,347$

				$p^3=0,20$ 6
--	--	--	--	-----------------

При анализе жалоб пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и/или миометрия в обеих группах выявлено, что большинство женщин поступали в клинику с кровянистыми выделениями различной интенсивности: в основной группе это наблюдалось у 70 пациенток ($70\pm 4,6\%$), в группе сравнения – у 78 пациенток ($65\pm 4,3\%$). Средняя длительность кровянистых выделений до госпитализации составила $35,1 \pm 3,6$ дня в основной группе и $22,6 \pm 3,6$ дня в группе сравнения.

Обследуемые пациентки предъявляли разнообразные жалобы, среди которых отмечались боли внизу живота, предменструальные и постоянные болевые ощущения в молочных железах, а также проявления вазомоторных нарушений и эмоционально-вегетативные симптомы (табл.3.1).

Большинство пациенток основной группы и групп сравнения предъявляли жалобы на обильные длительные кровянистые выделения из половых путей -70($70\pm 4,6\%$) и 78($65\pm 4,3\%$) пациенток соответственно.

Также пациентки предъявляли жалобы на боли внизу живота и пояснично-крестцовой области - 22($22\pm 4,1\%$) и 21($17,5\pm 3,5\%$), а в группе контроля эти жалобы предъявляли только 2($2,2\pm 1,5\%$) пациенток, ($p < 0,001$).

Предменструальные и/или периодически появляющиеся боли в области молочных желез отмечали в основном пациентки основной группы -73($73\pm 4,4\%$).

Тогда как пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия и/или миометрия предъявляли такие жалобы только 2($1,7\pm 1,2\%$) пациенток, ($p < 0,001$).

Лишь небольшая часть пациенток отмечала проявления

вазомоторных и эмоционально-вегетативных симптомов, характерных для климактерического синдрома. Так, на потливость, головные боли и учащенное сердцебиение указали только 9(9±2,9%) пациенток основной группы. При сравнении жалоб пациенток основной группы и группы контроля на потливость, плохой сон, раздражительность между основной группой и контролем достоверных различий не наблюдалось - 9(9±2,9%) и 4(4,4±2,2%) - соответственно. С данными жалобами пациентки обращались к терапевту и невропатологу.

Длительность нарушений менструального цикла варьировала от 6 лет и более составляла в среднем в основной группе $7,6 \pm 2,3$, в группе сравнения - $7,2 \pm 2,2$ лет.

Анализ анкетирования пациенток обеих групп выявил, что в группе сравнения у 11 женщин (8,8 %) в семейном анамнезе имелись случаи злокачественных опухолей различной локализации у близких родственниц. (табл. 3.2). В контрольной группе только 1(1,1±1,1%) указала на рак кишечника среди родственниц. Что касается рака шейки матки и рака кишечника только у 5(5±2%) и 5(4,16±2%) в I и II группах соответственно указали наличие их среди родственниц, в контроле не было этой патологии. При отдельном анализе основной и контрольной групп выявлено, что пациентки основной группы в 7 раз чаще указывали наличие рака молочной железы у близких родственниц ($p < 0,05$). В целом, у каждой пятой женщины основной группы в семейном анамнезе отмечались злокачественные опухоли различной локализации.

Таблица 3.2

Структура онкологического анамнеза у пациенток с гиперпластическими процессами эндо и\или миометрия и молочных желёз, $M \pm m$

Показатель	Группы	P value
------------	--------	---------

Структура семейного онкологического анамнеза обследованных женщин	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=120	Контроль, n=90	
Рак тела матки	3(3±1,7%)	4(3,3±1,6%)	-	$p^1=0,888$
Рак шейки матки	5(5±2,18%)	5(4,16±1,82%)	-	$p^1=0,77$
Рак кишечника	5(5±2,18%)	1(0,83±0,83%)	1(1,1±1,1%)	$p^1=0,075$ $p_2=0,841$ $p_3=0,113$
Рак молочной железы	7(7±2,55%)	1(0,83±0,83%)	-	$p^1=0,022$

При изучении соматической патологии (табл. 3.3) у пациенток выявлено, что почти у каждой второй пациентки основной группы - 43(43±5%) имели место хронические воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, что достоверно чаще, чем в группе контроля - 9(10±3,2%), $p<0,001$. Каждая третья пациентка основной группы - 29(29±4,5%) и каждая 11я в контроле страдали хроническим бронхитом 4(4,4±2,2%), $p<0,05$. В основной группе почти каждая вторая страдали заболеваниями дыхательных путей, по сравнению с контролем, $p<0,001$.

Заболеваниями сердечно-сосудистой системы, преимущественно варикозной болезнью и гипертонической болезнью страдала значительная часть пациенток основной группы-80 (80±4,0%) и 69(57,5±4,5%) пациенток группы сравнения и только каждая четвёртая - 20(22,2±4,4%) из группы контроля, $p<0,001$. Варикозная болезнь диагностирована у 64(64±4,8%) и 61(50,8±4,6%) соответственно у основной группы и группы сравнения, против 12(11±3,3%) в контрольной группе, $p<0,001$. Гипертоническая болезнь в два раза чаще имела место у пациенток основной группы - 16(16±3,7%) против 8(8,9±3,0%), $p<0,05$.

Пациентки основной группы и группы сравнения достоверно

чаще страдали различными заболеваниями мочевыделительной системы 97(97±1,7%) и 78(65±5,3%) соответственно против 23(25,5±4,6%) контрольной группы, $p < 0,001$. Наиболее часто у пациенток с гиперпластическими процессами наблюдался хронический пиелонефрит - 52(52±5,0%) и 38(31,6±4,2%), против 8(8,9±3,0%) в контроле, $p < 0,05$.

Анализ заболеваний эндокринной системы свидетельствует о том, что пациентки основной группы и группы сравнения в 5,2 раз чаще страдали по сравнению с контролем 15(16,7±3,9%), $p < 0,05$. Патология щитовидной железы, в основном диффузный зоб I ст. и II ст., имела место в 5 и 4 раза чаще в основной группе и группе сравнения, чем у женщин в группе контроля, $p < 0,05$. При этом частота диффузного зоба у пациенток основной группы - 53(53±5,0%) была достоверно чаще, чем у женщин группы сравнения - 42(35,0±4,3%), $p < 0,05$. У одной пациентки группы сравнения был обнаружен узловой зоб.

Таблица 3.3

Структура соматической патологии у обследованных женщин,

M±m

Показатель	Группы			P value
	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=120	Контроль, n=90	
Структура соматической патологии				
Заболевание дыхательных путей	43(43±5%)	36(30±4,2%)	9(10±3,2%)	$p^1=0,046$ $p^2 < 0,001$ $p^3 < 0,001$
- хронический бронхит	29(29±4,5%)	21(17,5±3,5%)	4(4,4±2,2%)	$p^1=0,045$ $p^2=0,002$ $p^3 < 0,001$

- хронический тонзиллит	14(14±3,5%)	15(12,5±3%)	5(5,6±2,4%)	$p^1=0,745$ $p^2=0,074$ $p^3=0,047$
Заболевания сердечно- сосудистой системы	80(80±4%)	69(57,5±4,5 %)	20(22,2±4,4 %)	$p^1<0,001$ $p^2<0,001$ $p^3<0,001$
-варикозная болезнь	64(64±4,8%)	61(50,8±4,6%)	12(13,3±3,6%)	$p^1=0,048$ $p^2<0,001$ $p^3<0,001$
гипертоническая болезнь	16(16±3,7%)	8(6,7±2,3%)	8(8,9±3%)	$p^1=0,032$ $p^2=0,556$ $p^3=0,135$
Заболевания мочевыделительной системы	97(97±1,7%)	78(65±4,4%)	23(25,6±4,6 %)	$p^1<0,001$ $p^2<0,001$ $p^3<0,001$
- хронический пиелонефрит	52(52±5%)	38(31,7±4,2%)	8(8,9±3%)	$p^1=0,002$ $p^2<0,001$ $p^3<0,001$
-МКД	41(41±4,9%)	35(29,2±4,1%)	11(12,2±3,5%)	$p^1=0,067$ $p^2=0,002$ $p^3<0,001$
- хронический цистит	6(6±2,4%)	5(4,2±1,8%)	4(4,4±2,2%)	$p^1=0,541$ $p^2=0,922$ $p^3=0,629$
Заболевания эндокринно	97(97±1,7%)	74(61,7±4,4 %)	15(16,7±3,9 %)	$p^1<0,001$ $p^2<0,001$ $p^3<0,001$

Й системы				
- заболевание щитовидной железы	43(43±5%)	43(35,8±4,4%))	8(8,9±3%)	p ¹ =0,279 p ² <0,001 p ³ <0,001
-ожирение	29(29±4,5%)	26(21,7±3,8%))	5(5,6±2,4%)	p ¹ =0,215 p ² <0,001 p ³ <0,001
-сахарный диабет	14(14±3,5%)	5(4,2±1,8%)	2(2,2±1,6%)	p ¹ =0,013 p ² =0,418 p ³ =0,002
Железодефицитная анемия	80(80±4%)	66(55±4,5%)	7(7,8±2,8%)	p ¹ <0,001 p ² <0,001 p ³ <0,001

Каждая третья пациентка основной группы и группы сравнения - 32(32±3,9%) и 26(21,6±3,8%) соответственно страдала ожирением. При этом пациентки с гиперпластическими процессами достоверно чаще имели лишний вес чем пациентки контрольной группы - 5(5,6±2,4%), p<0,001.

Сахарный диабет 2го типа, был выявлен у 12(12±3,2%) и 5(4,2±1,8%) в основной группе и группе сравнения соответственно, также достоверно чаще, чем в контроле - 2(2,2±1,5%), p<0,05.

Железодефицитная анемия диагностирована у 97(97±1,7%) и 66(55±4,5%) пациенток основной группы и группе сравнения соответственно и только у 7(7,8±2,8%) обследованных контрольной группы, p<0,001. Кроме того, частота анемии у пациенток основной группы была достоверно чаще, чем у пациенток группы сравнения - 97(97±1,7%) и 66(55±4,5%), p<0,001.

Проведен детальный анализ формирования менструальной функции у обследованных женщин. Как видно из таблицы 3.4, у

большинства пациенток основной группы менархе наступило в нормальные сроки – в возрасте 12–14 лет – у 57 женщин (57±6,0%), в группе сравнения – у 78 женщин (65±4,3%), а среди контрольной группы – у 84 женщин (93,3±2,6%). Раннее менархе (10–11 лет) встречалось значительно чаще среди пациенток группы сравнения – 36 (30,0±4,2%) и основной группы – 32 (32±4,7%), в то время как в контрольной группе оно наблюдалось лишь в 4 случаях (4,4±2,2%), $p < 0,001$. Позднее наступление менархе (15–17 лет) выявлено у 11 (11±3,5%) пациенток основной группы и у 6 (5±2,0%) пациенток группы сравнения, тогда как в контрольной группе – у 2 женщин (2,2±1,5%), $p < 0,05$.

Таблица 3.4

Распределение обследованных женщин по возрасту наступления менархе (M±m)

Показатель	Группы			P value
	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=120	Контроль, n=90	
Раннее менархе (10-11 лет)	32(32±4,7%)	36(30±4,2%)	4(4,4±2,2%)	$p^1=0,75$ $p^2 < 0,001$ $p^3 < 0,001$
Позднее менархе (15-17 лет)	11(11±3,1%)	6(5±2%)	2(2,2±1,6%)	$p^1=0,107$ $p^2=0,272$ $p^3=0,013$
Своевременное менархе (12-14 лет)	57(57±5%)	78(65±4,4%)	84(93,3±2,6%)	$p^1=0,226$ $p^2 < 0,001$ $p^3 < 0,001$

В основной группе и группе сравнения пациентки указали на первичное бесплодие- 6(6,0±2,4%) и 4(3,3±1,6%) пациенток соответственно. В контрольной группе указаний на эту патологию не зарегистрировано.

Таблица 3.5

Исходы беременностей у пациенток исследуемых групп, $M \pm m$

Показатель	Группы			P value
	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=120	Контроль, n=90	
Исходы беременностей				
Срочные роды	145 (32,7±2,2%)	240 (49±2,3%)	90 (51,7±3,8%)	$p^1 < 0,001$ $p^2 = 0,534$ $p^3 < 0,001$
Преждевременные роды	17 (3,8±0,9%)	17 (3,5±0,8%)	-	$p^1 = 0,77$
Аntenатальная гибель плода	8 (1,8±0,6%)	9 (1,8±0,6%)	-	$p^1 = 0,968$
Самопроизвольный выкидыш	16 (3,6±0,9%)	17 (3,5±0,8%)	-	$p^1 = 0,912$
Медицинский аборт	258 (58,1±2,3%)	207 (42,2±2,2%)	84 (48,3±3,8%)	$p^1 < 0,001$ $p^2 = 0,171$ $p^3 = 0,028$
Количество беременностей	444(100%)	490 (100%)	174 (100%)	$p^1 < 0,001$ $p^2 = 0,534$ $p^3 < 0,001$

В контроле женщины имели достоверно чаще одну 10(11,1±3,3%), две-24(26,7±4,7%), три 20(22,2±4,4%) беременностей в анамнезе, по сравнению с данными у пациенток с гиперпластическими процессами ($p < 0,05$).

При этом ни одна из обследованных из контрольной группы не имела указания на 6 и более беременностей.

Анализ акушерского анамнеза показал, что женщины с гиперпластическими процессами не отличались от пациенток контрольной группы по частоте своевременных родов и перенесённых искусственных аборт ($p > 0,05$) (табл. 3.5). В основной группе и группе сравнения 145(32,6±2,2%) и 240(48,9±2,2%)

беременностей закончились родами, в контрольной группе – 90 (51,7±3,8%). При этом ни одна из женщин группы контроля не указали на случаи преждевременных родов, антенатальной гибели плода и самопроизвольного выкидыша.

Таблица 3.6

**Продолжительность послеродовой лактации у пациенток
исследуемых групп M±m**

Показатель	Группы			P value
	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=120	Контроль, n=90	
Продолжительность послеродовой лактации				
< 3х месяцев	19 (19±3,9%)	15 (12,5±3%)	19 (21,1±4,3%)	p ¹ =0,191 p ² =0,103 p ³ =0,717
< 6 месяцев	35 (35±4,8%)	45 (37,5±4,4%)	32 (35,6±5%)	p ¹ =0,701 p ² =0,772 p ³ =0,936
< 1 года	17 (17±3,8%)	60 (50±4,6%)	39 (43,3±5,2%)	p ¹ <0,001 p ² =0,338 p ³ <0,001
>1 года	29 (29,0±4,5%)		-	-

Частота медицинских абортс составила в основной группе и группе сравнения- 258(58,1±2,3%) и 207(42,2±2,2%) случаев соответственно, среди пациенток контрольной группы искусственное прерывание беременности составило 84(48,3±3,8%).

Таблица 3.7

**История перенесённых гинекологических заболеваний у
обследованных женщин, M±m**

Показатель	Группы			P value
	Основная	Группа	Контроль,	
Гинекологическа				

я патология в анамнезе	группа n=100	сравнения n=120	n=90	
Миома матки	20 (20,0±4,0%)	17 (14,1%±3,2%)	-	p ¹ =0,255
Нарушение менструального цикла	88 (88,0±3,2%)	104 (86,7±3,1%)	-	p ¹ =0,767
Воспалительные заболевания органов малого таза	35 (35±4,8%)	32 (26,7±4%)	9 (10±3,2%)	p ¹ =0,184 p ² =0,001 p ³ <0,001
Бесплодие	6 (6,0±2,4%)	4 (3,3±1,6%)	-	p ¹ =0,356 p ² =0,043
Кисты яичников	19 (19±3,9%)	17 (14,2±3,2%)	2 (2,2±1,6%)	p ¹ =0,34 p ² =0,001 p ³ <0,001
Доброкачественные заболевания молочных желез	25 (25,0±0,4%)	-	-	-

Анализ структуры и частоты гинекологической патологии показал, что все женщины основной и сравнительной групп, а также 12,2 % участниц контрольной группы ранее проходили наблюдение и лечение по поводу различных гинекологических заболеваний. Как видно из таблицы 3.7, несмотря на отдельные различия, наиболее часто встречались миома матки и воспалительные заболевания органов малого таза. В основной группе отмечалась статистически значимая повышенная частота кист яичников и воспалительных заболеваний органов малого таза по сравнению с контролем (p<0,001). Кроме того, 25 (25,0±0,4%) пациенток основной группы имели в анамнезе доброкачественные заболевания молочных желез.

Каждая пятая пациентка -20(20,0±4,0%) основной группы и

каждая седьмая пациентка - 17(14,1%±3,2%) в группе сравнения указала на миому матки в прошлом. Указаний на миому матки в группе контроля не было. Каждая вторая пациентка основной группы отметила наличие нарушение менструаций в виде задержек, обильных, длительных и болезненных менструаций.

Следует отметить, что воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе наблюдались достоверно чаще в основной группе - 35(35,0±4,7%), чем в группе сравнения- 32(26,7±4,0%), ($p<0,05$). Почти в три раза реже женщины из контрольной группы отметили воспаления гениталий в прошлом-9(10,0±3,2%), ($p<0,001$).

Бесплодие в анамнезе отмечалось только у 4(3,3±1,6%) пациенток группы сравнения и у 6(6,0±2,4%) пациенток основной группы.

Кисты яичников в прошлом отмечены у 19(19,0±1,7%) пациенток основной группы и у 17(14,1±3,2%) пациенток группы сравнения, тогда как в контрольной группе - только у 2(1,8±0,4%) женщин, ($p<0,001$).

