

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
"Ростовский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Плащинская Анна Михайловна

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

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор,

А.Ф. Михельсон

Ростов-на-Дону - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1. 1. Методы диагностики и лечения доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста.....	17
1.2 Современные принципы лечения доброкачественных заболеваний молочных желез.....	31
1. 3. Возможности соматотипирования в диагностике заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	50
3. 1. Возрастная и соматотипологическая характеристика обследованных женщин.....	50
3. 2. Характеристика менструальной функции и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток исследуемых групп.....	51
3. 3. Экстрагенитальные заболевания у пациенток исследуемых групп.....	58
3. 4. Социальный статус у пациенток исследуемых групп.....	60
3. 5. Определение гормонов в сыворотке крови пациенток исследуемых групп.....	61
3. 6. Изучение факторов риска в группах исследования.....	66
ГЛАВА 4. ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК ОБЕИХ ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ.....	68
4. 1. Результаты исследования пациенток обеих групп через 6 месяцев.....	68
4. 2. Расчет отношения шансов (ОШ) репродуктивных факторов.....	73
4. 3. Расчет отношения шансов (ОШ) эндокринных факторов.....	77

4. 4. Расчет отношения шансов (ОШ) социальных факторов.....	78
4. 5. Расчет отношения шансов (ОШ) гинекологических факторов.....	82
4. 6. Расчет отношения шансов (ОШ) наследственных факторов.....	87
ГЛАВА 5. РАСЧЕТ ФУНКЦИЙ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ В СООТВЕТСТВИИ С СОМАТОТИПАМИ ПАЦИЕНТОК.....	91
5. 1. Расчет числовых значений основных коэффициентов факторов риска.....	91
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННЫХ АЛГОРИТМОВ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИИ ДЗМЖ.....	104
6. 1. Определение тактики ведения пациенток с риском развития ДЗМЖ.....	104
6. 2. Результаты ведения больных группы низкой степени риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.....	108
6. 3. Результаты ведения больных группы средней степени риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.....	114
6. 4. Результаты ведения больных группы высокой степени риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.....	119
6. 5. Определение гормонов в сыворотке крови пациенток исследуемых групп.....	126
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	142
Выводы.....	146
Практические рекомендации.....	148
Список литературы.....	149

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗОМТ Воспалительные заболевания органов малого таза

ДЗМЖ Доброкачественные заболевания молочных желез

ИФА Иммуноферментный анализ

ИППП Инфекции, передаваемые половым путем

МиС Микросомный соматотип

МиМеС Микромезосомный соматотип

МеС Мезосомный соматотип

МеМаС Мезомакросомный соматотип

МаС Макросомный соматотип

НМЦ Нарушение менструального цикла

ОШ Отношения шансов

РМЖ Рак молочной железы

СПКЯ Синдром поликистозных яичников

УЗИ Ультразвуковое исследование

HADS Hospital Anxiety and Depression Scale

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В общей структуре заболеваний женского населения патологические процессы молочной железы выявляются с частотой 13,5–30%. В последние десятилетия отмечается прирост частоты заболеваемости молочных желез [44]. Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологических заболеваний женщин России стоит на первом месте, составляя 18%. При этом больные с запущенными стадиями заболевания составляют 42%, а умирают в течение первого года со дня постановки диагноза РМЖ 12,6%. Частота мастопатий в популяции достигает 30–70%. Мастопатия имеет общие патофизиологические основы с РМЖ и может повышать вероятность его возникновения. Общеизвестно, что рак молочной железы встречается в 3–5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний молочных желез и в 30–40 раз чаще при узловых формах мастопатии с явлениями пролиферации эпителия молочных желез. Значительная роль в развитии дисгормональных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ) отводится гинекологическим заболеваниям. Таким образом, актуальность проблемы патологии молочной железы обусловлена высокой частотой (30–70%) доброкачественных заболеваний, неуклонным их ростом, а также отсутствием научно обоснованных принципов профилактики и патогенетической терапии [8,10,21].

Часто встречаемым ДЗМЖ является диффузная мастопатия, которая диагностируется у 25% женщин до 30 лет. При гинекологических заболеваниях она зависит от возраста пациентки и особенностей гинекологической патологии (36–98%). У большинства пациенток мастопатия сочетается с мастодинией [59].

По данным Н.А. Бабаевой известно, что метаболиты эстрогенов являются основными индукторами гормонозависимой пролиферации в органах и тканях женской репродуктивной системы. К главными

метаболитами эстрадиола относятся два его гидроксипроизводных: 2-гидроксиэстрон (2-OHE1) и 16 α -гидроксиэстрон (16 α -OHE1). Они обладают противоположными биологическими свойствами. 2-OHE1 не влияет на патологическую пролиферацию клеток, а 16 α -OHE1 стимулирует клеточный рост, являясь агонистом эстрогена. У женщин, имеющих склонность к ожирению, определяется пониженный уровень 2-OHE1 и, соответственно, пониженное соотношение метаболитов 2-OHE1/16 α -OHE1 [4,21].

Эпидемиологические исследования убедительно доказали практически полное совпадение факторов риска РМЖ и ее доброкачественных заболеваний. Наряду с этим отмечено достоверное увеличение онкологических рисков от минимального при непролиферативных формах мастопатии, до умеренного и значительно повышенного с атипией при пролиферативных вариантах ДЗМЖ. В настоящее время доказано, что ранние стадии РМЖ имеют общие факторы риска с ДЗМЖ, а также схожие молекулярные механизмы патогенеза [8,14].

Е.А. Сандакова и И.Г. Жуковская (2021) провели анализ факторов риска возникновения доброкачественных дисплазий молочных желез (ДДМЖ) у женщин репродуктивного возраста. Они выявили, что к наиболее значимым факторам риска развития ДДМЖ, по данным статистического анализа, относятся дисменорея и обильные менструальные кровотечения, которыми манифестируют заболевания органов малого таза, как воспалительные, так и заболевания, связанные с дефицитом прогестерона – миома, аденомиоз; из экстрагенитальных заболеваний – ожирение, йод дефицитный зоб. Получена статистическая значимая взаимосвязь между продолжительностью лактации и снижением частоты ДДМЖ. Пациентки с ДДМЖ чаще страдают депрессией, дневной сонливостью [45].