Таблица 3.8

Перенесённые гинекологические вмешательства у обследованных пациенток, M±m

Показатель	Группы			P value
	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=120	Контроль, n=90	
Диагностическое выскабливание матки	65 (65,0±4,8%)	66 (55%±4,5%)	-	$p^1=0,13$
Цистэктомия	14 (14±3,5%)	5 (4,2±1,8%)	2 (2,2±1,6%)	$p^1=0,013$ $p^2=0,418$ $p^3=0,002$
Консервативная миомэктомия	5 (5,0±2,2%)	3 (2,5±2,0%)	-	$p^1=0,338$
Тубэктомия по поводу внематочной	5 (5,0±2,2%)	6 (5,0±2,0%)	-	$p^1=0,999$

беременности				
Добровольная хирургическая стерилизация	7 (7±2,6%)	20 (16,7±3,4%)	15 (16,7±3,9%)	p ¹ =0,024 p ² =0,999 p ³ =0,04
Хирургические вмешательства по поводу фиброзно – кистозной болезни молочных желёз	3 (3,0±1,7%)	-	-	-
Всего операций	99(100%)	100 (100%)	17 (100%)	

Среди обследованных пациенток в анамнезе отмечались различные оперативные вмешательства на органах малого таза: всего 99 операций зафиксировано у пациенток основной группы и 100 – у группы сравнения (табл. 3.8). Наибольшая доля вмешательств у женщин с гиперпластическими процессами матки приходилась на выскабливания полости матки по поводу гиперплазии эндометрия и абортов медицинских и акушерских – 65 (65,0 ± 4,8 %) в основной группе и 66 (55,0 ± 4,5 %) в группе сравнения. В контрольной группе проведено всего 17 операций, при этом 88,2% составила добровольная хирургическая стерилизация (ДХС). Цистэктомия в анамнезе имели 14 (14,0±3,5%) пациенток основной группы и 5 (4,2±1,8%) – группы сравнения, при этом частота этого вмешательства у основной группы была достоверно выше (p<0,05). Лапаротомию с тубэктомией перенесли 5 (5,0±2,2%) и 6 (5,0±2,0%) пациенток основной и группы сравнения соответственно.

Массо-ростовой индекс (по Брею) у пациенток основной группы распределялся следующим образом: у 14 (14±3,5%) женщин показатель находился в пределах нормы, у 55 (55±5%) наблюдался избыточный вес, у 25 (25±4,3%) диагностировано ожирение, а у 6 (6±2,4%) – морбидное ожирение. В группе сравнения массо-ростовой коэффициент соответствовал норме 21(17,5±3,5%),

избыточный вес у 61(50,8±4,6%), ожирение у 34(28,3±4,1%) и резко выраженное ожирение было у 4(3,3±1,6%) женщин этой группы.

Таблица 3.9

Распределение пациенток по ИМТ

Показатель	Группы			P value
	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=120	Контроль, n=90	
Нормальный ИМТ	14(14±3,5%)	21(17,5±3,5%)	63(70±4,8%)	p ¹ =0,476 p ² <0,001 p ³ <0,001
Избыточный вес	55(55±5%)	61(50,8±4,6%)	25(27,8±4,7%)	p ¹ =0,538 p ² =0,001 p ³ <0,001
Ожирение	25(25±4,3%)	34(28,3±4,1%)	2(2,2±1,6%)	p ¹ =0,577 p ² <0,001 p ³ <0,001
Резко выраженное ожирение	6(6±2,4%)	4(3,3±1,6%)	-	p ¹ =0,356

В контрольной группе избыток массы тела отмечен у 25(27,8±4,7%) женщин, ожирение - у 2(2,2±1,6%), вес остальных пациенток 70% соответствовал нормативным показателям.

Средний показатель ИМТ составил 28,2±0,6 кг/м² у пациенток I группы и 29,4±0,8 кг/м² у пациенток II группы. В контрольной группе ИМТ был значительно ниже – 26,02±0,6 кг/м² (p<0,05).

Нормальный ИМТ в 5 и в 4 раза чаще зарегистрирован в контроле 63(70±4,8%), по сравнению с основной группой и группой сравнения, 21(17,5±3,5%) и 14(14±3,5%) пациенток соответственно, (p<0,001). В 1,8 раза больше пациенток с избыточным весом было среди пациенток группы сравнения -61(50,8±4,6%) по сравнению с группой контроля - 25(27,7±4,7%) (p<0,001). ИМТ в диапазоне 30-39,9

кг/м² в 10,9 и 12,3 раз чаще наблюдалось у пациенток I и II групп по сравнению с группой контроля - 2(2,3±1,6%), (p<0,001). Еще 4(3,3±1,6%) и 6(6±2,4%) пациенток из группы сравнения и основной группы имели резко выраженное ожирение (морбидное), ИМТ - >40кг/м².

При этом у пациенток основной группы - 78(78,0±4,1%) воспалительный процесс шейки матки отмечен достоверно чаще по сравнению с группой сравнения - 50(41,6±4,5%), (p<0,001). Также в основной группе цервицит зарегистрирован в 5,4 раза чаще по сравнению с контрольной - 12(13,3±3,6%), (p<0,001) (табл.3.11).

Старые разрывы шейки матки обнаружены в 1,6 раза чаще у пациенток основной группы - 29(29,0±4,5%) по сравнению с группой сравнения 22(18,3±3,1%). При этом показатель в контрольной группе был у - 5(5,5±2,4%) пациенток, (p<0,05).

Рубцовая деформация шейки матки имела место у 11(11±3,1%) пациенток основной группы и у 7(5,8±2,1%) в группе сравнения. Различий ее частоты в основной и контрольной группах также не наблюдалось - 7(5,8±2,1%) и 5(5,5±2,4%) соответственно.

Таблица 3.10

Выявленные патологические изменения шейки матки среди обследованных, М±m

Показатель	Группы			P value
	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=120	Контроль, n=90	
Патологические изменения				
Цервицит	78(78±4,1%)	50(41,7±4,5%)	12(13,3±3,6%)	p ¹ <0,001 p ² <0,001 p ³ <0,001
Старые разрывы	29(29±4,5%)	22(18,3±3,5%)	5(5,6±2,4%)	p ¹ =0,065

шейки матки I и II степеней				$p^2=0,003$ $p^3<0,001$
Рубцовая деформация	11(11±3,1%)	7(5,8±2,1%)	5(5,6±2,4%)	$p^1=0,174$ $p^2=0,931$ $p^3=0,17$
Эндометриоз шейки матки	11(11±3,1%)	10(8,3±2,5%)		$p^1=0,508$
Синдром коагулированной шейки матки	11(11±3,1%)	10(8,3±2,5%)		$p^1=0,081$

Эндометриоз шейки матки диагностирован у 10(8,3±2,5%) и 11(11,0±3,1%), синдром коагулированной шейки у 10(8,3±2,5%) и 11(11,0±3,1%) пациенток основной группы и группы сравнения соответственно. В группе контроля подобных состояний не выявлено.

Результаты ультразвукового исследования органов малого таза

Всем пациенткам произведено УЗИ с целью оценки состояния эндо- и миометрия. М-эхо у пациенток на фоне кровотечения варьировало от 10 до 20 мм, в среднем составила в основной группе $15,96 \pm 5,6$ мм, в группе сравнения - $14,7 \pm 4,5$ мм. У 90(60,8±4,0%) из 148 с кровотечением М-эхо варьировало от 10 до 20 мм, у 58(39,1±2,6%) диагностирован полип эндометрия. М-эхо у 44(61,1±5,7%) пациенток с задержкой месячных составила от 10 до 20 мм, составив в среднем $16,0 \pm 3,7$ мм, у 28(23,0±4,9%)- на УЗИ выявлен полип эндометрия (рис.1).

Достоверных различий среди пациенток основной группы и группы сравнения имело количество пациенток с толщиной эндометрия от 10 до 20 мм-42(42,0±4,9%) и 92(76,7±3,9%) соответственно, ($p<0,05$). Полипы эндометрия толщиной от 10 до

20 мм достоверно чаще наблюдались у пациенток основной группы- 37(37,0±3,1%), ($p < 0,05$).

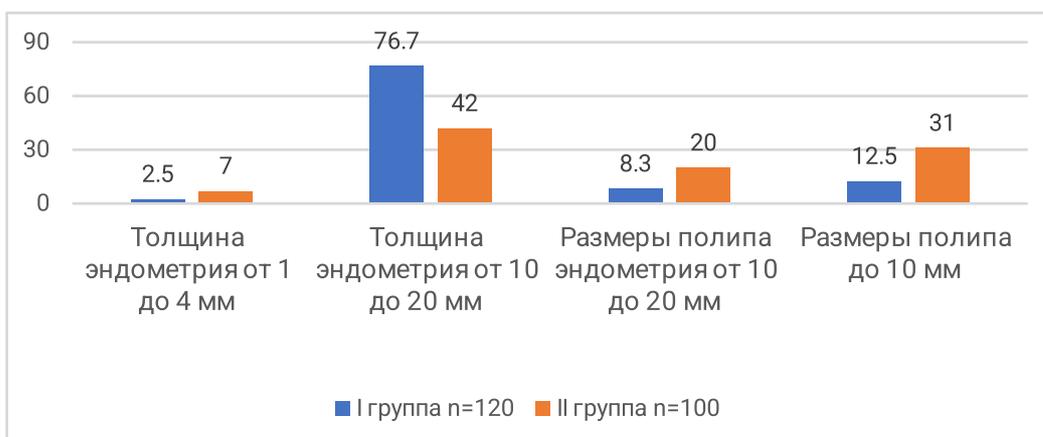


Рис.1. Ультразвуковые признаки патологии эндометрия



Рис.2. Пациентка К-ва 49 лет, № ист 5453. УЗ картина гиперплазии эндометрия

Среди пациенток основной группы у 40(40±4,9%) и у каждой третьей пациентки группы сравнения- 39(32,5±4,3%) на УЗИ выявлена различные варианты миомы матки. Выявленные варианты миом матки распределили по классификации FIGO (рис.2). По группам частота миом не отличалась, кроме того, что

интрамуральный вариант миомы достоверно чаще диагностирован на УЗИ у пациенток основной группы - 23(23±4,2%) против 13(10,8±2,8%) в группе сравнения, $p < 0,05$.



Рис.3. Распределение больных с миомами по классификации FIGO

Таблица 3.11

Частота эхографических признаков патологии миометрия, $M \pm m$

Показатель	Группы			P value
	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=120	Контроль, n=90	
Миома	40(40±4,9%)	39(32,5±4,3%)	5(5,6±2,4%)	$p^1=0,25$ $p^2<0,001$ $p^3<0,001$
Аденомиоз	26(26±4,4%)	34(28,3±4,1%)		$p^1=0,698$ $p^2<0,001$ $p^3<0,001$

Сочетание миомы матки и аденомиоза	9(9±2,9%)	10(8,3±2,5%)	-	$p^1=0,861$ $p^2=0,001$ $p^3=0,002$
Количество пациенток без визуальной патологии миометрия	25(25±4,3%)	37(30,8±4,2%)	85(94,4±3,5%)	$p^1=0,335$ $p^2<0,001$ $p^3<0,001$

При этом, размеры наибольшего узла - 31мм в диаметре, средние размеры миоматозного узла в обеих группах составили 17,0 (12,0-20,0) мм. Изучены также особенности УЗ картины миометрия (табл.3.11).

Структура патологии миометрия по данным УЗИ представлена в таблице 3.13. Как видно из таблицы, наиболее часто патологией миометрия была представлена миома матки 40(40,0±4,9%) и 39(32,5±4,3%) среди пациенток основной группы и группы сравнения, против 5(5,5±2,4%) в контроле в группе контроля миоматозные узлы были субсерозные, размер менее 25мм, $p<0,001$. Второй выявленной патологией по частоте был аденомиоз - 26(26,0±4,4%) и 34(28,3±4,1%) среди пациенток основной группы и группы сравнения, в группе контроля аденомиоз не выявлен. У 19 пациенток имело место сочетание миомы матки и аденомиоза. Кроме того, следует отметить что только у каждой четвёртой пациентки основной группы и у каждой третьей пациентки группы сравнения не диагностировано патологии миометрия - 25(25,0±4,3%) и 37(30,8±4,2%), тогда как в группе контроля таковых было подавляющее большинство - 85(94,4±3,5%), $p<0,001$.

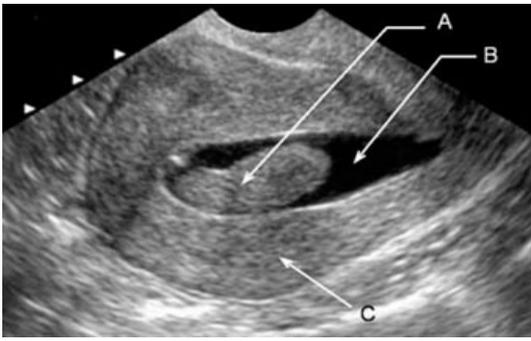


Рис.4. Пациентка Х-ва 49 лет № ист. 878. УЗ картина субмукозного узла в сочетании с гиперплазией



Рис.5. Пациентка М-ва 50 лет № ист 1222. УЗ картина субмукозного миоматозного узла

При определении степени аденомиоза у пациенток основной группы и группы сравнения также была разница (рис.6.). Так в группе пациенток у которых аденомиоз сочетался с заболеваниями молочных желёз достоверно чаще обнаружена III степень аденомиоза- 7(7,0±2,5%), ($p < 0,05$).

Аденомиоз в сочетании с миомой матки эхографически выявлено у 9(9,0±2,8%) пациенток основной группы и у 10(8,3±2,5%) пациенток группы сравнения. Аденомиоз выявлен у 26(26,0±4,4%) пациенток основной группы и у 34(28,3±4,1%) пациенток группы сравнения.

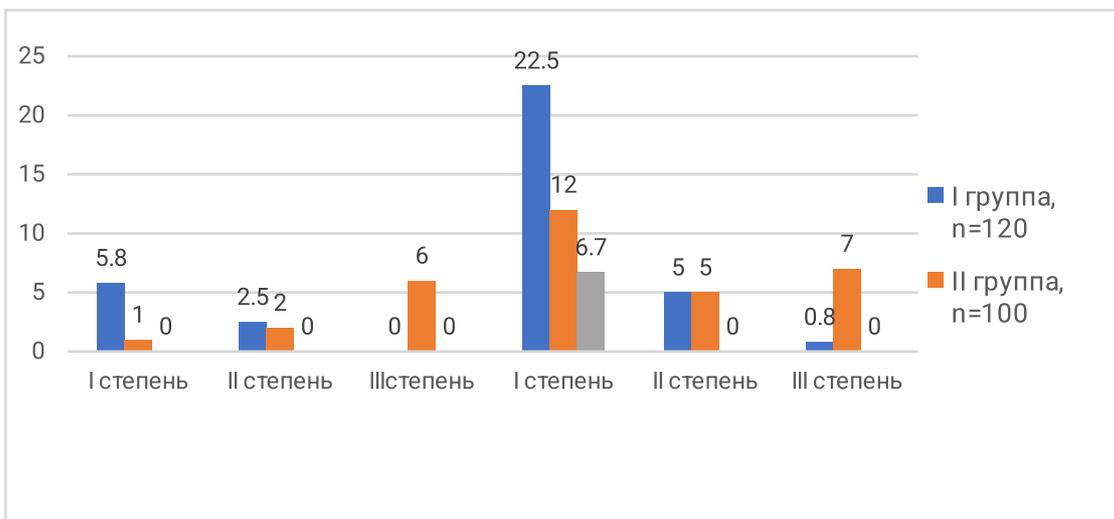


Рис.6. Эхографические степени аденомиоза

Нужно отметить, что, III степень аденомиоза достоверно чаще встречалась у пациенток основной группы- 7(7,0±2,5%), $p < 0,05$.



***Рис. 7. Пациентка М-ва 51 год,
№ ист 234. УЗ картина
I степени аденомиоза***

***Рис. 8. Пациентка К-ва 49 лет,
№ ист 544. УЗ картина
II степени аденомиоза***

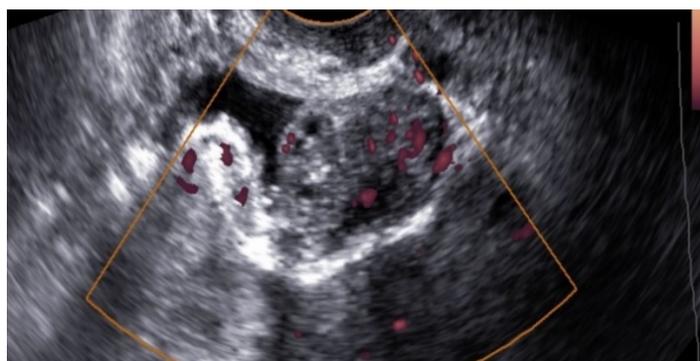


Рис. 9. Пациентка Х-ва 51 год, № ист 2121.

УЗ картина III степени аденомиоза

Гистероскопическая оценка состояния эндометрия при гиперпластических процессах матки

Основным диагностическим методом у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия была гистероскопия

(ГСК) в сочетании с диагностическим выскабливанием полости матки, а при отсутствии кровотечения – раздельное выскабливание. Женщинам, поступавшим в стационар с АМК по неотложным показаниям, с целью гемостаза выполнялось срочное лечебно-диагностическое выскабливание с учётом противопоказаний к диагностической ГСК. Всем пациенткам проведена гистероскопия с раздельным выскабливанием полости матки.

У 72 пациенток ($32,7 \pm 3,2 \%$) основных групп отмечалось утолщение и отёчность эндометрия бледно-розового цвета с множественными складками различной высоты, полиповидными разрастаниями, большим количеством железистых протоков и феноменом «подводных растений». Низкая частота выявления характерных гистероскопических признаков гиперплазии эндометрия объясняется тем, что у 70 ($70,0 \pm 4,6 \%$) и 78 ($65,0 \pm 4,3 \%$) женщин основной и группы сравнения обследование проводилось на фоне кровянистых выделений различной длительности и интенсивности. В большинстве случаев эндометрий представлял собой тонкую, бледную слизистую с отдельными кровоизлияниями и единичными бахромчатыми обрывками бледно-розового цвета, преимущественно в области дна матки и углов устьев маточных труб (рис. 10–12).



Рис.10. Пациентка К-ва 49 лет, Гистероскопическая картина №1254 полипа эндометрия

Рис. 11. Пациентка М-ва 49лет, Гистероскопическая картина №257 полипа эндометрия



*Рис.12. Пациентка Н-ва 50лет,
Гистероскопическая картина
№156,
гиперплазии эндометрия*

По данным гистологического исследования основной группы пациенток у 30(30±4,6%) диагностирована железистая гиперплазия эндометрия, у 8(8±2,7%) из которых железистая гиперплазия эндометрия сочеталась с субмукозным миоматозным узлом, полипы эндометрия у 58(58±4,9%) пациенток и у, аденоматозная гиперплазия у 12(12±3,2%).

Гистологическая структура эндометрия у женщин с гиперпластическими процессами матки.