В.Е. Радзинский и соавт. (2017) на основании результатов своих исследований отмечают весьма частое сочетание заболеваний молочной железы с патологией половых органов. По первому алгоритму: женщин,

обратившихся с врачу-гинекологу, необходимо обследовать на наличие заболеваний молочных желез. Второй принцип гласит: «все женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желез требуют углубленного гинекологического обследования». Это обследование должно не ограничиваться клиническим и ультразвуковым исследованием органов малого таза. Оно должно включать тесты функциональной диагностики и исследование гормонального профиля. Это даст возможность диагностировать сочетанные и сопутствующие заболевания и определять методику лечения пациенток с выявленной патологией [44].

Как известно, в настоящее время конституциональная диагностика предрасположенности организма женщин к различным гинекологическим заболеваниям по соматотипу занимает все большее место в связи с возможностью учета влияния на нее врожденных, экзогенных и эндогенных факторов [26,28,29].

При диффузной мастопатии и масталгии, в зависимости от выявленной гинекологической патологии, возможно проведение терапии всеми медикаментозными препаратами (прогестагены, эстроген-гестагенные, препараты МГТ, аГТ-РГ препараты), применяемыми в акушерстве и гинекологии, согласно приказа Минздрава России от 20.10.2020 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» (за исключением репродуктивных технологий). Наблюдение и обследование молочных желез на фоне проводимой терапии проводится согласно клиническим рекомендациям «Доброкачественная дисплазия молочной железы», Москва, 2020 года [22,42]

В то же время, успехи лечения женщин с ДЗМЖ во многом зависят от правильного индивидуального подбора препаратов с учетом особенностей строения женского организма. Однако в доступной литературе мы не встретили материалов, посвященных этой тематике.

Академиком Л.А. Ашрафьяном и член-корреспондентом В.И.

Киселевым научно разработаны и внедрены в практику селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, нашедших применение в терапии гиперпластических процессов [26]. Одним из таких средств является Индинол форто. Высказано предположение что его применение может иметь успех в терапии ДЗМЖ и профилактике РМЖ.

Существенным в формировании групп риска развития заболеваний молочных желез может стать сопоставление соматотипа и частоты развития исследуемой патологии. В связи с этим, было предпринято настоящее исследование.

Степень разработанности темы

Многочисленные исследования показали, что наличие доброкачественных заболеваний молочных желёз (ДЗМЖ) существенно повышает риск заболеваемости раком молочной железы [11,103,116]. В связи с этим оптимизация диагностики и тактики ведения женщин с ДЗМЖ является частью стратегии снижения заболеваемости РМЖ.

К факторам риска ДЗМЖ относятся: низкий индекс массы тела в детском и подростковом возрасте, быстрый темп роста в подростковом периоде, чрезмерное употребление в пищу животных жиров, мяса (более 3-х порций в день в подростковом возрасте, алкоголя (в возрасте от 16 до 23 лет), кофеина, дефицит овощей, фруктов, орехов (арахис), пищевых волокон (в подростковом возрасте), гиподинамия, комбинированная менопаузальная гормональная терапия (МГТ) более 8 лет, врожденные и приобретенные генетические изменения, депрессия [45,55,67].

Многочисленные клинические исследования показали, что для поддержания нормального гормонального баланса у женщин необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16 α -ОНЕ1 как минимум в 2 раза. При понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения рака молочной железы (РМЖ) [21]. Таким образом, в настоящее время соотношение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 можно

считать универсальным биомаркером и надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстрогенозависимых опухолей [4].

В настоящее время имеются реальные доказательства предрасположенности к гинекологическим заболеваниям в зависимости от соматотипа женщины [29]. Это объясняется тем, что соматотип является клиническим свидетельством о конституции и генетической предрасположенности организма женщины. Использование соматометрических исследований может быть применено для выявления группы риска по развитию данного заболевания и последующего амбулаторного диспансерного наблюдения за женщинами с этой патологией [26].

Несмотря на четкие клинические рекомендации по терапии доброкачественных заболеваний молочных желез, некоторые вопросы лечения данной патологии до сих пор не имеют окончательного ответа в связи с противоречивыми результатами исследований [44,53,82]. Так как клинические и морфологические проявления ДЗМЖ весьма многообразны, единую тактику ведения пациенток с этой патологией определить достаточно сложно. На выбор терапии при доброкачественных дисплазиях молочной железы влияют множество факторов, начиная от возраста, конституциональных особенностей, образа жизни вплоть до социального статуса и наличия сопутствующих заболеваний. Поэтому подход к выбору оптимального режима лечения пациенток с такой патологией должен быть очень индивидуальным и основываться на анализе множества эндогенных и экзогенных факторов [11,44,122].

Таким образом, существенным в формировании групп риска развития и прогрессирования доброкачественных заболеваний молочных желез может стать разработка математических моделей развития и прогрессирования данной патологии в зависимости от соматотипа женщин на основании

значимых факторов риска, что откроет новые возможности оптимизации введения этих пациенток в целом и позволит улучшить исходы данной патологии.

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

Задачи исследования:

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

Научная новизна работы

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

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

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

Научно - практическая значимость работы

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

Разработана индивидуальная оценочная шкала развития и прогрессирования ДЗМЖ исследуемых соматотипов, включающая индексы

тревоги и депрессии, болевой синдром, а также коэффициенты риска развития и прогрессирования ДЗМЖ для каждого соматотипа.

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

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

Методология и методы диссертационного исследования

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

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

Обследование женщин включало в себя изучение гинекологического статуса; ультразвуковое исследование молочных желез, с использованием международной системы интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы (классификация BI-RADS); определение гормонального фона в плазме крови; определение соматотипа по методике Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989); определение уровня метаболитов эстрогенов в моче методом иммуноферментного анализа; оценку качества жизни пациенток путем трехкратного анкетирования больных по методике HADS (определение уровня тревоги и депрессии).

Для изучения факторов риска развития ДЗМЖ нами был разработан специальный опросник, позволяющий собрать анамнестические данные

касательно наиболее значимых факторов риска.

Для определения степени риска развития и прогрессии ДЗМЖ – разработана индивидуальная оценочная шкала, включающая математический расчет показателей относительных рисков развития и прогрессии ДЗМЖ, а также математические модели развития и прогрессирования ДЗМЖ.

В зависимости от степени риска определяли алгоритм дифференцированного подхода к профилактике развития и прогрессии ДЗМЖ.

Все количественные данные подвержены статистической обработке с использованием современных методов математического анализа в экспериментальной и клинической медицине.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявление достоверно значимых факторов риска методом отношения шансов, позволяет прогнозировать развитие и прогрессирование ДЗМЖ.

2. Разработка математических моделей и индивидуальной оценочной шкалы развития и прогрессирования ДЗМЖ в зависимости от соматотипа, позволяют разработать алгоритм дифференцированного подхода к профилактике развития и прогрессирования ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста.