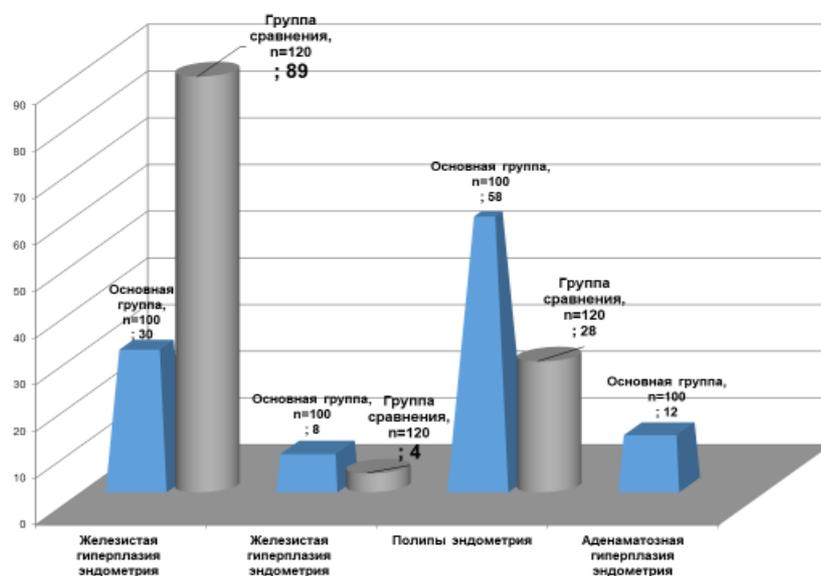


Рис. 13. Гистологическая структура эндометрия у пациенток основной группы и группы сравнения

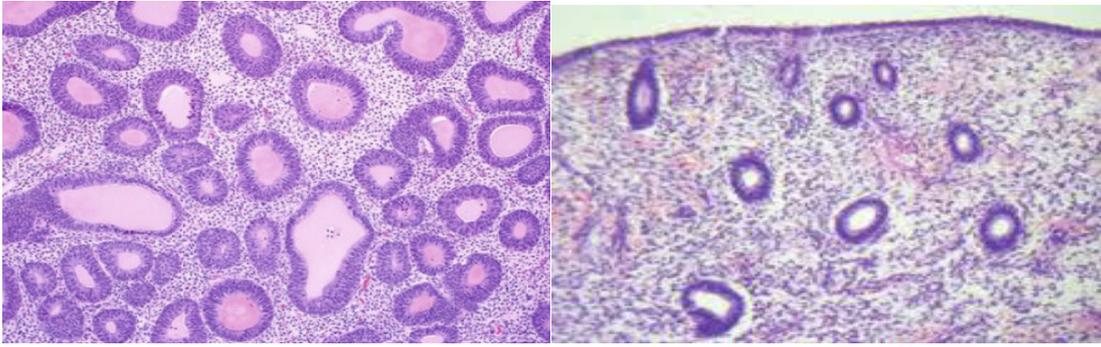


Рис.14.15. Морфологические картины железистой гиперплазии эндометрия. Окрашивание метиленовым синим (×400).

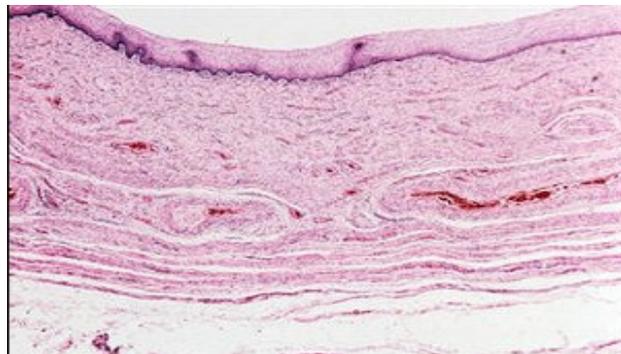


Рис. 16. Морфологическая картина аденоматозной гиперплазии эндометрия. Окрашивание метиленовым синим (×400). Электронная микрофотография (×4800, ×5600)

По данным гистологического исследования основной группы пациенток у 30(30±4,6%) диагностирована железистая гиперплазия эндометрия, у 8(8±2,7%) из которых железистая гиперплазия эндометрия сочеталась с субмукозным миоматозным узлом, полипы эндометрия у 58(58±4,9%) пациенток и у, аденоматозная гиперплазия у 12(12±3,2%).

По данным гистологического исследования соскоба группы сравнения у 89(74,2±4%) диагностирована железистая гиперплазия эндометрия, полипы у 28(23,3±3,9%), у 4(3,3±1,6%) пациенток на фоне

железистой гиперплазии эндометрия обнаружен субмукозный миоматозный узел, аденоматозная гиперплазия у 3(2,5±1,4%) пациентки.

Таким образом при гистологическом исследовании соскоба эндометрия у пациенток основной группы и группы сравнения имелись достоверные различия. аденоматозная гиперплазия эндометрия верифицирована у 12(12±3,2%) и 3(2,5±1,4%) в основной группе и группе сравнения соответственно ($p < 0,05$), полипы эндометрия 58(58±4,9%) и 28(23,3±3,9%) в основной группе и группе сравнения соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом проведенный анализ жалоб пациенток с основной группы и группы сравнения, гинекологического статуса, ультразвуковых данных матки, данных гистероскопии и гистологического исследования соскоба показал, что выбранные группы сравнимы по следующим показателям:

- почти половина пациенток основной группы и группы сравнения предъявляли жалобы на обильные и длительные маточные кровотечения и в восемь раз чаще указывали на боли внизу живота по сравнению с контрольной группой;
- предменструальные и/или периодически появляющиеся боли в области молочных желез отмечали в основном пациентки основной группы 73,0%, тогда как пациентки с гиперпластическими процессами эндо-и/или миометрия предъявляли такие жалобы только 1,7% пациенток;
- патологические изменения шейки матки достоверно чаще встречались у пациенток основной группы и группы сравнения, по сравнению с контрольной группой, а цервицит достоверно чаще наблюдался у пациенток основной группы;
- при бимануальном исследовании ни у одной пациентки с основной группы и группы сравнения не отмечены нормальные

размеры матки. Тогда как, в группе контроля размеры матки соответствовали 5-6 недельной беременности только у 5(5,6%) женщин. Размеров, соответствовавших 7-8 и 9-10 недельной беременности в контроле не наблюдалось;

- при ультразвуковом обследовании толщины эндометрия 7-20мм достоверно чаще отмечены у пациенток группы сравнения, а полипы эндометрия до 10 мм достоверно чаще были отмечены у пациенток основной группы;

- у каждой третьей пациентки основной группы и группы сравнения при ультразвуковом обследовании обнаружена миома матки. Интрамуральный тип миомы достоверно чаще встречалось у пациенток с основной группы;

- при ультразвуковом исследовании аденомиоз III степени достоверно чаще встречалась в основной группе по сравнению с группой сравнения;

- параметры тромбоэластографии достоверно отличались у пациенток с рецидивами аномальных маточных кровотечений

- при гистологическом исследовании соскоба эндометрия, железистая гиперплазия эндометрия достоверно чаще встречалось у пациенток без патологии молочных желёз, в группе с патологией молочных желёз;

- при анализе результатов гистологии эндометрия в зависимости от данных ультразвуковой структуры миометрия у пациенток обеих групп миома чаще сочеталась с полипами эндометрия и гиперплазией эндометрия, но имелась достоверная разница сочетания аденомиоза с аденоматозной гиперплазией эндометрия между основной группой и группой сравнения- 9% и 0,8% соответственно.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ.

Клиническое обследование пациенток основной группы включало сбор жалоб и анамнеза, общий осмотр, пальпацию молочных желёз и регионарных лимфоузлов. Маммологическое обследование выполнялось в отделении гинекологии многопрофильной клиники СамГосМУ.

При поступлении внимание уделялось жалобам на боли в молочных железах, выделения из сосков и наличие уплотнений. В результате выяснилось, что 82 % женщин основной группы испытывали боли в груди, 22 % – отмечали выделения из сосков, тогда как уплотнения выявлялись лишь у 2 % пациенток.

При опросе выяснилось, что ни одна из пациенток не практиковала самообследование молочных желёз и не владела соответствующей техникой.

Маммологическое обследование включало мануальный осмотр молочных желёз, рентгеномаммографию и комплексное ультразвуковое исследование, которое включало стандартное УЗИ и эластографию.

При визуальном осмотре оценивались состояние кожи молочных желёз, сосков и ареолярной зоны, наличие волосков на ареоле, деформации сосков, рубцовые изменения кожи, втяжения или выбухания, а также пигментация.

Пальпаторное исследование включало оценку формы и размеров молочных желёз, степени их развития, выявление уплотнений с определением локализации, формы, размеров, консистенции, подвижности относительно окружающих тканей и болезненности. Дополнительно фиксировались выделения из соска, учитывались их объём и цвет.

При постановке диагноза пользовались международной классификацией болезней десятого пересмотра [13, с.58-70].

Рентгеномаммография проводилось всем пациенткам основной группы. При рентгеномаммографии пациенток с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз по категории BI-RADS выявлено, что в основные рентгенологические критерии соответствовали категории 2 – 64%. У 6 пациенток соответствовало 1 категории, у 21% пациенток рентгенологическая картина соответствовала категории 3, и 9% соответствовало категории 4. Всем пациенткам для уточнения диагноза было проведено комплексное УЗИ обследование.

Ультразвуковое исследование молочных желез.

Ультразвуковое исследование молочных желёз выполнялось на аппарате Aplio 500 (Toshiba) с линейным датчиком частотой 7,5 МГц. Эхографически оценивалась структура тканей молочных желёз, включая соотношение жирового, железистого и фиброзного компонентов. Фиксировались утолщение и неровность стенок протоков, наличие карманообразных расширений просвета протоков, а также эхогенность паренхимы.



Рис.17. Категории оценки маммографической картины по BI-RADS

Определялись эхографические изменения тканей: размеры очагов, их эхогенность, контуры и локализация. При выявлении объёмных образований анализировалась структура содержимого, толщина стенок и наличие пристеночных включений. Осмотр завершался оценкой регионарных лимфоузлов в подмышечных, подключичных и окологрудных областях, с фиксацией их размеров, структуры и положения. Результаты маммографии интерпретировались в соответствии с категоризацией BI-RADS (рис.17) [50, с.483].

При эхографии пациенток с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз по категории BI-RADS выявлено, что в основном эхографические критерии соответствовали категории 2 – 56%. У 29% пациенток эхокартина соответствовала категории 3 и 9% соответствовало категории 4. Пациентки, у которых по категории BI-RADS соответствовавших 4 категории были направлены к онкологу для дальнейшего обследования (табл.4.1).

Эластография молочной железы позволяет значительно расширить диагностические возможности ультразвукового исследования, обеспечивая более точную дифференциацию доброкачественных и злокачественных образований. Это способствует сокращению числа необоснованных биопсий.

Таблица 4.1

УЗ-система BI-RADS оценки выявленных новообразований молочной железы и тактика ведения

Категория BI-RADS		Риск злокачественности	Тактика ведения
0	Неполное обследование	-	Дополнительное обследование
1	Отрицательная	0%	Плановый скрининг

2	Доброкачественное образование	0%	Плановый скрининг
3	Вероятно доброкачественное образование	0-2%	Наблюдение через 3-6 мес.
4	Подозрение на злокачественность	до 50%	Консультация онколога
5	Крайне высокое подозрение на злокачественность	95%	Консультация онколога
6	Крайне высокая злокачественность	100%	Консультация онколога

Эластография позволяет оценивать упругость и плотность тканей в зоне поражения, сравнивая деформацию отдельных структур под воздействием внешнего давления. Ультразвуковое обследование и эластография молочных желёз проводилось на кафедре Медицинской радиологии факультета последипломного образования СамГосМУ ассистентом кафедры Аметовой А.С. Эластография представлена несколькими технологическими подходами. В рамках нашего исследования использовались два основных метода: компрессионная эластография (SE) и эластография сдвиговой волны (SWE). К SWE относятся такие варианты, как эластография с использованием акустического ультразвукового импульса (ARFI) и сверхзвуковая поперечная волна (SSI), которая рассматривается как один из способов реализации технологии ARFI [103, с.370; 107, с.75-78].

Эластография позволяет более детально оценивать структуры молочной железы, определяя жесткость и эластичность тканей как в эпителиальном, так и в соединительном компонентах. Доброкачественные образования, как правило, проявляются как гипо- или анэхогенные структуры правильной формы с четкими контурами, чаще круглые или овальные, расположенные параллельно стенке грудной клетки.

На цветовой карте УЗИ-эластографии доброкачественные узелки визуализируются светлым цветом и получают количественную оценку 1–2 балла. Для дифференциации доброкачественных и злокачественных образований особенно информативны участки с оценкой 3–4 балла на границе по классификации Ueno-Itoh. Кисты обычно выглядят как мягкие, легко деформируемые структуры с низкой плотностью, отображаемые на цветовой карте синим цветом, что отражает их высокую компрессируемость (рис.4.2) [107, с.75-78].

Всем пациенткам II группы нами проведена эластография молочных желёз. Как видно из рисунка 19 первый тип обнаружен у 18(18,0%) пациенток, второй тип у 44(44,0%), третий тип у 32(32%), шестой тип у 4(4,0%) пациенток. Данные типы являются доброкачественными типами. У 1(1,0%) пациентки обнаружен 4 тип и ещё у 1(1,0%) пациентки 5 тип. Четвёртый и пятые типы считаются злокачественными. Таким образом по данным эластографии доброкачественные типы составили 98%, (рис.19).

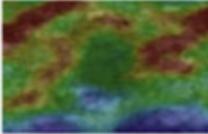
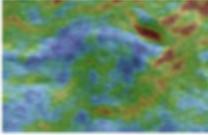
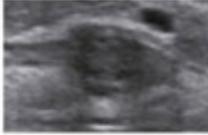
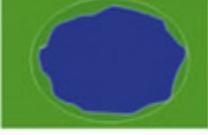
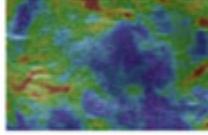
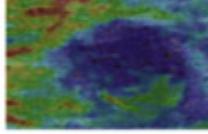
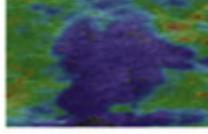
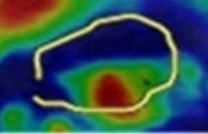
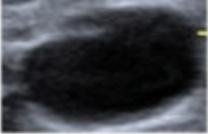
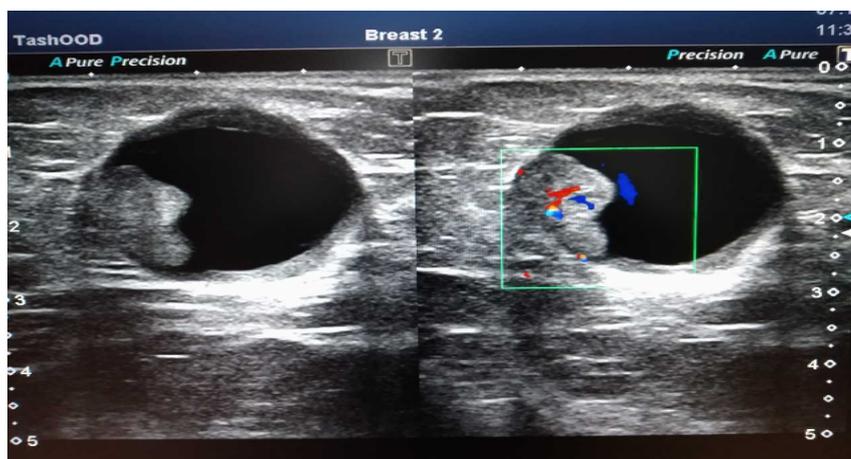
Тип 1 (Score 1)				Доброкачественное
Тип 2 (Score 2)				Доброкачественное
Тип 3 (Score 3)				Вероятно доброкачественное
Тип 4 (Score 4)				Злокачественное
Тип 5 (Score 5)				Злокачественное
Тип Красный Зеленый Синий (RGB-Sign)				Доброкачественное / Киста

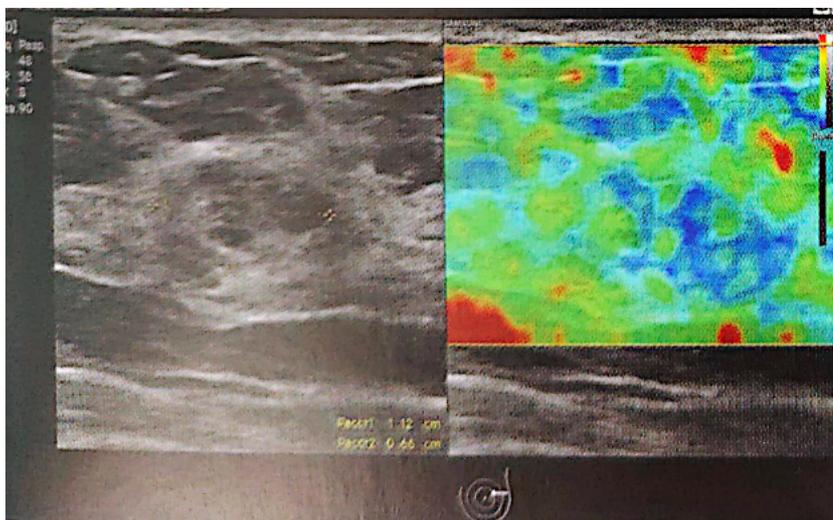
Рис.18. Типы изменений молочной железы при эластографии



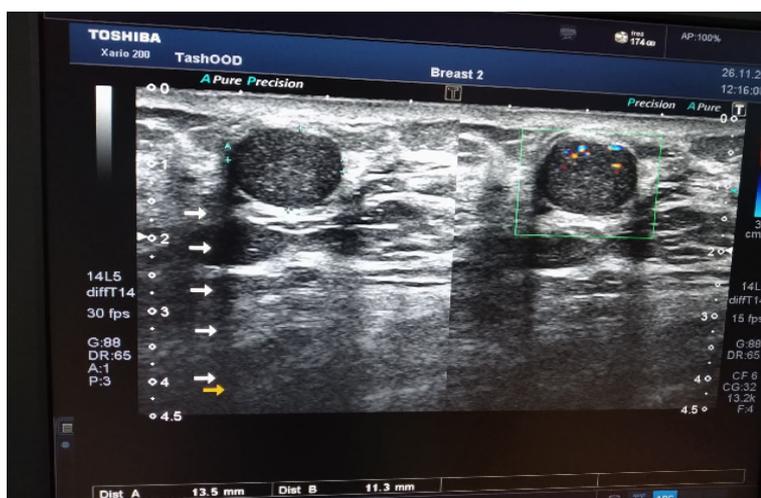
Рис.19. Эластография молочных желёз



**Рис.20. Пациентка М-ва, 45 лет. Фиброзно кистозная болезнь.
Эластография молочных желёз.**



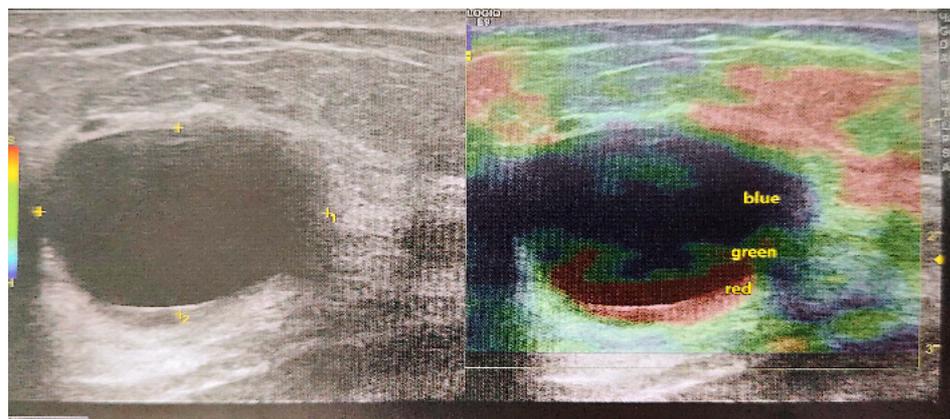
**Рис.21. Пациентка Н-ва, 47 лет. Кистозная мастопатия.
Эластография молочных желёз.**



**Рис. 22. Пациентка К-ва, 45 лет. Киста молочных желёз.
Эластография молочных желёз.**



**Рис.23. Пациентка А-ва, 44 года. Фиброаденома молочной железы.
Эластография молочных желёз.**



**Рис. 24. Пациентка А-ва, 47 лет. Киста правой молочной железы
Эластография молочных желёз.**

Изучалась корреляционная зависимость маммологической патологии в зависимости от видов гиперпластических процессов эндо-и\или миометрия (рис.4.9). Оказалось что, миома матки имеет прямую корреляцию с диффузными формами мастопатии

(корреляционное значение =0,6), аденомиоз имеет прямую корреляцию с кистами молочных желёз(корреляционное значение = 0,51)

При гиперплазии эндометрия без патологии миометрия в основном выявлено диффузная фиброзная мастопатия -9%. Пациентки, у которых миома матки сочеталась с гиперплазией эндометрия также часто выявлено диффузная фиброзная мастопатия -18%. Пациентки с аденомиозом и ГПЭ также часто выявлено фиброзная мастопатия, но отличии от других пациенток у них часто встречалось киста молочной железы-3%. У пациенток без аденомиоза кисты молочных желёз не наблюдались.

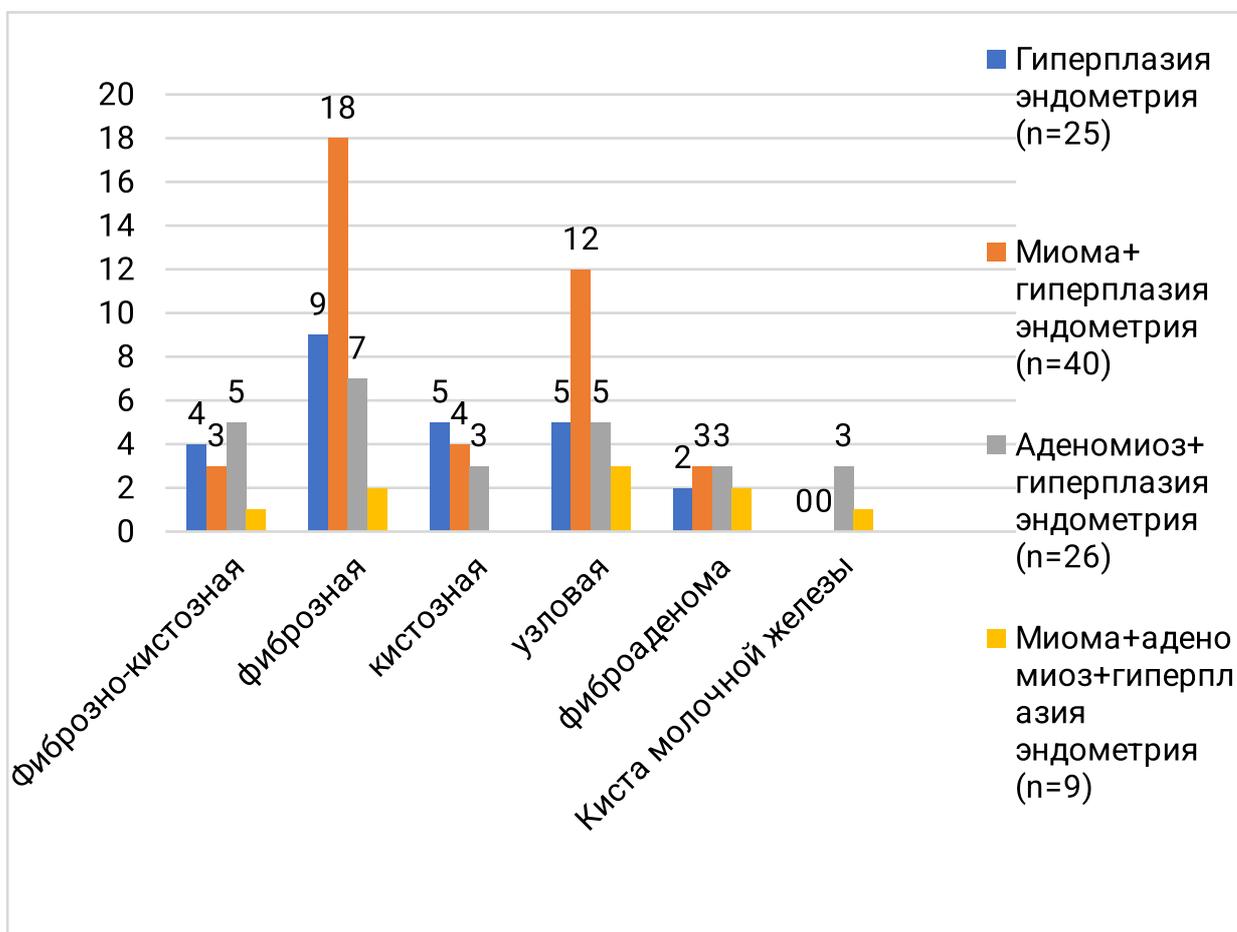


Рис. 25. Соотношение пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и/или миометрия по типам выявленных патологий молочных желез.

Таким образом, использование эластографии заметно расширяет диагностические возможности ультразвукового исследования, позволяя точнее различать доброкачественные и злокачественные опухоли молочной железы, что способствует сокращению числа ненужных биопсий. Кроме того, были получены следующие результаты:

- При анализе распределения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и/или миометрия в зависимости от выявленной маммологической патологии установлено, что кисты и кистозная мастопатия встречались преимущественно у женщин с аденомиозом;
 - узловые формы мастопатии довольно чаще встречались у женщин с ГЭ+ миома матки;
 - по данным рентгенмаммографии доброкачественные типы патологических процессов молочных желёз составили 100%, а по данным эластографии доброкачественные типы патологических процессов молочных желёз составили 98%.
 - при УЗИ маммографии обнаружены категории оценки 4,5,6 по BI-RADS, которые были направлены на консультацию к онкологу;
 - пациентки с узловыми формами мастопатии направлены к маммологу, ни у одной, из которых не выявлена малигнизация, после удаления узлов пациенткам проводилось гинекологическое лечение.

ГЛАВА V. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Известно, что гиперпластическими процессами матки (ГППМ) часто сочетаются с доброкачественными дисплазиями молочных желёз (ДДМЖ), частота сочетания этих патологических процессов составляет 60-65% [114, с.32-36]. Причинные факторы развития гиперпластических процессов женской репродуктивной системы разнообразны, однако точные механизмы, включая влияние молекулярно-генетических факторов, остаются недостаточно изученными. Применение комплексного подхода к исследованию этих процессов позволит выявить новые аспекты их патогенеза и взаимосвязи между гиперпластическими процессами матки и доброкачественными дисплазиями молочных желёз. Это, в свою очередь, создаёт основу для индивидуализации ведения пациенток, повышения эффективности терапевтических мероприятий и улучшения качества жизни без необходимости проведения радикальных хирургических вмешательств.

Современные направления профилактической медицины акцентируют внимание на оценке риска развития патологии с опорой на значимые молекулярно-генетические предикторы. Учитывая, что предрасположенность к гиперпластическим процессам эндометрия, миометрия и молочных желёз, их рецидивам и возможной малигнизации во многом определяется генетическими полиморфизмами, в настоящем исследовании была проведена оценка роли полиморфизмов rs1138272 (Ile/Val) и rs1138272 (Ala/Val) в гене GSTP1, а также rs5918 (T/C) в гене ITGB3 в формировании и взаимосвязи гиперпластических процессов эндометрия и/или миометрия с патологией молочных желёз у женщин в периоде перименопаузы.

Полученные результаты при изучении полиморфизмов rs 5918 в гене ITGB3 (T/C) (рис.26) подтверждают отсутствие достоверно значимой ассоциации между носительством аллелей T и C, а также генотипов T\T, T\C ($\chi^2=0,2$; $p=0.7$; OR=0,8; 95%CI:0.35-2,0) полиморфизма rs 5918 в гене ITGB3 (T/C) с развитием ГППМ. Данные факты можно объяснить тем, что полиморфизм rs 5918 в гене ITGB3 (T/C) не являются драйверными мутациями развития гиперпластических заболеваний матки и молочных желёз. Кроме того, при изучении основной группы пациенток в подобном ракурсе нами не было выявлено взаимосвязь данного полиморфизма с сочетанием данной патологии с заболеваниями молочных желёз.

Учитывая, что ген ITGB3 кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы тромбоцитарного рецептора фибриногена, нами было проведено исследование определения распределения аллелей и генотипа у пациенток, поступивших на обследование с жалобами на кровотечения (рис.26). Выявлено статистическая разница носительства T\C генотипа в гене ITGB3 (T/C) у пациенток с маточными кровотечениями. Таким образом, наличие генотипа T/C в гене ITGB3 может рассматриваться как предиктор повышенного риска развития кровотечений или рецидивов кровотечений у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и миометрия.

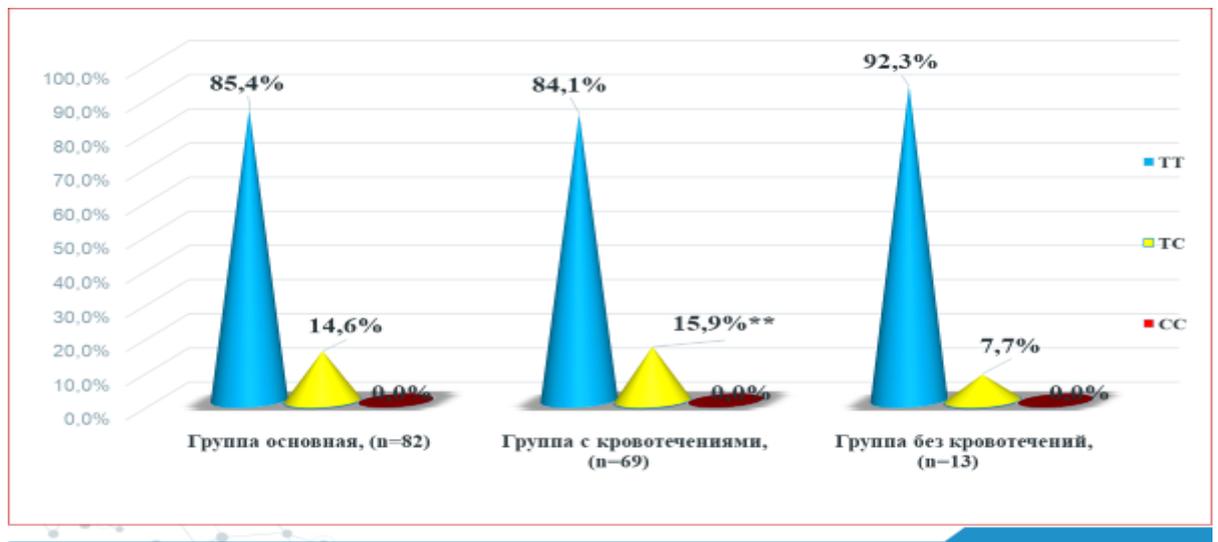


Рис.26. Распределения аллелей и генотипа полиморфизма rs 5918 в гене ITGB3 (T/C) у пациенток, поступивших на обследование с жалобами на кровотечения

Полученные результаты полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ala/Val) подтверждают отсутствие достоверно значимой ассоциации между носительством аллелей Ala и Val, а также генотипов Ala/Ala, Ala\Val ($\chi^2=0.5$; $p=0.5$; OR=1.4; 95%CI:0.59-3,04) полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ala/Val) с развитием гиперпластических процессов матки и заболеваний молочных желёз. Данные факты можно объяснить тем, что полиморфизм rs1138272 в гене GSTP1 (Ala/Val) не являются драйверными мутациями развития гиперпластических процессов эндометрия. Кроме того, при изучении группы сравнения в подобном ракурсе нами было выявлено отсутствие взаимосвязи данного полиморфизма с развитием заболеваний молочных желёз.

Несколько иная картина прослеживалась в отношении распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val), которые показывают, что в сводной группе пациенток с ГППМ доля аллелей Ile и Val имело значимое различие от показателей в группе условно-здоровых доноров

($\chi^2=11,3$; $p=0,01$; $RR=0,8$; $95\% CI:0,68-2,32$ $OR=2,4$; $95\%CI: 1,43-3,92$) (рис.7). В отношении распределения генотипов также прослеживалась схожая картина, т.е. имелось значимое различие по генотипу Ile/ Ile ($\chi^2=7,3$; $p=0,01$; $RR=0,7$; $95\%CI:0,37-1,24$ $OR=0,4$; $95\%CI:0,22-0,79$), а по генотипу Ile/Val была схожая картина с группой контроля ($\chi^2 = 1,5$; $p = 0,3$; $RR=1,3$; $95\%CI:0,72-2,36$ $OR = 1,5$; $95\% CI: 0,78-2,86$). Результат оценки встречаемости мутантного генотипа Val /Val имел сравнительное различие между основной группой, группой сравнения и группой контроля ($\chi^2 = 6,7$; $p = 0,01$; $RR=4,2$; $95\%CI:2,39-7,48$ $OR = 4,8$; $95\% CI:1,46-16$). Эти данные свидетельствуют о достоверной разнице в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val). (табл.5.1).

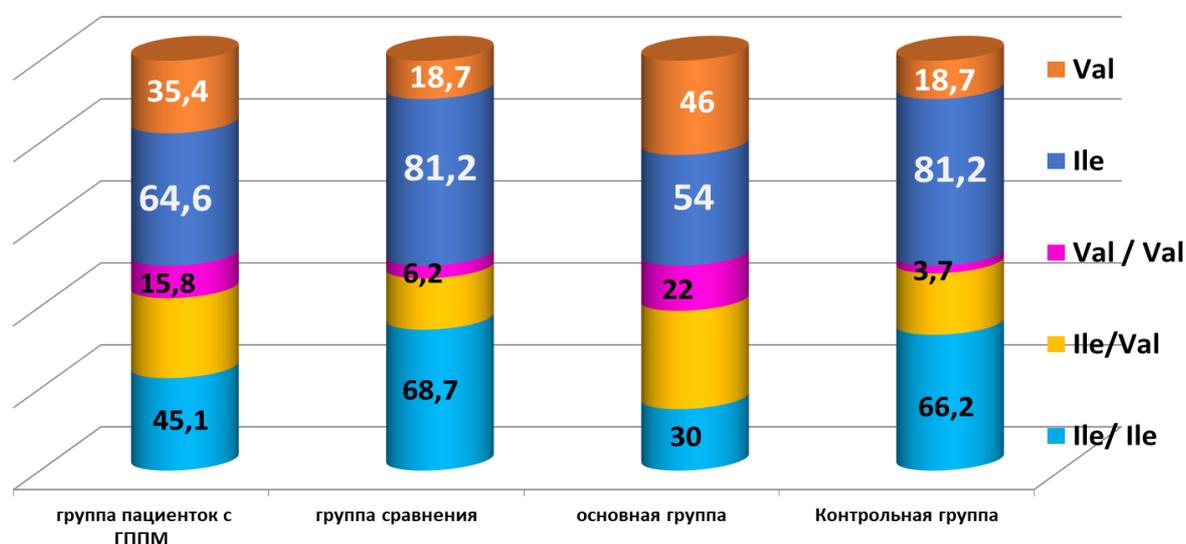


Рис.27. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в группе условно-здоровых доноров и у больных с гиперпластическими процессами

Определение AUC для полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в риске развития ГППМ у женщин в перименопаузе в основной группе AUC аллеля Val AUC=0.58, в сводной группе - AUC=0.64 и в группе сравнения - AUC=0.5. AUC гомозиготного генотипа Ile/Ile был равен в сводной группе 0,4, группе сравнения - 0,52, в группе пациенток, у кого патология матки сочеталась с

патологией молочных желёз - 0,32, а при сравнении основной группы и группы сравнения пациенток - AUC=0.7.

Определение AUC для полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в риске развития ГППМ и ДДМЖ у женщин в перименопаузе гетерозиготного генотипа Ile/Val показало, что в основной группе он был равен 0,6, в группе сравнения - 0,55 (табл1).

По результатам проведённого исследования установлено следующее: пациентки с гиперпластическими процессами матки и различными формами доброкачественных дисплазий молочных желёз не характеризуются значительным аллельным разнообразием генов, ассоциированных с предрасположенностью; наличие мутантного аллеля Val в гене GSTP1 у женщин с гиперплазией эндо- и миометрия способствует возникновению и прогрессированию различных форм доброкачественных дисплазий молочных желёз; полиморфизм rs1138272 (Ile/Val) в гене GSTP1 выступает как самостоятельный генетический маркер, обладающий прогностической значимостью для оценки риска развития гиперпластических процессов эндо- и миометрия у женщин в перименопаузальном периоде.

Таблица 5.1.

Показатели диагностической и прогностической эффективности полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в группе пациенток основной группы по встречаемости генотипа Ile\Val

Исследуемые группы	генотип	Прогностические показатели					
		Se	Sp	AUC	OR	95%CI	P
Пациенты с гиперпластическими состояниями эндо-и миометрия, (n=82)\контрольная группа	Ile\ Val	0,39	0,7	0,55	1,49	0,78-2,85	0,47
Основная группа,	Ile\ Val	0,48	0,7	0,6	2,15	0,04-4,44	0,32

(n=50)\контрольная группа							
Группа сравнения, (n=32)\контрольная группа	Ile\ Val	0,25	0,7	0,48	0,78	0,31-1,96	0,3
I группа и II группа	Ile\ Val	0,25	0,52	0,39	0,36	0,14-0,94	0,48

В итоге проведённого исследования выявлена значимая роль генетических факторов как элементов предрасположенности и иницирующих звеньев в развитии как изолированных гиперпластических процессов эндометрия и миометрия, так и их совокупности с доброкачественными дисплазиями молочных желёз.