3. Предложенный алгоритм дифференцированного подхода к профилактике развития и прогрессирования ДЗМЖ, позволяет снизить прогрессию в 7 раз, а развитие ДЗМЖ в 5,1 раз.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Степень достоверности научных положений и выводов подтверждается проработкой литературных источников по теме диссертации, достаточным объемом выборки исследования, современными методами диагностики и статистической обработкой результатов.

Для получения объективных выводов и выявления закономерностей

изучаемых явлений выполнена статистическая обработка данных с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Комиссия по проверке первичной документации сделала заключение о том, что все материалы диссертации получены лично автором. Достоверность и подлинность первичной документации диссертации не вызывает сомнений; текст диссертации также написан лично Плащинской Анной Михайловной.

Внедрение результатов работы в практику

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

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены на: ученом совете ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

III Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2019);

XX Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2019);

IV Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2020).

Публикации по теме диссертации

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

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме. Состоит из введения,

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

Личный вклад автора

Автором проведен анализ современной литературы, осуществлен отбор пациенток в группы, их клиническое обследование, ведение пациенток с доброкачественной патологией молочных желез. Выполнена статистическая обработка, анализ полученных данных и обобщение результатов клинико-лабораторных исследований.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1 Методы диагностики и лечения доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста.

Клиническая практика свидетельствует, что в последние годы отмечается увеличение числа женщин репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Эти заболевания выявляются в 30-65% женщин, а при наличии гинекологических заболеваний частота доброкачественных изменений в молочных железах возрастает до 75-85%. При наличии нейроэндокринных сдвигов в организме женщин патологические изменения в молочных железах достигают 97,8%. В тоже время увеличивается частота позднего выявления рака молочных желез, предшественником которого часто является их доброкачественные изменения. Все это определяет проблему своевременной диагностики ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста, которая является одной из ведущих в настоящее время [2,6,53,54].

Имеется зависимость выявления доброкачественных заболеваний от возраста женщин. У женщин в возрасте до 40 лет эту патологию выявляют в 60% наблюдений, а в возрасте 41-50 лет – уже в 85,7%. При этом количество женщин репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями молочных желез в десятки раз больше, чем женщин с их злокачественным поражением. Доброкачественные заболевания молочных желез относятся к предраковым состояниям и в 3 – 5 раз увеличивают возможность их малигнизации [21,22,44]. В связи с этим своевременная диагностика ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста является одной из насущных проблем современной маммологии и гинекологии. Основная роль в ее решении отводится врачам женских консультаций [6,16,46,85].

Л.Е.Сырцова, В.А.Семикопенко (2016) для определения ответственного за сохранение здоровой молочной железы у женщин провели социологическое исследование. Оно включало статистический анализ обследования 1000 лиц женского пола и детальное изучение 48 приказов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ученые пришли к выводу, что понятие «здоровая молочная железа» отсутствует в формулировках этих приказов. Кроме того, главными в оценке состояния молочных желез и сохранении их здоровья являются сами женщины. Для этого они должны обладать определенным уровнем знаний для выявления изменений в молочных железах и своевременно обращаться к врачу. Побуждать женщину к контролю состояния молочных желез должны средства массовой информации и лица семейного окружения. Медицинские работники должны информировать население об эффективных способах самообследования молочных желез и методах профилактики их заболеваний [49,47,48,79].

При проведении анализа факторов риска возникновения пролиферативных изменений в молочных железах у женщин репродуктивного возраста выявлено наличие у них эндометриоза и/или миомы матки. Главными факторами риска у таких женщин являются наследственность, связанная с онкозаболеваниями, возраст женщины более 40 лет, выявление в молочной железе двух и более узловых образований по размеру более 1,0 см, нарушение менструального цикла. Считается, что важное значение в пролиферации узловых образований, принадлежит гиперэстрогемии, гипопрогестеронемии, наличию миомы матки, ранним менархе, множественным абортам (более 3), курению, поздней первой беременности, стрессам, травмам молочных желез. В целях правильной диагностики все эти факторы необходимо учитывать врачу при осмотре женщин репродуктивного возраста [42,45,98].

Е.А. Сандакова и И.Г. Жуковская (2021) провели анализ факторов

риска возникновения ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста. Наиболее значимым факторам риска по развитию ДЗМЖ, по данным статистического анализа, относятся дисменорея и обильные менструальные кровотечения, которыми манифестируют заболевания органов малого таза, как воспалительные, так и заболевания, связанные с дефицитом прогестерона – миома, аденомиоза; из экстрагенитальных заболеваний – ожирение, йод дефицитный зоб. Получена статистическая значимая взаимосвязь между продолжительностью лактации и снижением частоты ДДМЖ. Пациентки с ДДМЖ чаще страдают депрессией, дневной сонливостью [45].

В диагностике заболеваний молочных желез большое значение придают появлению факторов риска в подростковом возрасте. К ним авторы относят курение, травмы, контакты с тальком и асбестом, наличие таких заболеваний как тонзиллит, сахарный диабет, болезни щитовидной железы, гиперпролактинемия, а также нарушения менструального цикла, отклонения в половом развитии, аборты, раннее прекращение грудного вскармливания, стрессовые ситуации и облучение. В развитии доброкачественной дисплазии молочных желез большое значение имеют дисгормональные состояния. Все это необходимо знать и учитывать для профилактики развития заболеваний молочных желез. В связи с этим ученые рекомендуют проводить самообследование молочных желез, а также консультации и осмотры врачей [55,59,123].

По мнению специалистов обследование молочных желез должно включать самообследование молочных желез и региональных лимфоузлов женщиной и пальпацию этих областей врачом, выполнением дополнительных исследований: ультразвукового, рентгеновской маммографии, сцинтиграфии, биопсии патологического очага с морфологическим исследованием и другие методы [16,38,96].

При клинической диагностике заболеваний молочных желез, прежде всего, необходим их визуальный осмотр врачом и определение

симметричности, наличие рубцовых изменений, втяжений соска, видимых опухолевидных образований, папиллом, родимых пятен на коже. После этого следует осуществлять поверхностную и глубокую пальпацию молочных желез и регионарных областей локализации лимфатических узлов, а затем уже назначать соответствующие инструментальные исследования [53].