ГЛАВА 6. ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

В нашем исследовании произведён расчёт прогностического коэффициента (табл. 6.1) для различных факторов: соматической и гинекологической патологии, наличия онкологических заболеваний у близких родственников, характеристик менструальной функции, а также выявления неблагоприятного генотипа гена GSTP1.

Таблица 6.1.

Коэффициенты прогноза риска развития гиперпластических процессов матки

Прогностические Факторы	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=90)	F	OR	RR	ПК
1	2	3	4	5	6	7
I. Соматическая патология						
Заболевания сердечно-сосудистой системы	80,0	22,2	6,6	14,0	3,6	5,6
Заболевания мочевыделительной	97,0	25,5	9,3	94,5	3,8	5,8

функции						
Избыточный вес	55,0	27,7	3,0	3,2	2,0	3,0
Ожирение	25,0	2,2	4,0	14,8	11,4	10,6
Заболевания щитовидной железы	43,0	8,9	4,4	7,7	4,8	6,8
Сахарный диабет	14,0	2,2	2,5	7,2	6,4	8,0
II онкологические заболевания гениталий у близких родственников						
Онкологические заболевания гениталий у близких родственников	20,0	1,1	3,8	22,5	18,2	12,6
III. гинекологическая патология						
Заболевания шейки матки	48	17,5	3,6	4,4	2,7	4,4
Воспалительные заболевания гениталий	35,0	10,0	3,3	4,8	3,5	5,4
Кисты яичников	19,0	2,2	3,2	10,4	8,6	9,4
Доброкачественные заболевания молочных желёз в анамнезе	25,0	1,1	4,5	30,0	22,7	13,6
IV Гинекологический и акушерский анамнез						
Раннее менархе	32,0	4,4	4,2	10,2	7,3	8,6
Количество беременностей 5 и более	28,0	8,8	2,7	4,0	3,2	5,0
Послеродовая лактация более 1 года	25,0	1,1	4,5	30,0	22,7	13,6

V Молекулярно- генетическое обследование						
Неблагоприятный аллель Val в гене GSTP1(Ile\Val)	46	18,7	3,2	3,7	2,5	3,9
Неблагоприятный генотип Val\ Val в гене GSTP1(Ile\Val)	22,0	3,7	3,1	7,3	5,9	7,7
Сочетание факторов	47	17	3,1	3,6	2,6	4,1

Из данных таблицы 6.1 видно, что расчет прогностического коэффициента выполнялся на основе статистических показателей, таких как отношение шансов (OR) и относительный риск (RR). Наиболее высокий прогностический коэффициент наблюдался у женщин с соматическими заболеваниями, ранним менархе, наличием гинекологических заболеваний и операций в анамнезе, а также при неблагоприятном варианте генотипа гена GSTP1.

Таблица 6.2

Шкала оценки факторов риска развития гиперпластических процессов матки с расчетом прогностического коэффициента (ПК ±)

Фактор риска гиперпластических процессов матки и молочных желёз	ПК «+»	Признаки указывающие на отсутствие гиперпластических процессов матки и молочных желёз	ПК « - »
Онкологические заболевания гениталий у близких родственников	+5	Отсутствие онкологических заболеваний гениталий у близких родственников	-2
Заболевания сердечно-сосудистой системы	+4	Отсутствие заболеваний сердечно сосудистой системы	-3
Избыточная масса тела	+3	Нормальное ИМТ	-2
Ожирение	+4	Норма ИМТ	-2
Заболевания щитовидной	+4	Отсутствие заболеваний	-2

железы		щитовидной железы	
Заболевания мочевыделительной системы	+4	Отсутствие заболеваний мочевыделительной системы	-2
Раннее менархе	+3	Своевременное менархе	-1
Нарушение менструальной функции в анамнезе	+4	Нарушения менструальной функции отсутствуют	-2
Количество беременностей 5 и более	+4	Количество беременностей От 1 до 5	-1
Аntenатальная гибель плода в анамнезе	+2	В анамнезе нет антенатальной гибели плода	0
Самопроизвольный выкидыш	+2	В анамнезе нет самопроизвольных выкидышей	0
бесплодие	+5	Отсутствие бесплодия	-2
Миома в анамнезе	+6	Миомы нет в анамнезе	-3
Воспалительные заболевания гениталий	+5	Воспалительных заболеваний гениталий нет	-2
Кисты яичников	+3	Кист яичников нет	-2
Неблагоприятный генотип Val\Val генотип в гене GSTP1(Ile\Val)	+6	Отсутствие неблагоприятного генотипа в гене GSTP1(Ile\Val)	-4

При одновременном наличии двух и более факторов прогностический коэффициент составил 4,12, что свидетельствует о его статистически значимой роли в формировании риска аномальных маточных кровотечений. В разработанной шкале оценки факторов риска развития гиперпластических процессов

матки и доброкачественных дисплазий молочных желёз каждый выявленный фактор учитывался как положительный признак («+») (табл. 6.2).

Таблица 6.3

Алгоритм интерпретации результатов прогностической оценки (последовательный анализ Вальда–Генкина)

Сумма прогностических коэффициентов						
-15	-11	-8	0	+8	+11	+15
95% вероятность неосуществления прогноза	75% вероятность неосуществления прогноза	Отсутствия тенденции и развития ГППМ с или без ДДМЖ	Неопределенный прогноз	Тенденция развития ГППМ с или без ДДМЖ	75% вероятность развития ГППМ с или без ДДМЖ	95% вероятность развития ГППМ с или без ДДМЖ

Результаты прогнозирования оценивались по последовательному анализу Вальда–Генкина (табл.6.3)

Отрицательная сумма прогностического коэффициента, равная -15 и более говорит о неактуальности прогноза гиперпластических процессов матки и молочных желёз с вероятностью 95%.

В ситуациях, когда суммарное значение прогностического коэффициента достигает +8–+11 баллов, вероятность достоверного прогноза составляет около 75%. При значениях ПК менее +8 прогноз расценивается как неопределённый. Разработанная прогностическая таблица для оценки риска развития гиперпластических процессов матки и доброкачественных дисплазий молочных желёз обеспечивает возможность прогнозирования их возникновения приблизительно в 78% наблюдений.

Выбор тактики ведения пациенток с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз в период перименопаузы

Лечение пациенток с ГППМ и ДДМЖ проводили с учетом результатов комплексного обследования (табл. 6.4). При выборе тактики лечения учитывались морфология эндометрия, состояние миометрия, диффузное или узловое поражение молочных желёз, наличие соматических заболеваний, а также особенности полиморфизма генов. Каждая пациентка была информирована о варианте лечения с получением информированного согласия. Согласно национальному протоколу пациенткам, поступившим в клинику с жалобами на кровотечение, назначали тренаксамовую кислоту, а также была назначена противовоспалительная и эмпирическая антибактериальная терапия [28, с.30-33; 67, с.10-20]

С учётом характера выявленных изменений эндометрия и миометрия, наличия либо отсутствия доброкачественной патологии молочных желёз, а также генетических факторов риска, в частности неблагоприятного варианта Val/Val гена GSTP1 (Ile/Val), женщинам перименопаузального возраста была индивидуально подобрана лечебная тактика. В зависимости от клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей пациенткам применялись следующие варианты лечения:

- медикаментозная гормональная терапия;
- малоинвазивные гистероскопические вмешательства;
- радикальное хирургическое лечение в объёме гистерэктомии.

Таблица 6.4

Тактика лечения пациенток основной группы с учётом морфологического состояния эндометрия и миометрия и полиморфных вариантов гена GSTP1 (Ile/Val)

Виды лечения	Патология эндо-миометрия и
--------------	----------------------------

	доброкачественные заболевания молочных желёз (n=100)
Дидрогестерон непрерывно+ прогестерон трансдермально+ индол -3 – карбинол-25(25%)	ЖГЭ-8(8%) ПЭ-17(17%)
Диеногест+ прогестерон трансдермально+ индол -3 – карбинол-15(15%)	Аденомиоз+ ЖГЭ-2(2%) Аденомиоз + ПЭ (после полипэктомии)-13(13%)
ВМС-ЛНГ+ прогестерон трансдермально+ индол -3 – карбинол-21(21%)	Миома матки+ПЭ (после полипэктомии)-9(9%) Миома матки+ЖГЭ-12(12%)
аГТРг+ прогестерон трансдермально+ индол -3 – карбинол-3(3%)	Миома матки+аденомиоз-3(3%)
Гистерэктомия+ прогестин трансдермально+ индол -3 – карбинол-36(36%)	Аденоматозная гиперплазия эндометрия-12(12%) Миома+аденомиоз+ наличие неблагоприятного генотипа в гене GSTP1(Ile\Val)-6(6%) Миома матки+ ЖГЭ+ наличие неблагоприятного генотипа в гене GSTP1(Ile\Val)-8(8%) Миома матки+ПЭ+ наличие неблагоприятного генотипа в гене GSTP1(Ile\Val)-8(8%) Аденомиоз+ПЭ+ наличие неблагоприятного генотипа в гене GSTP1(Ile\Val)-2(2%)

Гормональная терапия включало в себя назначение дидрогестерона по 10мг непрерывно в течение 6 месяцев, ВМС-ЛНГ, диеногест по 2мг в сутки 6 месяцев, аГТРг на 6 месяцев.

Пациенткам с диффузной мастопатией - 61(61%) назначили в качестве лечения прогестин- прожестожель. Прожестожель представляет собой гель с натуральным прогестероном (1 г на 100 г геля), предназначенный для местного перкутанного нанесения на область молочных желёз. Препарат был назначен пациенткам с диффузной мастопатией как дополнение к гормональному лечению

гиперпластических процессов эндо-и\или миометрия.

Назначали препарат в непрерывном режиме по 2,5 г геля на кожу каждой МЖ 2 раза в сутки ежедневно в течение 3 мес. Кроме прогестина трансдермального применения назначали препараты, обладающие антиоксидантным, иммуномодулирующим, противовоспалительным, антимуtagenным действием индол-3-карбинол карбинол по 200мг во время еды шесть месяцев и ферментный препарат сerraпептидазу по 10мг 2 раза сутки.

Пациенткам с узловой формой мастопатии-39(39%) лечение гиперпластических процессов эндо-и\или миометрия проводилось после консультации маммолога и удаления узлов, ни у одной пациентки с узловой мастопатией, гистологически не выявлена малигнизация. Тактика ведения пациенток с узловой мастопатией после удаления узлов не отличалось от тактики ведения пациенток с диффузной мастопатией.

Лечение дидрогестероном по 10мг/сутки в течение 6 месяцев проводили 8(8%) пациенткам основной группы, у которых диагностирована простая железистая гиперплазия эндометрия и пациенткам с полипами эндометрия после полипэктомии -17(17%).

Терапию диеногестом в течение 6 месяцев получали 15 (15%) пациенток с аденомиозом. У 2 (2%) женщин аденомиоз сочетался с гиперплазией эндометрия, тогда как у 13 (13%) – с полипом эндометрия. В случаях сочетания аденомиоза с полипом эндометрия препарат назначался после проведения гистероскопической полипэктомии.

Пациенткам с миомой матки и полипом эндометрия – 9(9%) после удаления полипов и 12(12%) пациенткам, у которых миома сочеталась с ЖГЭ, вставлен ЛНГ содержащий ВМК.

Пациенткам, у которых миома матки сочеталась с аденомиозом – 3(3%) назначили аГТРг.

- Гистерэктомия проведена 36(36%) пациенткам;
- всем 12(12%) пациенткам с аденоматозной гиперплазией эндометрия;
 - шести пациенткам с миомой матки и аденомиозом у которых выявлен неблагоприятный генотип в гене GSTP1(Ile\Val);
 - восьми пациенткам, у которых выявлена миома матки+ ЖГЭ+ наличие неблагоприятного генотипа в гене GSTP1(Ile\Val);
 - восьми пациенткам, у которых выявлена миома матки+ ПЭ+ наличие неблагоприятного генотипа в гене GSTP1(Ile\Val);
 - двум пациенткам, у которых выявлено было аденомиоз + полип эндометрия и наличие неблагоприятного генотипа в гене GSTP1(Ile\Val).

Лечение дидрогестероном непрерывно назначили 32(26,6%) пациенткам из группы сравнения (табл.6.5).

Пациенткам с миомой матки и полипом эндометрия – 18(15%) после удаления полипов и 16(13,3%) пациенткам, у которых миома сочеталась с ЖГЭ, вставлен ЛНГ содержащий ВМК.

Таблица 6.5

Выбор вида лечения у пациенток группы сравнения в зависимости от морфологии эндо-миометрия и полиморфизма генотипа в гене GSTP1(Ile\Val)

Виды лечения	Патология эндо-миометрия и доброкачественные заболевания молочных желёз (n=120)
Дидрогестерон непрерывно- 37(30,8%)	ПЭ-5(4,2%) ЖГЭ-32(26,6%)
Диеногест-31(25,8%)	Аденомиоз+ ЖГЭ-26(21,7%) Аденомиоз + ПЭ (после полипэктомии)-5(4,2%)
ВМС-ЛНГ-34(28,3%)	Миома матки+ПЭ (после полипэктомии)-18(15%) Миома+ ЖГЭ-16(13,3%)

аГтРг-7(5,8%)	Миома матки+аденомиоз-7(5,8%)
Гистерэктомия- 11(9,2%)	Аденоматозная гиперплазия эндометрия-3(2,5%) Миома+аденомиоз+ наличие неблагоприятного генотипа в гене GSTP1(Ile\Val)-3(2,5%) Миома+ЖГЭ+ наличие неблагоприятного генотипа в гене GSTP1(Ile\Val)-5(5,8%)

Пациенткам с сочетанием миомы матки и аденомиоза агонисты ГнРГ были назначены в 7 случаях (5,8%). Гистероскопическая полипэктомия выполнена у 5 пациенток (4,2%) при отсутствии патологических изменений со стороны миометрия.

Гистерэктомия проведено 11(9,2%) пациенткам;

- всем 3(2,5%) пациенткам с аденоматозной гиперплазией эндометрия;
- трём пациенткам с миомой матки и аденомиозом у которых выявлен неблагоприятный генотип в гене GSTP1(Ile\Val);
- пяти пациенткам, у которых выявлена миома матки+ ЖГЭ+ наличие неблагоприятного генотипа в гене GSTP1(Ile\Val);

Таблица 6.6

Виды гормонального и хирургического метода лечения у пациенток I и II группы

Виды лечения	Основная группа n=100	Группа сравнения n=120
Дидрогестерон	25(25%)	37(30,8%)
Диеногест	15(15%)	31(25,1%)
ВМК-ЛНГ	21(21%)	34(28,3%)
аГтРг	3(3%)	7(5,8%)
Гистерэктомия	36(36%)	11(9,2%)

Таким образом, гормональное лечение пациенток основной группы составило- 64% и гистерэктомия -36% (табл.6.6). Из исследования следует, что изучение полиморфизма гена GSTP1

позволило значительно расширить показания к проведению радикальных оперативных вмешательств, так как мутантный неблагоприятный генотип в гене GSTP1 выявлен у 35(35%) пациенток основной группы.

Гормональное лечение пациенток группы сравнения составило 90,8%. Так как в этой группе пациенток неблагоприятный генотип выявлен только у 10(8,3%) пациенток, а также в гистологической структуре эндометрия аденоматозная гиперплазия эндометрия выявлено только у 3(2,5%) пациенток. Гистерэктомия в группе сравнения составило- 9,2%.

Результаты изучения эффективности лечения пациенток с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз

Результаты динамического наблюдения за состоянием молочных желёз на фоне проводимой гормональной терапии в целом соответствуют данным, опубликованным в исследованиях других авторов, посвящённых данной проблеме [67, с.10–20].

У подавляющего большинства пациенток группы сравнения, исходно не имевших патологии молочных желёз, в процессе гормонального лечения структурных изменений в ткани молочных желёз выявлено не было. Вместе с тем нами был проведён детальный анализ динамики маммологического статуса у пациенток основной группы с учётом применяемого варианта гормональной терапии, что позволило оценить влияние различных гормональных препаратов на состояние молочных желёз.

Учитывали состояние эндометрия у пациенток, получивших гормональное лечение-47(47%) и у пациенток, которым было проведено гистероскопическая полипэктомия-17(17%). Кроме этого, наблюдали за состоянием молочных желёз всех пациенток основной группы-100(100%).

Для оценки результативности проводимого лечения

пациенток ультразвуковой контроль М-эхо эндометрия выполнялся дважды: первый – спустя 3 месяца от начала гормональной терапии, второй – через 6 месяцев. По данным обоих контрольных исследований ультразвуковых признаков утолщения эндометрия выявлено не было ни у одной пациентки. Средняя толщина эндометрия составила $3,1 \pm 0,4$

Второй контроль результатов лечения проведён через 6 месяцев у 64(64%) пациенткам основной группы и 89(74,2%) пациенткам группы сравнения. При этом обнаружен рецидив, в одном случае у пациентки основной группы, которой был вставлен ВМС-ЛНГ, в виде гиперплазии эндометрия, а также наблюдалось мастодиния, которой было решено произвести гистерэктомию. Также у двух пациенток группы сравнения, которые принимали дидрогестерон непрерывно, у которых был рецидив гиперплазии эндометрия, у остальных пациенток и в группе сравнения, и в основной группе эндометрий был $3,3 \pm 0,5$ мм.

При динамическом контроле состояния молочных желёз признаков отрицательных изменений по данным рентгенологической и ультразвуковой маммографии выявлено не было. В ходе последующего наблюдения пациентки также не предъявляли жалоб, связанных с состоянием молочных желёз.

Таким образом, результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия и/или миометрия, назначаемая с учётом исходного маммологического статуса, не оказывает неблагоприятного влияния на молочные железы, способствует снижению частоты их патологии и не требует дополнительного медикаментозного вмешательства для коррекции сопутствующих доброкачественных заболеваний молочных желёз.

Анализ результатов лечения пациенток в двух группах через 6

месяцев после проведенной терапии свидетельствует о эффективности проведенного лечения основной группе и группе сравнения, 98,4% и 97,7% соответственно.

Таким образом, при выборе тактики лечения учитывались морфология эндометрия, состояние миометрия, диффузное или узловое поражение молочных желёз, наличие соматических заболеваний, а также особенности полиморфизма генов. Анализ результатов лечения пациенток обеих групп через 6 месяцев после завершения терапии показал высокую эффективность проводимого лечения гиперпластических процессов матки, которая составила 98,6% в основной группе и 94% – в группе сравнения.

С учётом комплексного обследования, включающий в себя определение неблагоприятного генотипа в гене GSTP1, нами разработан алгоритм ведения женщин с ГППМ в период перименопаузы. В заключение следует отметить, что комплексное обследование пациенток с гиперпластическими процессами матки, а также оценка роли генетических детерминант в особенностях течения заболевания и его сочетании с доброкачественными дисплазиями молочных желёз, позволили расширить представления о диагностических аспектах данной патологии и обосновать целесообразность дифференцированного подхода к профилактике малигнизации, предупреждению рецидивов и выбору органосохраняющих методов лечения.



Рис.28.Алгоритм ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндо-и\или миометрия и доброкачественными дисплазиями молочных желёз в период перименопаузы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перименопауза - критический период в жизни женщины, который сопровождается многочисленными изменениями во всех системах организма [49, с.250; 70, с.163]. В последние годы обращает на себя внимание учащение случаев выявления доброкачественных заболеваний молочных желёз (ДЗМЖ) у пациенток с гинекологической патологией в период перименопаузы [45, с.92-99]. При этом наиболее часто у больных с патологией молочных желез выявляются гиперпластические процессы внутренних половых органов (миома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз) [33, с.177-182].

В перименопаузальном периоде сочетанное поражение эндометрия и молочных желёз выявляется у 73,5 % пациенток. Согласно данным Е.В. Дмитриевой, при миоме матки наиболее часто отмечается диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента (до 50 %), тогда как при гиперплазии эндометрия преимущественно диагностируется диффузная мастопатия с доминированием фиброзных изменений, частота которой достигает 29,7 %.

В этот же период отмечается пик обращений женщин к гинекологам по поводу маточных кровотечений, зачастую требующих проведения радикальных хирургических вмешательств. Учитывая, что продолжительность перименопаузального периода, по данным различных авторов, составляет от 5 до 15 лет, можно представить, насколько велика численность женщин, сталкивающихся с этой проблемой (Аксель Е.М., 2018).

Цель нашей работы заключалась в разработке плана лечебных и профилактических мероприятий по ведению женщин с

сочетанными гиперпластическими процессами матки и молочных желез у женщин в перименопаузе.

Нами обследованы 100 пациенток с гиперпластическими процессами эндо- и/или миометрия, у которых были диагностированы доброкачественные дисплазии молочных желёз. Группу сравнения составили 120 женщин в перименопаузальном периоде с гиперплазией эндо- и/или миометрия, которым было проведено комплексное маммологическое обследование, при этом патология молочных желёз не выявлена. Контрольную группу образовали 90 женщин перименопаузального возраста без гинекологической патологии, проходивших лечение в гинекологическом отделении многопрофильной клиники СамГосМУ в 2022–2024 гг.

Эффективное и рациональное ведение любого заболевания напрямую зависит от своевременной и точной диагностики. В период перименопаузы недостаточная или несвоевременная первичная диагностика нередко становится причиной проведения большого числа радикальных операций, длительных, а порой неоправданных курсов гормональной терапии, а также позднего выявления рака эндометрия и молочных желез (Берштейн Л.М., 2018). В связи с этим нами также было проведено изучение семейного анамнеза пациенток.

Анализ анкетирования пациенток обеих групп показал, что в основной группе у 11 (8,8 %) женщин в семейном анамнезе имелись злокачественные опухоли различной локализации у бабушек, матерей и сестер. В контрольной группе только 1 (1,1 ± 1,1 %) пациентка указала на наличие рака кишечника среди родственниц. В целом, у каждой пятой женщины основной группы наблюдались случаи злокачественных опухолей у близких родственников.

По данным исследований И.В. Высоцкой и соавторов, прослеживается тесная взаимосвязь между злокачественными опухолями органов репродуктивной системы, в связи с чем в клинической практике нередко регистрируются первично-множественные опухолевые процессы. Наиболее часто отмечается сочетание рака молочной железы с карциномой эндометрия либо яичников. Выявленная закономерность синхронного или метасинхронного развития новообразований в различных органах послужила основанием для формирования концепции их общей гормональной детерминированности, что в конечном итоге указывает на сходство патогенетических механизмов развития указанных локализаций злокачественных опухолей.

Известными факторами риска развития гиперпластических процессов эндо- и/или миометрия и заболеваний молочных желёз, являются избыточная масса тела и ожирение. Их воздействие, вероятно, реализуется за счёт усиленного образования эстрогенов в жировой ткани либо за счёт увеличения их биологической доступности, что обусловлено снижением продукции тестостерон-эстроген-связывающего глобулина (ТЭСГ) (Берштейн Л.М.2018). По данным Берштейн Л.М. риск развития неоплазий составляет 22% у пациенток с избыточным весом, в нашей работе риск развития гиперпластических процессов матки и молочных желёз составило у пациенток с ожирением составило 25%.

Большинство исследователей отмечают, что использование исключительно анамнестических данных для оценки риска гиперпластических изменений гормонозависимых органов является недостаточно информативным (Высоцкая И.В., Летягин В.П., Черенков, 2015). Это обстоятельство связано с тем, что в ряде наблюдений заболевания молочных желёз формируются у женщин

при отсутствии отягощённого соматического либо акушерско-гинекологического анамнеза. В то же время существующие представления о мультифакторной природе гиперпластических процессов матки и молочных желёз преимущественно базируются на их ассоциации с различными формами экстрагенитальной и гинекологической патологии. В нашем исследовании именно соматические и гинекологические заболевания, а также особенности становления менархе оказались значимыми факторами риска развития гиперпластических процессов как матки, так и молочных желёз.

Имеются убедительные данные о связи дисфункции щитовидной железы с развитием мастопатии и гиперплазии эндометрия, представленные В.Е. Радзинским (2017). Дополнительно заслуживает внимания исследование Е.А. Сандаковой, И.Г. Жуковской и соавторов (2021), продемонстрировавших, что увеличение щитовидной железы может служить биологическим маркером воздействия экопатогенных факторов. В нашем исследовании у большинства пациенток с аденомиозом, его сочетанием с миомой матки и локализованными формами доброкачественных дисплазий молочных желёз выявлялся диффузный зоб.

Анализ особенностей менструального цикла свидетельствует о возможном присутствии исходной дисфункции регуляторных механизмов репродуктивной системы. Несмотря на то, что ряд авторов (Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Бабышкина Н.Н., 2014) не выявлял прямой зависимости между возрастом менархе и развитием различных форм мастопатии, в нашем исследовании была установлена связь нарушений менструального цикла с

формированием гиперпластических процессов матки и молочных желёз.

Изучение анамнеза лактационной функции подтвердило ранее установленные данные о влиянии продолжительности периода грудного вскармливания, его нарушений и частоты маститов на развитие доброкачественных дисплазий молочных желёз, особенно локализованных форм, на фоне гиперпластических процессов матки (Сырцова Л.Е., 2016).

Кратковременный или полностью отсутствующий лактационный период большинством исследователей рассматривается как фактор, способствующий развитию различных форм мастопатий (Сухарева Е.А., Егорова А.Г., Сомов А.Н., Мезин В.Я., 2017). В то же время ряд авторов указывает на неблагоприятное влияние чрезмерно длительной лактации, превышающей один год, на здоровье молочных желёз (Усманова Т.Э., 2016). Эти наблюдения согласуются с нашими данными: у пациенток с локализованными формами доброкачественных дисплазий молочных желёз отмечались именно такие патологические особенности лактационного периода.

Воспалительные заболевания органов малого таза оказывают заметное воздействие на структуру и функцию гипофизарно-яичниковой оси, однако изменения в молочных железах при этих патологиях проявляются менее выражено, чем при гиперпластических процессах матки (Auclair M.H., 2019).

Наши наблюдения подтверждают эти данные: в анамнезе у пациенток с диффузными формами доброкачественных дисплазий молочных желез на фоне гиперпластических процессов матки воспалительные заболевания органов репродуктивной системы встречались наиболее часто.

Комплексное обследование, включающее гинекологический и маммологический скрининг, показало высокую частоту сочетания доброкачественных дисплазий молочных желез с гиперпластическими процессами матки – 58%, что указывает на тесную взаимосвязь между патологическими процессами в этих органах и согласуется с данными других исследователей (Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т., 2018).

Дополнительно было установлено, что при миоме матки диффузные формы мастопатии выявлялись чаще, чем при иных гиперпластических состояниях матки – в 18% случаев. Эти наблюдения подтверждают результаты М.И. Кобрины и Л.И. Мальцевой (2018), которые сообщали о выявлении аналогичной патологии молочных желез примерно у каждой пятой пациентки.

Рентгенологическое и ультразвуковое обследование молочных желез у женщин с доброкачественными дисплазиями выявило, что патологические изменения встречались с примерно одинаковой частотой в виде фиброзных и смешанных форм – примерно у 25% пациенток. Аденоз регистрировался несколько чаще, затрагивая около одной трети обследованных женщин. В то же время при миоме матки морфологическая картина локализованных форм ДДМЖ преимущественно соответствовала фиброзно-кистозной мастопатии.

У пациенток с аденомиозом чаще выявлялись кисты молочных желез или кистозная мастопатия, при этом корреляционная зависимость составила 0,5, что согласуется с данными А.Д. Каприной и Н.И. Рожковой.

У пациенток с аденомиозом наименее выраженные эндометриоидные изменения матки наблюдались у женщин с диффузной мастопатией I–II степени, тогда как при

локализованных формах доброкачественных дисплазий молочных желёз чаще отмечалась III степень тяжести поражения.

Анализ жалоб женщин обеих основных групп показал, что при поступлении в клинику кровянистые выделения различной интенсивности фиксировались у большинства пациенток: 78 (65,0±4,3%) женщин группы сравнения и 70 (70,0±4,6%) – основной группы. Наши данные соответствовали данным авторов (Dood R.L., Gracia C.R., Sammel M.D. et al 2014)

При бимануальном исследовании ни у одной пациентки с ГППМ и ДДМЖ не отмечены нормальные размеры матки (таб.3.3). Размеры матки соответствующие 5-6 недельному сроку беременности диагностированы у 69(57,5±4,5%) пациенток I группы и 40(40,0±4,9%) II группы.

Аденомиоз оказался второй по распространённости патологией среди обследованных женщин: он диагностирован у 34 (28,3 ± 4,1%) пациенток группы сравнения и у 26 (26,0 ± 4,4%) женщин основной группы, тогда как в контрольной группе данное состояние встречалось лишь у 6 (6,7 ± 2,6%) участниц, $p < 0,001$. Полученные данные указывают на высокую частоту сочетания гиперпластических изменений эндометрия с другими пролиферативными нарушениями матки и молочных желёз у женщин перименопаузального периода, что полностью соответствует наблюдениям Савиловой А.М., Юшиной М.Н., Рудимовой Ю.В. (2016).

Наиболее информативным показателем при ультразвуковом исследовании является толщина эндометрия (срединное М-эхо) (Саркисов С.Э., 2016). По нашим данным, при наличии кровотечений М-эхо колебалось от 7 до 20 мм, в среднем составив 16,1 ± 5,6 мм. Лишь у 3 (2,5 ± 1,4%) пациенток основной

группы эндометрий имел тонкую структуру.

Изучалась корреляционная зависимость маммологической патологии в зависимости от видов гиперпластических процессов эндо-и\или миометрия. При гиперплазии эндометрия без патологии миометрия в основном выявлено диффузная фиброзная мастопатия -9%. У пациенток, у которых миома матки сочеталась с гиперплазией эндометрия также часто выявлено диффузная фиброзная мастопатия -18%. Пациентки с аденомиозом и ГПЭ также часто выявлено фиброзная мастопатия, но отличии от других пациенток у них часто встречалось киста молочной железы-3%. У пациенток без аденомиоза кисты молочных желёз не наблюдались.

Гистероскопия при гиперпластических процессах полости матки (ГППМ) представляет собой метод прямой визуализации внутриматочной патологии и обеспечивает возможность точной биопсии под контролем зрения. Процедура может проводиться как в амбулаторных условиях с минимальной или без анестезии, так и в операционной с применением местной или общей анестезии. Основное преимущество гистероскопии перед «слепой» дилатацией и выскабливанием (ДВМ) заключается в возможности целенаправленного взятия ткани эндометрия для гистологического исследования (Давыдов А.И., 2015).

В рамках нашего исследования всем пациенткам с ГППМ (100 %) была выполнена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки. Как отмечает А.И. Давыдов, типичные гистероскопические признаки – утолщение и отёчность бледно-розовой слизистой, образование множества складок различной высоты, полиповидные разрастания, большое количество железистых протоков, а также характерное волнообразное движение эндометрия при изменении скорости потока жидкости (феномен

«подводных растений») – могут быть не выявлены, если обследование проводится на фоне активных аномальных маточных кровотечений.

Всем пациенткам после выскабливания полости матки проводилось морфологическое исследование соскобов.

По данным Овсянникова Т.В. железистая гиперплазия эндометрия часто является причиной кровотечений в перименопаузе (77,1%), полипы (33,8%), ЖКГЭ и АГЭ (6,0%) выявлялись почти одинаково редко. ВОЗ с 2015 года рекомендует название АГЭ переименовать в эндометриальную интраэпителиальную неоплазию. В наших исследованиях частыми видами гиперпластических процессов эндометрия были полипы эндометрия, их частота составила 58%, в 23% случаев в основной группе и группе сравнения соответственно, что почти подходит данным некоторых авторов (Капустина.З.А, Муминова.М.С., Прядко.М.С.2017).

В условиях современного антропогенного воздействия особое значение приобретает поиск молекулярных предикторов гиперпластических процессов органов репродуктивной системы, включая генетические полиморфизмы ферментов, участвующих в детоксикации ксенобиотиков, и определяющих повышенную чувствительность тканей к экзогенным токсинам. По данным ряда авторов (Asaturova A., Dumanovskaya M., Chernukha G., Kogan E., Fayzullina N., 2014), репротоксическое действие ксенобиотиков проявляется через стимуляцию патологической пролиферации клеток репродуктивных органов, что связано с их конкурентным взаимодействием с рецепторами половых стероидов. Дополнительно подчеркивается ключевая роль оксидативного стресса в развитии гиперпластических состояний, возникающего

на фоне дисбаланса между антиоксидантными и монооксигеназными системами организма, индуцированного ксенобиотическими агентами (Dasgupta M., 2017).

Современные направления профилактической медицины акцентируют внимание на определении риска формирования патологий на основе выявления значимых молекулярно-генетических предикторов. С учетом того, что предрасположенность к гиперпластическим процессам матки и молочных желёз, их рецидивам и возможной малигнизации во многом определяется наличием определенных генетических полиморфизмов, в нашем исследовании был проведен анализ значимости полиморфизмов rs1138272 гена GSTP1 (Ile/Val и Ala/Val) и rs5918 гена ITGB3 (T/C) в контексте формирования и взаимосвязи гиперпластических процессов матки и молочных желёз у женщин в период перименопаузы.

Согласно данным Киселева В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафьяна Л.А. и Сухих Г.Т., полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы P1 (GSTP1), обусловленный заменой нуклеотидов в позициях 313 и 314 TPI, приводит к образованию четырёх функционально отличающихся изоформ фермента. В частности, носительство генотипа GG у GSTP1 связано с повышенным риском развития рака молочной железы среди китайской популяции, с относительным риском (OR) 1,297. В наших исследованиях также выявлена значимость данного гена: анализ полиморфизма rs1138272 (Ile/Val) в GSTP1 показал, что его AUC превышает 0,6 при оценке риска формирования гиперпластических процессов матки и заболеваний молочных желёз у женщин с патологией матки в период перименопаузы, что подтверждает его важную прогностическую роль.

Полиморфизм rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) выступает в

качестве маркера среднего классификатора, что позволяет его определить в качестве самостоятельного маркера в риске развития гиперпластических процессов матки и молочных желёз.

В ходе исследования были установлены следующие ключевые моменты:

- пациентки с гиперпластическими процессами матки (ГППМ) в сочетании с различными формами доброкачественных дисплазий молочных желёз (ДДМЖ) характеризовались высокой аллельной вариабельностью генов, участвующих в предрасположенности к данным патологиям;

- наличие у женщин с ГППМ и ДДМЖ мутантного аллеля Val в гене GSTP1 ассоциировано с повышенным риском формирования и прогрессирования различных форм ДДМЖ.

- полиморфизм rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) выступает самостоятельным генетическим маркером, обладающим прогностической ценностью при оценке риска развития ГППМ и ДДМЖ у женщин в период перименопаузы.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали значимое участие генетических детерминант в качестве факторов риска и иницирующих элементов в развитии как изолированных гиперпластических процессов матки (ГППМ) и доброкачественных дисплазий молочных желёз (ДДМЖ), так и их сочетанных форм.

Учитывая, что ген ITGB3 кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы тромбоцитарного рецептора фибриногена нами было проведено исследование определения распределения аллелей и генотипа у пациенток, поступивших на обследование с жалобами на кровотечения

(Undas et al., 2001). При обследовании пациенток с кровотечениями гетерозиготный генотип T\C rs 5918 в гене ITGB3 достоверно чаще встречался у пациенток с кровотечениями. Таким образом, при определении в сыворотки крови гетерозиготного генотипа в гене ITGB3 говорит о возможных кровотечениях и рецидивов кровотечения.

Мы провели расчет прогностического коэффициента с учетом различных факторов: наличия соматической и генитальной патологии, информации об онкологических заболеваниях у близких родственников, особенностей менструальной функции и наличия неблагоприятного генотипа в гене GSTP1.

Лечение пациенток с ГППМ проводили с учетом результатов комплексного обследования. При выборе лечения больных учитывались морфология эндометрия и состояние миометрия, наличие соматических заболеваний, виды мастопатии, а также особенности полиморфизма генов (Щербина Н. А., Танько О. П., Раков А. В 2015). На основании результатов гистологического заключения и данных дополнительных исследований пациенткам были рекомендованы и проведены соответствующие методы лечения.