Авторами проведено обследование 785 пациенток с узловыми доброкачественными образованиями молочных желез, которое включало комплекс клинико-инструментальных исследований, сбор жалоб и анамнеза заболевания, визуальный осмотр, поверхностную и глубокую пальпацию молочных желез и регионарных лимфоузлов, гинекологический осмотр. Инструментальное исследование состояло из ультразвукового изучения состояния молочных желез и зон регионарного лимфооттока, УЗИ органов малого таза, рентгеномаммографии женщинам старше 35 лет, по показаниям – дуктографии, а также пункционной биопсии узловых образований. В результате такого обследования были выявлены: у 67% женщин непролиферативная форма узловой мастопатии, у 8% - склерозирующий аденоз, у 5,7% - пролиферативная форма мастопатии, у 4,7% - выраженная диффузная мастопатия, у 4,5% - кисты, у 3,6% - фиброаденомы, у 3,2% - очаги хронического воспаления, у 2% - внутрипротоковые папилломы, у 1,3% - липомы [48].

В молочных железах весьма сложно дифференцировать физиологические и патологические изменения, а также формы доброкачественных диффузных заболеваний. Это объясняется сравнительно большой вариабельностью тканей молочных желез, обусловленной возрастными особенностями, периодом менструального цикла и состоянием репродуктивной функции.

Для диагностики заболеваний используют различные виды маммографии. Из них самостоятельными являются ультразвуковое и рентгенологическое исследования. Основным методом объективной

диагностики заболеваний молочных желез служит рентгеномаммография. Это исследование в 95-97% наблюдений позволяет своевременно диагностировать заболевание молочных желез. При этом ультразвуковое обследование дает возможность уточнить или дополнить результаты других методов исследования молочных желез. Рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография при заболеваниях молочных желез малоинформативны и весьма дорогие. Поэтому используются редко. Для диагностики заболеваний молочных протоков применяют дуктографию. При необходимости, для уточнения природы фиброзных образований в молочной железе используют пункционную биопсию (или трепанобиопсию) с последующим цитологическим (гистологическим) исследованием биоптата. Диагностическая ценность данного исследования достигает 100%. В настоящее время широко применяют тонкоигольную аспирационную биопсию под ультразвуковым контролем. Это позволяет получить материал для исследования из образований диаметром от 0,5 см. Для диагностики внутрикистозной патологии выполняют пневмокистографию. Она дает возможность диагностировать внутрикистозные образования диаметром 1,0-2,0 см, а также определить внутреннее состояние кисты. Но с развитием ультразвуковой диагностики в последнее время этот метод используется редко. С учетом гормональной зависимости заболеваний молочных желез обязательно следует определять гормональный статус женщин. Для своевременной диагностики перерождения и формирования первичных злокачественных новообразований в молочных железах целесообразно осуществлять исследования опухолевых маркеров [35,37,55,104].

В то же время, для диагностики заболеваний молочных желез у женщин использовали цифровую маммографию со специальным модулем поиска микрокальцинатов по программе «Mulivox», а также КТ-маммографию и МР-маммографию. Ученые выявили, что цифровая

маммография по сравнению с традиционной маммографией дает возможность снизить число диагностических ошибок, поскольку чувствительность данного исследования достигает практически 100%, а специфичность 95%. В качестве цифровых методов исследования эти ученые использовали МРТ, так как используемая методика с контрастным усилением обладает более высокой чувствительностью при инвазивных опухолях молочных желез. [6,12,53].

При доброкачественных узловых образованиях в молочных железах женщин репродуктивного возраста, кроме ультразвукового исследования молочных желез и регионарных лимфоузлов, маммографии, пункционной биопсии с цитологическим исследованием, также определяют уровень общего лейкоцитарного антигена CD45 в Core-биоптатах молочных желез, протеиназную активность в материалах, полученных при пункционной биопсии солидных образований и кист, а также индекс пролиферации Ki-67 и рецепторы к эстрогену, прогестерону, пролактину в предоперационном или постпункционном периоде [55].

При диагностике доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста рекомендуют разделять пациенток на 3 группы: 1 – молодые женщины и девушки от подросткового возраста до 20 лет; 2 – пациентки репродуктивного возраста от 35 до 40 лет; 3 – больные в пре-, пери- и постменопаузальном периоде. При сборе анамнеза обязательно выявлять причины, приведшие к возникновению заболевания молочных желез. К ним авторы относят: всевозможные стрессовые ситуации, гинекологические заболевания, эндокринные нарушения в организме, особенности сексуальной жизни, факторы репродуктивного процесса (число беременностей, абортов, длительность лактации, возраст появления менархе, начала менопаузы), наличие заболеваний печени и желчевыводящих путей, наследственных факторов. На основании этих данных авторы, кроме стандартно используемых клинических и дополнительных методов

обследования молочных желез, рекомендуют применять доплерографию (при сомнительных результатах ультразвукового исследования, маммографии и пункционной биопсии), магнитнорезонансную томографию, цифровую и лазерную маммографию, а также дуктографию (при наличии выделений из соска молочной железы) [13,46,51,85].

При пролиферативных состояниях молочных желез женщин репродуктивного возраста в диагностических целях используют радионуклидную маммосцинтиграфию на основе гамма-излучения ^{59}Fe . Авторы провели исследования у 330 женщин в возрасте от 18 до 80 лет в 3 этапа. На 1-м этапе изучали анамнез и выполняли клинические и гинекологические обследования. На 2-м этапе проводили исследования инструментальные (ультразвуковое исследование молочных желез, регионарных лимфоузлов и органов малого таза, рентгеномаммографию, при наличии выделений из молочных желез – дуктографию, по показаниям консультации онколога). В результате этих исследований выявлено, что 116 женщин были практически здоровыми, заболевания молочных желез имели 98 женщин. На третьем этапе всем женщинам выполняли маммосцинтиграфию на двухканальной гамма-спектрометрической установке УГС-2 «ЭНИН». При наличии заболеваний молочных желез накопление радиофармпрепарата ^{59}Fe было различным: от нормального до выраженного (превышающего норму в 2 и более раза). При различных заболеваниях молочных желез эти показатели тоже были разными. При этом наиболее высокими были данные показатели при значительной активности (в 3-4 раза больше нормы) пролиферативных процессов в молочных железах, что указывало на риск развития малигнизации молочных желез. Эффективность диагностики заболеваний молочных желез возросла на 40,0% [54,59,122].

При исследовании иммунологического статуса 80 женщин репродуктивного возраста с различными дисплазиями молочных желез,

выявлено, что уровни CD 3+ и CD 4+ были ниже нормы, у женщин с преобладанием фиброзного и кистозного компонентов. Концентрация CD 8+ была повышенной у женщин с преобладанием кистозного компонента в молочных железах. Содержание CD 16+ было в норме у всех женщин. Уровень CD 25+ находился ниже значений у контрольной группы. Содержание CD 72+ было в пределах допустимых значений. Все показатели состояния гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG и общий IgE) колебались в пределах нормальных значений с тенденцией к повышению у женщин с железистой и диффузной формами доброкачественной дисплазии молочных желез. Полученные результаты авторы рекомендуют использовать в качестве дополнительной информации при диагностике доброкачественной дисплазии молочных желез у женщин репродуктивного возраста [32,66,108].