Для гормональной терапии больных с гиперпластическими процессами эндо-и\или миометрия в период перименопаузы мы применяли дидрогестерон, диеногест и ВМС-ЛНГ и аГТРГ (Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. 2018)

В течение последних десяти лет для длительной монотерапии гиперплазии эндометрия (ГЭ) применяют агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ). Их действие основано на обратимой блокаде секреции гипофизарных гонадотропинов, что фактически создает «селективную медикаментозную гипофизэктомия» и

приводит к полной подавлению функции яичников. Дидрогестерон влияет антипролиферативным действием, препарат увеличивает активность некоторых факторов роста, уменьшает экспрессию металлопротеиназ и, как следствие угнетает пролиферацию железистых и стромальных клеток эндометрия, уменьшает экспрессию эстрогенных рецепторов, снижает время присутствия эстрадиола в ядре клетки (Г.Е. Чернуха, А.В. Асатунова, И.А. Иванов, А.А. Коршунов 2020). Наиболее признанным видом гормонотерапии является назначение прогестагенов, однако виды, длительность и схемы лечения не универсальны. Диеногест эффективно подавляет образование простагландина E₂-важнейшего медиатора вовлеченного в механизм пролиферации, апоптоза при аденомиозе (Г.М. Савельева, А.А. Соломатина, Е.Н. Карева, Л.С. Булатова, Н.А. Коцюбинская 2015)

Учитывая патогенетическую обусловленность дефицита прогестерона, пациенткам с диффузной мастопатией назначили в качестве лечения прогестин- прожестожель. Прожестожель представляет собой гель, содержащий натуральный прогестерон в концентрации 1 г на 100 г геля. Препарат предназначен для местного перкутанного нанесения на область молочных желёз и оказывает минимальное влияние на уровень прогестерона в плазме крови.

Препарат был назначен пациенткам с диффузной мастопатией как дополнение к гормональному лечению ГППМ у 32(32%) пациенток. Назначали препарат в непрерывном режиме по 2,5 г геля на кожу каждой МЖ 2 раза в сутки ежедневно в течение 3 мес.

Пациенткам с диффузной мастопатией, у которых была произведена гистерэктомия – 20(20,0%) пациенток и пациентки у которых произведена абляция эндометрия и имеется диффузная мастопатия был назначен гомеопатический препарат, обладающий

анти-пролиферативным действием индол -3- карбинол по 200мг во время еды три месяца. Кроме этого, данный препарат был назначен 4 (4,0%) пациенткам, которые отказались от гормональной терапии.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что при одновременном наличии гиперпластических процессов эндометрия и молочных желёз в период перименопаузы наиболее эффективным подходом является применение гормональной терапии, что подтверждается данными других авторов. Полученные данные также демонстрируют целесообразность использования синтетических прогестинов для лечения гиперплазии эндометрия, одновременно способствуя уменьшению проявлений диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. Эти наблюдения согласуются с выводами Е.Н. Борис, В.В. Суменко, Л.М. Онищик и И.В. Малышевой (2018).

Пациентки с узловой мастопатией и пациентки, у которых выявлен по УЗИ маммографической картине BI-RADS 4 и более были направлены к маммологу.

Анализ результатов лечения больных в двух группах через 6 месяцев после проведенной терапии свидетельствует о эффективности проведенного лечения гиперпластических процессов матки, 98,6% и 94% соответственно.

Заключая, мы полагаем, что комплексное обследование пациенток с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз, определение влияния генетических детерминант на течение заболевания, способствует внесению дополнений по вопросам диагностики, а также это подтверждает целесообразность разработки подходов к прогнозированию патологий молочных желёз у женщин с гиперпластическими

процессами матки и, наоборот, прогнозирования гиперпластических процессов матки у пациенток с заболеваниями молочных желёз, а также даёт возможности проведения комплексного органосохраняющего лечения.

Выводы

- Наиболее значимыми клиническими факторами риска развития гиперпластических процессов матки и молочных желёз в период перименопаузы являются нарушение жирового обмена (прогностический коэффициент (ПК)=10,6), заболевания щитовидной железы (ПК=6,8), сахарный диабет (ПК=8), ранее наступление менархе (ПК=8,6), онкологические заболевания у близких родственниц (ПК=12,6), доброкачественные заболевания молочных желёз в анамнеза (ПК=13,6), кисты яичников (ПК=9,4).

- У пациенток с гиперпластическими процессами эндо- и миометрия частота доброкачественных дисплазий молочных желёз составила 58%. Узловые формы мастопатии достоверно чаще сочетаются с миомами матки ($r=0,6$), кисты и кистозная мастопатия с аденомиозом ($r=0,51$).

- Наибольшей достоверностью среди возможных аллельных и генотипических вариантов локуса Ile/Val GSTP1 для детерминации риска развития гиперпластических процессов матки и доброкачественных дисплазий молочных желёз в исследованных группах обладают аллель Val и генотип Val/Val. Риск развития при носительстве генотипического варианта Val/Val гена GSTP1 значимо увеличивается в 4,2 раза ($\chi^2=6,7$; $p=0,01$; OR=4,8; RR=4,2) в группе пациентов с гиперпластическими процессами матки и особенно в основной группе пациентов, у которых имелись и доброкачественные дисплазии молочных желёз – в 5,8 раза ($\chi^2=10,7$; $p=0,01$; OR=7,2; RR=5,9).

- Неблагоприятные генотипические варианты полиморфного локуса Ala/Val гена GSTP1 самостоятельно не оказывает влияния на развитие гиперпластических процессов матки и молочных желёз и соответственно данный полиморфизм самостоятельно не ассоциирован с формированием гиперпластических процессов эндо- и миометрия и доброкачественных заболеваний молочных желёз ($\chi^2=0,5$; $p=0,5$; OR=1,4; RR=1,3).

- Неблагоприятные генотипические варианты полиморфного локуса T/C гена ITGB3 самостоятельно не оказывают влияния на развитие гиперпластических процессов матки и молочных желёз ($\chi^2=0,7$; $p=0,4$; OR=0,6; RR=0,7). При обследовании пациенток с аномальными маточными кровотечениями гетерозиготный генотип T/C в гене ITGB3 в 2 раза чаще встречался у пациенток с кровотечениями ($p<0,001$), носительство данного генотипа говорит о возможных кровотечениях или рецидивах кровотечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндо- и миометрия.

- Анализ различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) между пациентками с гиперпластическими процессами матки и пациентками у которых гиперпластические процессы матки сочетались с доброкачественными заболеваниями молочных желёз, показал отсутствие различий, что говорит о генетической связи гиперпластических процессов матки и молочных желёз ($\chi^2=3,6$; $p=0,1$; OR=0,2; RR=0,3).

- Применение разработанного алгоритма ведения пациенток с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз в период перименопаузы с учётом изученных клинико-морфо-генетических показателей, дает возможность избрать дифференцированную тактику ведения, направленную на предотвращение развития

гиперпластической трансформации слизистой оболочки матки и миометрия и сочетания их с доброкачественной дисплазией молочных желёз в перименопаузе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов /Е.М.Аксель, Н.Н.Виноградова //Онкогинекология. 2018. № 3. С. 64-78.
2. Алехина А.Г. Картина слизистой оболочки матки при внутриматочной контрацепции/ А.Г.Алехина, Ю.А.Петров, А.Е.Блесманович // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20. № 8. С. 1014.
3. Алиев Л.Л. и др. Динамика уровней половых стероидов и маркеров ассоциированного воспаления на этапах прогрессирования гиперплазии эндометрия // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - 2015. -Т. 5, № 4 (20). - С. 8-13.
4. Алиева, А.С. Абляция эндометрия при гиперпластических процессах у женщин перименопаузального возраста: дис.... канд. мед. наук / А.С. Алиева. – М., 2018.-121с.
5. Ашрафян, Л.А. Оптимизация диагностической тактики у пациенток с аномальными маточными кровотечения в периоды пери- и постменопаузы. Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, С.В. Ивашина, Н.А. Бабаева, А.И. Алешикова, И.И. Баранов / Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения, 2019, №1 (23). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-diagnosticheskoy-taktiki-u-patsientok-s-anomalnymi-matochnymi-krovotecheniya-v-periody-peri-i-postmenopauzy>
6. Бабурин Д.В. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин перименопаузального возраста: клинические аспекты проблемы / Д.В.Бабурин, А.Л.Унанян, И.С.Сидорова, Е.А.Кудрина, А.И.Ищенко // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017. Т. 4. № 4. С. 201-207.
7. Базарбекова Р.Б. Взаимосвязь сахарного диабета 2 типа и онкологических заболеваний / Р.Б.Базарбекова, И.С.Бектаева,

А.Б.Конырбаева и соавт.//Медицина (Алматы). 2019. № 4 (202). С. 18-24.

8. Балан В.Е. Менопаузальная гормонотерапия: максимальная польза при минимальных рисках /В.Е.Балан, Е.В.Тихомирова //Медицинский алфавит. 2018. Т. 1. № 6 (343). С. 6-9.

9. Бахтияров К.Р Тактика ведения больных с атипической гиперплазией эндометрия (обзор литературы)/ К.Р.Бахтияров, А.В.Апсалямова, Н.А.Богачёва, А.Л. Парсян // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2019. Т. 6. № 1. С. 15-18.

10. Берштейн Л.М., Иевлева А.Г., Мухина М.С. Связь гормон-ассоциированных свойств и пластичности оментального жира с клинико-морфологическими особенностями рака эндометрия у больных с различным фенотипом ожирения // Вопросы онкологии. - 2016. - N 1. - С. 79-84.

11. Берштейн Л.М. Ожирение и рак: о чем "говорят" экзосомы?/ Л.М. Берштейн, А.В.Малек // Природа. 2018. № 6 (1234). С. 22-25

12. Берштейн Л.М. Перестройка представлений о раке эндометрия: признаки и реальность / Л.М.Берштейн, И.В.Берлев, А.Н. Балтрукова, А.Г.Иевлева, А.О.Иванцов //Вопросы онкологии. 2018. Т. 64. № 1. С. 144-154.

13. Беспалов, В.Г. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) / В.Г. Беспалов, М.Л. Травина // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2015. - Т. 11, № 4. - С. 58-70.

14. Борис Е.Н. Консервативное лечение миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия / Е.Н.Борис, В.В.Суменко, Л.М.Онищик, И.В.Мальшева // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. 2018. Т. 8. № 1. С. 127-137.

15. Бочкарев, О.А. Регрессивная модель диагностики патологии молочных желез по данным микроволновой радиотермометрии /Бочкарев О.А., Зенович А.В., Лосев А.Г. //Вестник Волгоградского государственного университета. -Серия 1.- Математика. Физика.- 2015.- № 6 (31).- С. 72-81.

16. Бреусенко В.Г., Карева Е.Н., Голухов Г.Н. и др. Пролиферативные процессы в эндометрии у пациенток в пре- и постменопаузе. Влияние патологической пролиферации на стероидно-рецепторный профиль эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. -2016.- Т. 16, № 4.- С. 25-31.

17. Вихляева Е. М., Железнов Б. Ю., Запорожан В. Н. Руководство по эндокринной гинекологии. Гиперпластические процессы эндометрия / Под ред. Е. М. Вихляевой.— М.: Мед. информ. агентство, 2017.— С. 684–710.

18. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Черенков В.Г. и др. Клинические рекомендации РООМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. М., 2015.19с.

19. Вовк И.Б., Горбань Н.Е., Борисюк О.Ю. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция) // Здоровье женщины. – 2016. – №5. – С. 10-18.

20. Гайдуков С.Н. Эффективность гормонотерапии и таргетных медикаментозных средств при лечении гиперплазии эндометрия в сочетании с аденомиозом / С.Н.Гайдуков, А.Ф. Арутюнян //Современные проблемы науки и образования.- 2015.- № 6. - С. 269.

21. Гарашова М.А. Выраженность клинических проявлений у пациентов с раком эндометрия в постменопаузальном периоде/ М.А.Гарашова, Э.М.Алиева //Репродуктивное здоровье Восточная Европа.- 2019. -Т. 9. -№ 3. -С. 287-291.

22. Гарашова М.А. Частота встречаемости и сочетанности неопластических процессов гениталий в постменопаузальном периоде/ М.А.Гарашова // Вестник современной клинической медицины. -2019. -Т. 12. -№ 2. -С. 28-32.

23. Гарифуллова, Ю.В. Особенности гормонального статуса пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желёз при различных типах гинекологической патологии / Ю.В. Гарифуллова // Практическая медицина.- 2018. - Т. 16. - № 6. - С. 135 - 140.

24. Гарифуллова, Ю.В. Модулируемые факторы риска высокой плотности молочной железы / Ю.В. Гарифуллова, Л.И. Мальцева // Материалы XI Регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя» (27 - 29 июня 2018 г., г. Ярославль). - Москва, 2018. - С. 3.

25. Гарифуллова, Ю.В. Лучевые методы диагностики доброкачественных заболеваний молочных желёз / Ю.В. Гарифуллова // Практическая медицина.- 2017. - № 7(108). - С. 51 - 56.

26. Глазунов В.А. Генетические алгоритмы определения высокоинформативных признаков заболеваний молочных желез /Глазунов В.А., Зенович А.В., Досев А.Г.// Вестник Волгоградского государственного университета.- Серия 1.- Математика. Физика. - 2015.- № 5 (30).- С. 72-83.

27. Говоров И.Е. Метаболомные маркеры онкогинекологических заболеваний / И.Е.Говоров, Е.А.Калинина, С.И. Ситкин и соавт.// Лечение и профилактика. -2018.- Т. 8. -№ 3. - С. 54-60.

28. Гончаренко, А.В. Гистероскопическая абляция в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин пери- и постменопаузального возраста // Материалы Международной научно-практической конференции «Роль та мюце медицини у забезпеченш здоров'я людини у сучасному суспшьствь).-Одесса.- 2014.- С. 30-33.

29. Грунская, Л.В. Адаптация организма человека к

характеристикам окружающей среды и электромагнитным полям земли / Л.В. Грунская, И.А. Лещев, И.А. Сныгина // Агаджаняновские чтения: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – М.,2016. – С.37-38.

30. Гюрджян, С.А. Электрохирургическая абляция эндометрия в среде физиологического раствора у женщин в постменопаузе / С.А. Гюрджян, С.Э. Саркисов // Акушерство и гинекология - 2015. - № 9. - С.75-79

31. Давыдов, А.И. Оперативная гистероскопия / А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков. - М. : Династия, 2015. - 196 с.

32. Давыдов А.И. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов/ А.И.Давыдов, Н.Х.Новрузова, А.Н. Стрижаков / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии - 2018 - Т. 17 - №4 - с. 11-24.

33. Демакова Н.А., Алтухова О.Б., Пахомов С.П. Молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2014. - № 4. - С. 177-182.

34. Дмитриева Е.В. Эндометрий при лечении опухоли молочной железы тамоксифеном в постменопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 /– М., 2016. – 24с.

35. Доброхотова Ю.Э. Меноррагия: есть ли пути решения?/ Ю.Э.Доброхотова, Д.М.Ибрагимова, И.И. Гришин //Медицинский совет. -2016. -№ 12. -С. 12-13.

36. Доброхотова Ю. Э., Сапрыкина Л. В. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 90 с.

37. Думановская, М.Р. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Асатурова А.В. / Акушерство и гинекология, 2021, №4,

с.23-31

38. Думановская М. Р. Клиническое значение экспрессии молекулярногенетических маркеров опухолевого роста при гиперплазии эндометрия и оптимизация гормонотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 /– М., 2015. – 24с.

39. Есенева Ф.М, Шалаев О.Н., Оразмурадов А.А., Радзинский В.Е., Киселев В.И., Салимова Л.Я. Влияние эпигенетических процессов на экспрессию генов стероидных рецепторов при миоме матки. // Трудный пациент №1-2. Том 15. 2017. С. 23-26.

40. Есенева Ф.М., Киселев В.И., Салимова Л.Я. Эпигенетика и эпигенетические абберации при миоме матки // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2016. – No 2. – С. 160-170.

41. Жигулев А.Н. Отдельные демографические показатели, факторы риска и современные направления в скрининге злокачественных новообразований (обзор литературы)/ А.Н.Жигулев, В.Ю.Мишланов, О.А.Орлов, А.В.Каткова // Практическая онкология. - 2018. -Т. 19. -№ 1.- С. 46-57.

42. Жирнова, Н.Н. Шевлюк, П.П. Курлаев // Современные проблемы науки и образования. 2015. No5. С.1023-1025.

43. Заварыкина Т.М., Тюляндина А.С., Хохлова С.В., Хабас Г.Н., Асатурова А.В., Носова Ю.А., Бреннер П.К., Капралова М.А., Аткарская М.В., Ходырев Д.С., Бурденный А.М., Логинов В.И., Стенина М.Б., Сухих Г.Т. Связь молекулярно-генетических маркеров генов TP53, MDM2 и CDKN1A с длительностью времени без прогрессирования рака яичников после платиносодержащей химиотерапии. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020, 169 (4). С. 472-476.

44. Зайдиева Я.З. Менопаузальная гормонотерапия и онкологические риски органов репродуктивной системы. Обзор литературы / Я.З.Зайдиева //Медицинский алфавит.- 2019.- Т. 1. -№ 1.

- С. 42-50.

45. Зайдиева Я.З. Аномальные маточные кровотечения в перименопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога 5, 2018г. с. 92-99.

46. Запорожан В. Н., Вихляева Е. М., Железнов Б. И. Дисфункциональные маточные кровотечения // Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой.— М.: Мед. информ. агентство, 2015.— с.768

47. Заридзе Д.Г. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России / Д.Г.Заридзе, А.Д.Каприн, И.С. Стилиди //Вопросы онкологии. -2018.- Т. 64. -№ 5. -С. 578-591.

48. Камолова Х.Д.К Особенности патологии эндометрия в пременопаузальном периоде/ Х.Д.К.Камолова, Д.А.Парпиева, Р.Б.К.Солиева, Ш.А.К.Кучкарова //Детская медицина Северо-Запада. - 2018. -Т. 7.- № 1. -С. 142.

49. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (Заболеваемость и смертность). М., 2016. 250 с.

50. Каприн, А.Д., Маммология. Национальное руководство / А.Д. Каприн, Н.И. Рожкова - М.: ГЭОТАР Медиа. - 2016. - 483 с

51. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, А.О. Шахзадовой / М. : МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. илл. 252 с. ISBN 978-5-85502-260-5

52. Капустина З.А. Гиперпластические процессы эндометрия / З.А.Капустина, М.С.Муминова, М.С.Прядко //Аллея науки.- 2017. -Т. 1. - № 16. -С. 393-401.

53. Каркусова А.В. Гиперплазия эндометрия - проблема XXI

века / А.В.Каркусова, И.Р.Гудиева //Молодой ученый. -2019. -№ 5.- С. 57-61.