Комплексное клинико-лабораторное обследование женщин репродуктивного возраста, с использованием генетических и иммунологических методов, рекомендовано применять для определения риска развития доброкачественных дисплазий молочных желез. В своих исследованиях они выявили, что женщины с генотипом AIAI по гену GP-IIIa имеют повышенный риск возникновения доброкачественных заболеваний молочных желез [2].

Для верификации предоперационного и послеоперационного диагноза результаты дооперационной диагностики доброкачественных заболеваний молочных желез у 3324 женщин репродуктивного возраста сопоставили с результатами гистологических исследований после секторальных резекций. При предоперационном клиническом исследовании в 56,9% наблюдений доброкачественные опухоли локализовались в верхне-наружном квадранте молочных желез, в центральном отделе (область соска) в 17% случаев, в нижне-наружном квадранте – у 11,4% больных, в верхне-внутреннем квадранте – у 10,7% женщин. Наименьшее число (3,3%) опухолей располагались в нижне-внутреннем квадранте молочных желез. Основную

часть хирургических операций выполняли по поводу фиброзно-кистозной болезни (46,55%) и фиброаденом (41,6%) молочных желез. Липомы были диагностированы у 4,37% женщин, цистаденопапилломы – у 2,5% пациенток. При гистологическом исследовании у 175 больных (34,38%) подтвержден диагноз злокачественного перерождения доброкачественных опухолей молочных желез. У 40 женщин (1,1%) из общего числа секторальных резекций опухоль молочной железы была выявлена впервые [49].

При проведении обследования молочных желез у 112 женщин в возрасте от 24 до 49 лет с маловыраженными симптомами миомы матки (исследование включало следующие методы: клинико-анамнестический, ультразвуковое исследование молочных желез и гениталий, рентгеномаммографию, в том числе с использованием тонкоигольной стереотаксической биопсии, цитологическое исследование выделений из соска), у 86 женщин (76,8%) были выявлены доброкачественные заболевания молочных желез. Наиболее часто (у 47 чел., 54,7%) была обнаружена диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента, узловая форма фиброзно-кистозной мастопатии выявлена – у 5 пациенток (5,2%), Диффузный фиброзно-кистозный фиброаденоматоз диагностирован в 10 случаях (11,6%), смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии определена у 10 женщин (10,6%), склерозирующий аденоз обнаружен в 4 наблюдениях (8,3%). У 3 женщин (3,5%) выявлена фиброаденома, которая была верифицирована при гистологическом исследовании макропрепарата после операции секторальной резекции [17].

Для высокоинформативной диагностики заболеваний молочных желез используют микроволновую радиотермометрию, основанную на измерении собственного электромагнитного и теплового излучений внутренних тканей человека. При наличии заболевания молочных желез выявляются следующие

признаки: 1 – повышенное значение термоассимиляции среди одноименных зон молочных желез; 2 – значительная разница температуры в отделенных зонах молочных желез; 3 – высокая дисперсия в различиях температуры между молочными железами; 4 – разная температура сосков молочных желез; 5 – более высокая температура соска при наличии заболевания молочной железы по отношению к средней температуре данной молочной железы; 6 – разность в отношении кожной температуры молочной железы и температуры тканей в ее глубине; 7 – высокое значение осцилляции зон молочных желез в связи с их функцией. Выделенные признаки позволяют обнаружить заболевание молочных желез в 60% наблюдений [7].

При исследовании состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы организма у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными гиперплазиями молочных желез с учетом менструального цикла установлено, что в первой и второй фазах менструального цикла имеет место недостаточность компонентов антиоксидантной активности при одновременном повышении активности окислительных процессов. Поскольку эти процессы сопровождают возникновение диффузных и узловых форм мастопатии, то авторы рекомендуют использовать исследование активности окислительных процессов и антиоксидантной системы для превентивной диагностики развития данных заболеваний, а также для применения соответствующих лекарственных средств при лечении этой категории женщин [40].

Проведено исследование содержания в крови микроглобулинов α_2 -РАГ и α_2 -МГ у женщин с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез. Выявлено, что у этих женщин имеет место повышение содержания в крови α_2 -РАГ при нормальном уровне α_2 -МГ. При этом у пациенток с железисто-кистозной мастопатией и диффузной мастопатией содержание этих микроглобулинов в крови было идентичным. Автор полагает, что такое соотношений этих микроглобулинов может быть одним из патогенетических

механизмов развития опухоли в молочных железах на фоне высокого уровня эстрогенов у больных женщин. Данные показатели могут быть использованы для превентивной диагностики предопухолевых процессов в молочных железах [40].

Образование микроглобулина α_2 -РАG в организме женщин зависит от уровня эстрогенов. При этом прием гормональных контрацептивов или работа, связанная с контактом с синтетическими эстрогенами, тоже повышает содержание микроглобулина α_2 -РАG в крови женщин. В связи с этим, при доброкачественных заболеваниях молочных желез необходимо исследование этих показателей в динамике наблюдения за женщинами с учетом влияния контрацептивов и синтетических эстрогенов производственной сферы [46].

При исследовании 10 образцов тканей молочных желез с предопухолевыми заболеваниями, взятых во время операции у 6 женщин репродуктивного возраста, было выявлено преобладание экспрессии рецепторов прогестерона в фиброаденомах, а также значительные различия в показателях H-score по рецепторам эстрогена и прогестерона у юных женщин с фиброаденомами и у зрелых пациенток с кистозной трансформацией молочных желез. У юных женщин с фиброаденомами молочных желез при значительных и умеренных показателях рецепторов эстрогена и прогестерона экспрессия маммоглобина была слабо выраженной, в то время как у женщин зрелого возраста имела место слабая экспрессия рецепторов эстрогена на фоне значительной экспрессии маммоглобина. Вместе с тем у всех исследуемых женщин показатели экспрессии прогестерона были выше, по сравнению с эстрогенами [35].

Доказано, что экспрессия маммоглобина имеет место в основном в эпителиальных клетках молочных желез. При этом в здоровых молочных железах продукция маммоглобина всегда незначительна. Увеличение продукции маммоглобина наблюдается при гиперпластических процессах в

молочных железах, предраковых состояниях и при доброкачественных опухолях. Поэтому этот показатель необходимо обязательно учитывать при диагностике заболеваний молочных желез [49,99].

Сдвиги в нормальном функционировании молочных желез могут быть обусловлены нарушениями соотношения эстрогенов и прогестерона в тканях. Сначала это приводит к функциональным изменениям, а в последующем к возникновению морфологических изменений в молочных железах, чаще всего, в виде фиброзно-кистозной мастопатии. Ведущую роль в этом играет развитие относительной гиперэстрогемии, связанной с низким уровнем продукции прогестерона. Это определяет их увеличение в размерах и образование кист. Поэтому весьма важно с точки зрения фактора риска и ранней диагностики кистозной мастопатии осуществлять исследования уровня эстрогенов и прогестерона в крови женщин репродуктивного возраста [32,123].

Гиперпродукция эстрогенов приводят к изменению пролиферативной активности эпителиальных клеток молочной железы, что является предвестником злокачественности опухоли. Поэтому при выявлении повышенного уровня этих гормонов необходимо проведение иммунохимических исследований для определения рецепторов эстрогена и прогестерона в молочной железе для выявления злокачественности опухоли [11,98].

В настоящее время влияние различных видов прогестерона на ткань молочной железы исследовано не достаточно. Поэтому работу по данной проблеме необходимо продолжить, чтобы получить доказательные результаты [36,100].

1.2 Современные принципы лечения доброкачественных заболеваний молочных желез.

Так как клинические и морфологические проявления доброкачественных заболеваний молочных желез весьма многообразны, единую тактику ведения пациенток с этой патологией определить достаточно сложно. На выбор терапии при доброкачественных дисплазиях молочной железы влияют множество факторов, начиная от возраста, конституциональных особенностей, образа жизни вплоть до социального статуса и наличия сопутствующих заболеваний. Поэтому подход к выбору оптимального режима лечения пациенток с такой патологией должен быть очень индивидуальным и основываться на анализе множества эндогенных и экзогенных факторов [11,29].

Наблюдение молочных желез проводится согласно клиническим рекомендациям «Доброкачественная дисплазия молочной железы», Москва, 2020 года приказа Минздрава России от 20.10.2020 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» (за исключением репродуктивных технологий), включающее назначение медикаментозных препаратов (прогестагены, эстроген-гестагенные препараты, аДа, препараты МГТ, аГТ-РГ, антигонадотропины) [22,42].

Е.В. Меских и Н.И. Рожкова провели обследование 106 женщин в возрасте от 20 до 55 лет. По результатам комплексного обследования обеих молочных желез, включающего анкетирование, заполнение визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШБ), комплексного обследования органов малого таза, у 47,3% больных были выявлены различные формы диффузных мастопатий с масталгиями разной степени интенсивности и сопутствующими заболеваниями в гинекологической сфере. Для лечения диффузных форм мастопатии был рекомендован препарат прожестожель-гель по 2,5г 1 раз в день на кожу каждой молочной железы в течении 4 месяцев. Результаты лечения показали, что препарат эффективен при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, а также мастопатии с преобладанием фиброзного компонента в первые сутки после применения у 75% больных. Стабильный

эффект при данных формах мастопатии был достигнут через 3 месяца в 90% случаев. Эффективность использования прожестожеля при диффузной фиброзной мастопатии с преобладанием железистого компонента была наиболее выраженной на вторые сутки у 85% больных. Через 4 месяца в данной группе наблюдался стойкий положительный эффект в виде исчезновения болей в молочных железах и уменьшения плотности измененных тканей [36].

В отечественном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, препарат Индинол Форто назначался в дозе 400 мг/сут в течении 6 месяцев пациенткам с циклической мастодинией на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы. В результате терапии отмечена нормализация показателей начального аномального соотношения метаболитов эстрогена 2-OHE1/16 α O-NE1 у 82% пациенток по сравнению с группой плацебо. На фоне приема индинол форто отмечено улучшение клинической картины заболевания (у 84% пациенток ушло нагрубание молочных желез и соответственно снижение боли, а у 60 % пациенток исчезновение дуктэктазий, снижение эхоплотности ткани молочной железы). Контрольное ультразвуковое исследование молочных желез показало уменьшение размеров кист у 18% пациенток. Побочных действий при приеме препарата отмечено не было [11,20,110].

1.3 Возможности соматотипирования в диагностике заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста.

В настоящее время тема конституциональной диагностики предрасположенности организма женщин к различным гинекологическим заболеваниям по соматотипу становится все актуальней в связи с возможностью учета влияния на ее организм экзогенных и эндогенных факторов. Исследование определенного соматического типа лежит не только в основе конституциональной диагностики предрасположенности организма

женщины к тому или иному заболеванию, но и является морфологической характеристикой конституции тела человека, которая наиболее полно определяет разноплановые особенности в состоянии благополучия организма или болезни [26].

Соматотипологические особенности человека имеют корреляционную связь с географической широтой. Они также отличаются у людей разных возрастных групп. В связи с этим возникает необходимость проведения конституциональной диагностики здоровых женщин данного возраста на определенной территории [41].

При проведении исследований соматотипа 106 женщин с персистирующей папилломавирусной инфекцией в раннем репродуктивном возрасте, выявлено, что в основной группе исследуемых женщин было в 5,6 раза больше соматического диморфизма, чем в группе сравнения. Кроме того в основной группе было больше женщин с инфантильным морфотипом (56,6%), чем в группе сравнения – 25,5%. В тоже время нормоскелетия в основной группе женщин встречалась в 3,4 реже, чем в группе сравнения. При проведении соматометрии и соматипирования выявлено, что в основной группе женщин чаще всего отмечался микросоматический соматотип, а в группе сравнения чаще выявлялся мезосомный. Авторы приходят к выводу, что данные о конституциональных особенностях женщин следует применять при определении группы риска возникновения папилломавирусной патологии [39].

В настоящее время имеются реальные доказательства предрасположенности к гинекологическим заболеваниям в зависимости от соматотипа женщины. Это объясняется тем, что соматотип является клиническим свидетельством о конституции и генетической предрасположенности организма женщины. Ученые обследовали 600 женщин в возрасте от 17 до 23 лет. Соматометрия и соматотипирование проведено с учетом 3-х уровней варьирования морфометрических

показателей: габаритного, компонентного и пропорционального. Выявлено, вирус папилломы человека с различной частотой определялся у женщин в зависимости от соматотипа: микросомный 62.8%, микромезосомальный (29.08 %, мезосомальный – 5,8%, мезомакросомальный – 1,16%, макросомальный – 1,16%. Соматотипы наносомный и мезомакросомный не были выявлены ни у одной из обследуемых. У женщин, не имеющих вируса папилломы человека, наиболее часто определяли микросомный соматотип (47,13%). Авторы приходят к заключению, что использование соматометрических исследований может быть применено для выявления группы риска по развитию данного заболевания и последующего амбулаторного диспансерного наблюдения за женщинами с этой патологией [29].