54. Киселёв В.И. Регуляция активности генов и новые лекарственные средства / В.И.Киселёв, М.А.Пальцев //Вестник Российской академии наук. -2016. -Т. 86. -№ 6. -С. 512.

55. Кит О.И. Аберрантная транскрипционная активность апоптоз-регулирующих генов при малигнизации тканей тела матки / О.И.Кит, Д.И.Водолажский, Д.С. Кутилин и соавт.//Молекулярная медицина. -2018. -Т. 16.- № 1. -С. 25-31.

56. Клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы», Москва, 2020

57. Клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения / Российская ассоциация эндокринологов. - 2014. -19с.

58. Клинические рекомендации РООМ по скринингу РМЖ / Под ред. Н.А. Захаровой, В.Ф. Семиглазова, Г.М. Манихас. - 2015. -18 с.

59. Киселев В.И., Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Есенева Ф.М. и др. Особенности ДНК-метилирования при миоме матки // Молекул. мед. 2017. Т. 15, № 3. С. 45–50.

60. Киселев В.И.1, Муйжнек Е.Л.2, Ашрафян Л.А.1, Сухих Г.Т. Эпигенетика в гинекологии и онкогинекологии: WIF и реальность. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 1. С. 18–26.

61. Коган Е.А. Прецизионный подход к диагностике и выбору тактики лечения гиперплазии эндометрия в перименопаузе /Е.А.Коган, А.Л.Унанян, В.А. Намиот и соавт. //Биофизика. -2019. -№ 4.- С. 811-820.

62. Козаченко, В.П. Клиническая онкогинекология. 2-е изд., перераб. И доп. / В.П. Козаченко / М. : БИНОМ, 2016. 424с.

63. Корман Д.Б. Молекулярно-ориентированная и

прецизионная терапия рака -настоящее и будущее/ Д.Б.Корман //Практическая онкология. -2019. -Т. 20.-№ 1. -С. 29-42.

64. Кобрина М.И. Лечение опухоли молочной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 /– М., 2017. – 24с.

65. Ковалева Л.А. Маточные кровотечения в климактерии, онкологические риски // Гинекология. - 2013. - N 2. - С. 26-29.

66. Коваль Е. Ю., Уткин Е. В. Хронический эндометрит как одна из причин формирования гиперпластического процесса эндометрия [Текст] / // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сборник научных трудов, посвященный 40-летию образования кафедры акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2014. – С. 120–127.

67. Коган, И.Ю. Консервативные тенденции в стратегии преодоления бесплодия у пациенток с генитальным эндометриозом / И.Ю. Коган, Д.А. Геркулов, А.М. Гзгзян // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. - 2015. - № 19. - С.16 - 22.

68. Красный А.М., Исследование уровня метилирования гена *rassf1* в плазме и опухоли при раке эндометрия/ А.М.Красный, А.А.Садекова, Н.Е.Волгина и соавт.//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -2019.- Т. 167. -№ 2. -С. 223-227.

69. Курцер, М.А. Диагностика и лечение доброкачественных внутриматочных заболеваний у пациенток в постменопаузе. М.А. Курцер, В.Г. Бреусенко, Г.Н. Голухов, Ю.А. Голова, И.А. Есипова, А.В. Овчинникова, Д.М. Ляфишева / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2019, Т.18, №3, с. 71-79

70. Кустаров В. Н., Черниченко И. И. Дисфункциональные маточные кровотечения. – СПб.: СПбМАПО, 2017.– 163 с.

71. Леваков С.А. Гиперплазия эндометрия. Возможности

уточняющей диагностики / С.А.Леваков, Н.А.Шешукова, А.С.Федотова //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2016.- Т. 15. -№ 4. -С. 18-23.

72. Леваков С.А. Лечение пациенток с эндометриальной гиперплазией/ С.А.Леваков, Н.А. Шешукова, О.В. Большакова, Е.А. Обухова //Проблемы репродукции. 2017. Т. 23. № 2. С. 33-36.

73. Лобеева, Н.В. Адаптация функциональных систем при действии на организм экзогенных физических и химических факторов: нейроиммуноэндокринологические аспекты / Н.В. Лобеева, Л.Н. Цветикова, Д.А. Атякшин // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. Т 19, N 3. – С.124-133

74. Лысенко, О.В. Фактор роста эндотелия сосудов при гиперпластических процессах, полипах, раке эндометрия в различные возрастные периоды / О.В. Лысенко // Проблемы репродукции. - 2014. - № 4. - С. 15-20.

75. Мадянов И.В. Менопаузальная гормональная терапия: онкологические риски/ И.В.Мадянов, Т.С.Мадянова // Лечащий врач. - 2018. -№ 12. -С. 38.

76. Максимов С.Я. Рак органов репродуктивной системы в молодом возрасте / С.Я.Максимов, А.В.Хаджимба, Е.А. Вышинская и соавт. // Практическая онкология. -2017. -Т. 18. -№ 2. -С. 185-196.

77. Мальцева, Л.И. Роль витамина D в снижении плотности молочных желёз у женщин с диффузной формой мастопатии / Л.И. Мальцева, Ю.В. Гарифуллова, М.Г. Калинкина // Практическая медицина. - 2018. - Т. 16. - № 6 - С. 111 - 117.

78. Маммология: национальное руководство / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. -2-е изд. перераб. и доп. - М.,: ГОТАР-Медиа, 2016. - 496с.

79. Мамиконян, И.О. Тактика ведения больных с патологией эндометрия на фоне адъювантной терапии рака молочной железы в

постменопаузе: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.01 / Мамиконян Ирина Оганесовна. - М., 2015. - 19С.

80. Махина Е.В., Пичигина А.К., Колдышева Е.В. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10. - С. 420-427.

81. Медицина молочной железы и гинекологические болезни - 2-е изд., перераб. и доп./ Под редакцией В.Е. Радзинского. - М.: Редакция журнала Status Praesens, 2017. - 352 с.

82. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии) / Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. Часть I. - 2015. - С.223.

83. Нелюбина, Л.А. Рак молочной железы: стратегии оценки и снижения риска заболевания / Л.А. Нелюбина // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. - 2014. - Т.19. - № 6. - С. 1919-1927.

84. Новикова О.В. Новый вариант гормонального лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия с сохранением фертильности/ О.В.Новикова, Ч.А.Авасова, Е.Г.Новикова и соавт. //Онкогинекология.- 2019. -№ 1 - С. 36-45.

85. Носов В.Б. Менопаузальная гормонотерапия у онкогинекологических больных / В.Б.Носов, О.В.Новикова, Е.А.Ульрих, А.В.Чархифалакян //Вопросы онкологии. -2017. -Т. 63.- № 6.- С. 843-854.

86. Овсянникова Т.В. Гормональная контрацепция у женщин репродуктивного возраста: эндокринные аспекты / Т.В.Овсянникова, И.А.Куликов //Гинекология.- 2019. -Т. 21.- № 1. -С. 65-68.

87. Овсянникова Т.В. Поздний репродуктивный и

перименопаузальный периоды: факторы риска нездоровья женщины/ Т.В.Овсянникова // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. -2017. -№ 2. -С. 47-52.

88. Орлова, С.А. Современные тенденции медикаментозного лечения эндометриоза / С.А. Орлова, Е. В. Балан, Е. А. Левкович // Медицинский совет. Акушерство и гинекология. - 2015. - № 2. - С. 28 - 32.

89. Паньшина М.В. Опыт профилактики патологии эндометрия/ М.В. Паньшина, К.А. Хадарцева //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. -2018. -№ 3.- С. 61-65.

90. Паталяк, С.В. Эффективность гормонотерапии у пациенток с люминальным типом раком молочной железы: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.12 / Паталяк Станислав Викторович. - Томск, 2014. - 18С.

91. Попов, Э. Н. Доброкачественные пролиферативные заболевания матки у женщин репродуктивного возраста: патогенез и принципы лечения: автореф. дис.... д-ра мед. наук / Э.Н. Попов. - СПб., 2014. -39 с.

92. Протасова А.Э., Андреева Е.Н., Рожкова Н.А. Акушерство и гинекология.-2018.- №11.-С.137-144.

93. Радзинский, В.Е. Медицина молочной железы и гинекологические заболевания. М.: Status Praesens; 2017. 335с.

94. Рожкова, Н.И. Лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы и мастодинии / Н.И. Рожкова, И.И. Бурдина, С.Б. Запирова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2015. - № 3. - С.22 - 27.

95. Савельева, Г. М. Гистероскопия: атлас и руководство / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Л. М. Каппушева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 248 с.

96. Савельева, Г.М. Эндометриоидные образования яичников:

особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани. Г.М. Савельева, А.А. Соломатина, Е.Н. Карева, Л.С. Булатова, Н.А. Коцюбинская / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2015; 14(5): с.5-10

97. Савельева, Г.М. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 1008 с. - (Серия «Национальные руководства»). - ISBN 978-5-9704-4152-7.

98. Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. Модифицируемые факторы риска доброкачественной дисплазии молочных желез у женщин репродуктивного возраста. Журнал лечение и профилактика.- 2021.- № 2 (11).- С. 13-19.

99. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Манухин И.Б., Радзинский В.Е. Гинекология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2017, 1048 с.

100. Савилова А. М., Юшина М. Н., Рудимова Ю. В. и др. Сравнительная характеристика мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, выделенных из очагов эндометриоза человека и из эндометрия // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2016. № 2. С. 132–137.

101. Сабирова Р. А., Юлдашева Д. Ю., Турсунов Д. Х., Касимов Э. Р. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии патологических состояний // Вест. Ташкентской мед. академии. — Ташкент, 2015. — №2. — С. 16-25.

102. Саркисов, С.Э. Отдаленные результаты лечения гиперпластических процессов эндометрия после абляции эндометрия / С.Э. Саркисов, О.Г. Уланкина // Онкогинекология. - 2016. - № 1. - С. 18-23.

103. Серов В.Н., Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания

молочных желез. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 370с.

104. Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Бабышкина Н.Н. Роль морфологических и генетических особенностей строения рецепторов эстрогенов альфа в развитии резистентности к эндокринотерапии тамоксифеном у пациенток с люминантным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. - 2014. - № 3 - С. 40-44.

105. Стрижаков А.Н. и др. Дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014. -№ 1. - С. 5-14.

106. Сырцова, Л.Е. Кто отвечает за сохранение молочных желез у женщин в течение жизни? /Сырцова Л.Е., Семикопенко В.А. // Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению».- М.- 2016.- С. 161-162.

107. Сырцова, Л.Е. Анализ описаний нормального состояния молочной железы в практике амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. / Сырцова Л.Е., Семикопенко В.А., Ахмадуллина Г.Х. // Медицинский вестник Башкортостана.- 2016.- Т. 11.- № 6 (66).- С. 75-78.

108. Сухарева Е.А., Егорова А.Г., Сомов А.Н. Характеристика онкоэпидемиологических факторов риска заболеваний молочных желез // Медицинский альманах. 2017. № 6. С. 94-98.

109. Тарасова М. А., Ярмолинская М. И. Дисфункциональные маточные кровотечения // Журн. акушерства и женских болезней.— 2018.— № 1.— С. 77–81.

110. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Манухин И.Б. Курсовое лечение миомы матки улипристала ацетатом. Проблемы репродукции. 2014; 6. С. 54-60.

111. Тихонов, Д.А. Действие лигандов рецепторов прогестерона на клетки моноклеарной фракции периферической крови при гиперпластических процессах эндометрия. Тихонов Д.А. / дис. на соискание канд. мед. наук. М. 2015, 122 с.

112. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинко-морфологического исследования: учебное пособие для врачей // Санкт-Петербург: ГБУЗ «Городское патолого-анатомическое бюро», 2016. – С. 42.

113. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Таджиева В.Д., Корнилова Т.Ю., Албутова М.Л., Тихонова Н.Ю. // Актуальные вопросы гинекологии. Учебно-методическое пособие. Ульяновск - 2019. 266 с.

114. Усманова, Т.Э. Оптимизация алгоритма диагностики доброкачественных узловых образований молочной железы / Усманова Т.Э., Ильченко Ф.Н., Филатов А.С., Кубышкин А.В. // Маммология.- 2016.- Т. 12.- № 1.- С. 32-36.

115. Усманова А. О., Юлдашева Д. Ю., Турбанова У. В. Сравнительная характеристика дисфункциональных маточных кровотечений у женщин в пременопаузальном периоде // Сб. матер. Респуб. научн.-практ. конф. – Бухара, 2015. – С 72.

116. Тоджиева Н.И., Худоярова Д.Р., Базарова З.З. Совершенствование методов лечения гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе-Профессионал года. 2018. 81-84с

117. Федоров, В.Э. Распространенность и факторы риска рака молочной железы /В. Э. Федоров, М.Ю. Чебуркаева // Фундаментальные исследования. -2015. - № 1 (2). - С. 414-419.

118. Хамошина М.Б., Паренкова И.А. Не игнорировать мастопатию - не допускать рака. Новый вектор тактики при мастопатии: активная онкопрофилактика. Информационное письмо / под ред. В.Е. Радзинского, Н.И. Рожковой. М.: Редакция журнала

Status Praesens, 2015. 24 с.

119. Хохлова, С.В. Иммуноterapia и рак эндометрия. Хохлова С.В. / URL: <https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2020/03/10-2/>

120. Черенков В.Г., Петров А.Б., Тверезовский С.А., Строженков М.М. От патогенеза опухолей молочных желез и гинекологических болезней к практическому решению проблемы. Российский онкологический журнал -2014. - № 5. - С. 47-51

121. Чернуха, Г.Е. К вопросу о гормональной чувствительности полипов эндометрия и эффективности применения левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы в качестве метода вторичной профилактики. Г.Е. Чернуха, А.В. Асатурова, И.А. Иванов, А.А. Коршунов / Акушерство и гинекология, 2020, 6, с. 65-71

122. Чернявский А.А., Кочуева М.В. Мастопатии. Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2017. 52 с.

123. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение. Гинекология 2018, №4.

124. Щербина Н. А., Танько О. П., Раков А. В. Лечение дисфункциональных маточных кровотечений // Эксперимент. і клінічна медицина.— 2015.— № 1.— С. 135–136.

125. Щербина Н. А., Танько О. П., Раков А. В. Лечение дисфункциональных маточных кровотечений // Эксперец4мент. і клінічна медицина.— 2015.— № 1.— С. 135–136.

126. Юлдашева Д. Ю., Усманова А. О. Медико-социальная значимость гиперпластических процессов эндометрия у женщин пременопаузального периода // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научн.-практ. журн. — Ташкент, 2015. — №2(26). — С. 78-79.

127. Юлдашева Д. Ю., Каримов Х. Я., Бобоев А. Т., Комилова И. А., Садикова Д. Р. Способ прогнозирования неоплазии шейки матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // IAP 2015

0492 Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлиги
29.01.2016. – №1(177). – С. 38.

128. Ярмолинская, М.И. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы / М.И. Ярмолинская, Э.К. Айламазян. - СПб.: Эко-Вектор, 2017. -615 с.

129. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta: American Cancer Society; 2021. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>

130. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Metaanalyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials / L. Rydén, M. Heibert Arnlind, S. Vitols [et al.] // The Breast. - 2016. - Vol. 26. -P. 106- 114.

131. Anil C, Guney T, Gursov A. The prevalence of benign breast diseases in patients with nodular goiter and Hashimotos thyroiditis J Endocrinol Invest. -2015. 38(9):971-5.

132. Auclair M.H. Guideline No. 392-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia/ MH Auclair, PJ Yong, S.Salvador [et al.]// J Obstet Gynaecol Can.-2019.-V. 41.-N 12.-P. 1789-1800.

133. Associations of persistent organic pollutants in serum and adipose tissue with breast cancerprognostic markers / J. P. Arrebola, M. Fernández-Rodríguez, F. Artacho-Cordón [et al.] // Science of The Total Environment. - 2016. -Vol. 566567. - № 3. - P. 41-49.

134. Asaturova A., Dumanovskaya M., Chernukha G., Kogan E., Fayzullina N. The innovative approach to PI3/AKT-signalling pathway unbalance in endometrial hyperplasia and it's modulation with micronized progesterone // Abstracts of the 20th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (Paris, December 04-07, 2014) //

Abstract book - 2014. - P. 44.

135. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. - 2016. 19(2):109-50.

136. Barbieri, R.L. Why are there delays in the diagnosis of endometriosis? / R.L. Barbieri // *OBG Manag.* - 2017.- Vol. 29, № 3. - P.8, 10 - 11.

137. Bakhru, P. Estrogen turns down "the AIRE". P. Bakhru, M. A. Su / *J. Clin. Invest.* 2016, 126, 1239-1241.

138. Belmajdoub M., Jayi S. Cystic fibroadenoma detected incidentally in a patient with postpartum infectious mastitis. *The Pan African Medical Journal*. - 2017; 28: 148-152.

139. Bland, K.I. *The Breast (Fifth Edition) Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases* / K. I. Bland, E. M. Copeland [et al.] // Book. - 5th Edition. - 2018. - P.79-92.e5.

140. Bourgioti, C. MR imaging of endometriosis: Spectrum of disease / C. Bourgioti, O. Preza, E. Panourgias [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging*. - 2017. - Vol.98, № 11. - P.751 - 767.

141. Buki L.P., Reich M., Lehardy E.N. «Our organs have a purpose»: body image acceptance in Latina breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*. 2017; 25: 1337-1342.

142. Burton E.R. Recognition and Therapeutic Options for Malignancy of the Cervix and Uterus/ E.R.Burton, J.I. Sorosky // *Obstet Gynecol Clin North Am* - 2017 -Vol.44 - N2 - P.195-206.

143. Braun, M. M. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer / M.M. Braun, E.A. Overbeek-Wager, R.J. Grumbo // *American Family Physician*. -2016. - Vol. 93. - № 6. - P. 468-474.

144. Breast Cancer Molecular Subtypes Defined by ER/PR and HER2 Status: Association with Clinicopathologic Parameters in Ivorian Patients. / A. B. Effi, N.A. Aman, B.S. Kouï [et al.] // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* - 2016. -

Vol. 17. - Nº 4. -P. 1973-1978.

145. Bosteels J, Kasius J, Weyers S. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD009461.

146. Campesi, I. Sex differences in estrogen receptor α and β levels and activation status in LPS-stimulated human macrophages. I. Campesi, M.Marino, A. Montella, S. Pais, F. Franconi / *J. Cell. Physiol.* 2017; 232: 340-345. doi: 10.1002/jcp.25425.

147. Cipora E., Konieczny M., Sobieszczanski J. Acceptance of illness by women with breast cancer. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2018; 25 (1): 167-171.