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной медицинской литературы показывает, что проблема своевременной диагностики доброкачественных заболеваний молочных желез остается одной сложной в современной маммологии. В диагностике доброкачественных заболеваний молочной железы у женщин репродуктивного возраста важное место отводится самим женщинам, которые по результатам самообследования должны своевременно обратиться к врачам-гинекологам. После сбора анамнеза, факторов риска развития заболевания, клинического обследования молочных желез и половых органов при подозрении на патологию, показано назначение современных высокотехнологичных исследований, таких как ультразвуковое, рентгеномаммография, цифровая маммография, магнитнорезонансное исследование и другие. При подтверждении патологии молочных желез, в качестве дополнительных лабораторных исследований, необходимо изучение у женщин гормонального фона, а так же соотношение метаболитов эстрогенов в моче. Существенным в формировании групп риска развития заболеваний молочных желез может стать сопоставление соматотипа и частоты развития обследуемой патологии. Этой проблеме

посвящено данное исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

I этап

Проспективное исследование 1

1. Формирование исследовательской когорты пациенток (n=480)

I группа (n=360)

пациентки

с верифицированными ДЗМЖ

II группа (n=120)

условно здоровые пациентки

(без патологии молочных

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные; оценка уровня тревоги и депрессии; изучение соматотипов пациенток.

2. Динамический контроль за состоянием пациенток через 6 месяцев (клинико-лабораторный, инструментальный, оценка уровня тревоги и депрессии)

Ia группа (n=208)

пациентки

с прогрессией ДЗМЖ

IIa группа (n=22)

пациентки

с развитием ДЗМЖ

Ib группа (n=152)

пациентки

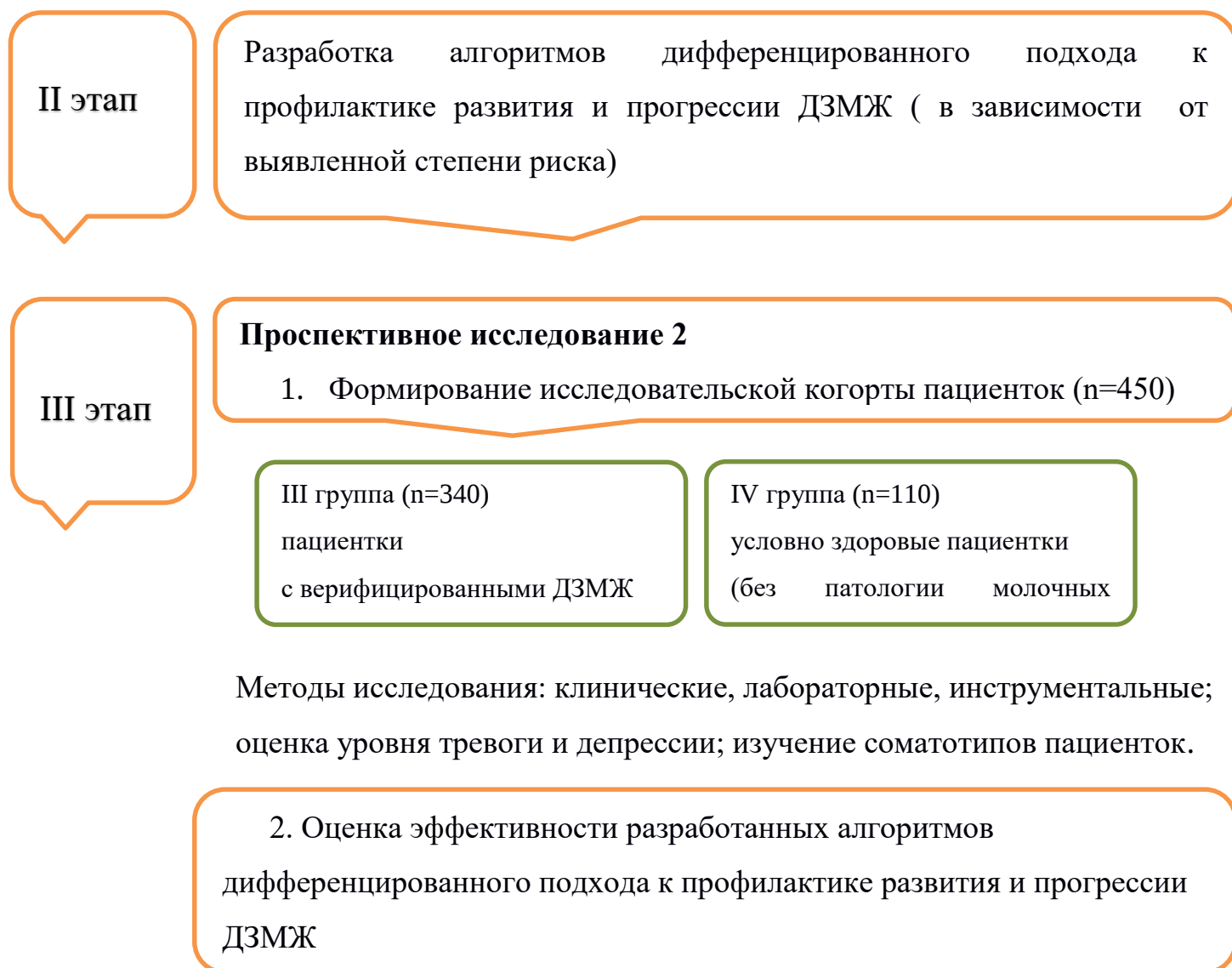
с ДЗМЖ

IIb группа (n=98)

условно здоровые пациентки

3. Разработка индивидуальной оценочной шкалы определения степени риска развития и прогрессии ДЗМЖ:

- Анализ факторов риска развития и прогрессии ДЗМЖ
- Математический расчет показателей относительных рисков развития и прогрессии ДЗМЖ
- Разработка математических моделей развития и прогрессии ДЗМЖ в зависимости от соматотипа



Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные; оценка уровня тревоги и депрессии; изучение соматотипов пациенток.

2. Оценка эффективности разработанных алгоритмов дифференцированного подхода к профилактике развития и прогрессии ДЗМЖ

Рис. 1. Схема дизайна диссертационного исследования.

Научно-исследовательская работа выполнена на кафедре акушерства гинекологии №3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ.

В исследование были включены 480 женщин (360 пациенток с верифицированными доброкачественными заболеваниями молочных желез – I группа; 120 условно здоровых пациенток (без патологии молочных желез) – II группа). Все они наблюдались в женской консультации МБУЗ ГБ №8 «г. Ростова-на-Дону» в период с 2014 по 2017 гг.

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и по соматотипу.

Критерии включения в исследование:

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

Критерии исключения:

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

Ультразвуковое исследование молочных желез осуществляли по методике, описанной в практическом руководстве (Труфанова Г.Е., 2017). Метод позволяет с высокой точностью определять узловые образования, оценивать диффузные изменения в молочных железах. Ультразвуковые исследования (УЗИ) проводили на аппарате «CarisPlus», использовали линейный датчик СА 621 с частотой 7,5/10 MHz, шириной 50 мм.

Для оценки результатов УЗИ использовали международную систему интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы (классификация BI-RADS), по которой все пациентки относились к BI-RADS 3 – вероятно, доброкачественные изменения.

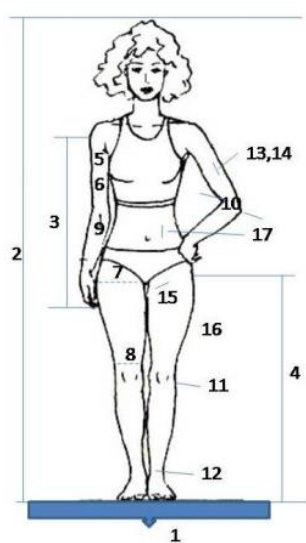
Определение гормонов в плазме крови пациенток проводили

методом ИФА с помощью наборов «Биохиммак», включающим изучение уровня: лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, эстрадиола, пролактина, прогестерона, тестостерона.

Всем пациенткам проводили гормональное исследование крови методом ИФА с помощью наборов «Биохиммак». Изучали уровни ЛГ (мМЕ/л), ФСГ(мМЕ/л), пролактина (мМЕ/л), эстрадиола (пг/мл), прогестерона (нмоль/л), ТТГ (мМЕ/л) и T_{4cv} (нмоль/л).

Для сравнения применяли параметрический t-критерий Стьюдента, так как обе выборки подчинялись нормальному закону распределения согласно критерию Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка ($p>0,05$). Полученные данные занесены в таблицу 3.18.

Определение соматотипа проводили по методике Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989).



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

Рис. 2. Измеряемые величины соматических показателей.

Для измерения использовали специальный антропометрический инструментарий:

- Антропометр (рис. 3.);
- Медицинские весы;
- Скользящий циркуль (рис. 4.);
- Калипер (рис. 5.);
- Сантиметровая лента.

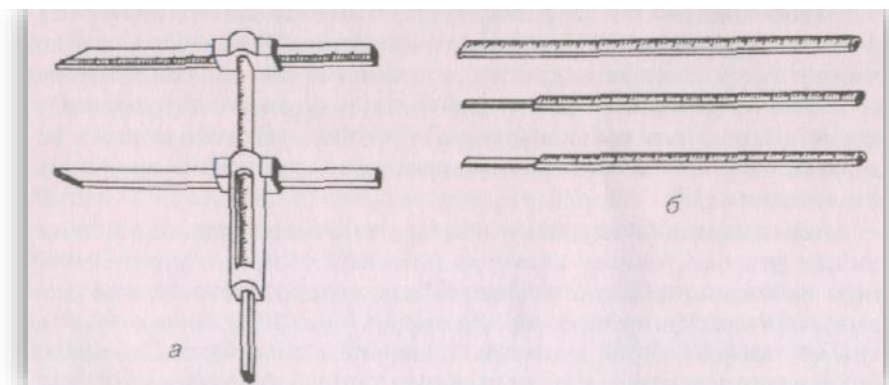


Рис. 3. Металлический портативный антропометр, а- собранный вид, б- разобранный.

Антропометр использовали для измерений длины тела (роста) и высота антропометрических точек у человека над уровнем пола.

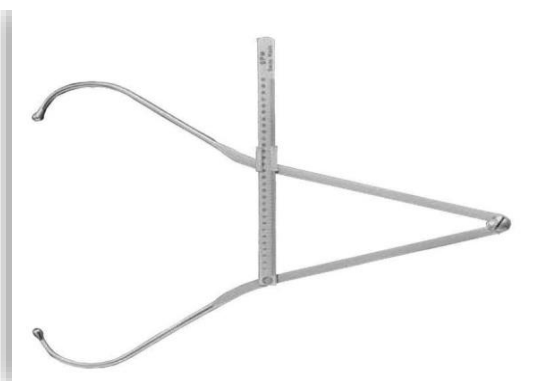


Рис. 4. Циркуль.

Скользящий циркуль представляет измененный акушерский тазомер или несколько упрощенный штангенциркуль металлистов. Состоит он из линейки и подвижной муфты. Циркулем пользуются при измерении

расстояния между над мышечками, измеряя толщину кости. Измеренные расстояния записывают с точностью до 0,5 мм.

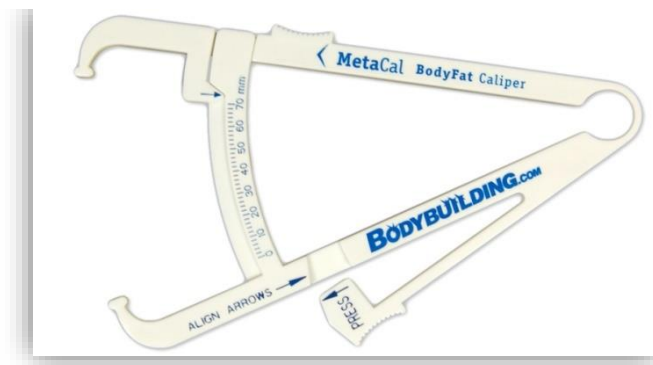


Рис. 5. Калипер.

Калипер использовали для измерения величин кожно-жировой складки. Измеренная с его помощью кожно-жировая складка может иметь различную величину, так как жир легко сжимается и многое зависит от давления, которое оказывают ножки прибора на эту складку. Точность измерения желательна 0,1 мм, однако все калиперы позволяют точно измерять в пределах 0,5-1,0 мм.

Определение уровня метаболитов эстрогенов в моче определяли методом иммуноферментного анализа шести наиболее значимых метаболитов эстрогена (2-гидроксиэстрон (2-OHE1), 2-гидроксиэстрадиол (2-OHE2), 2-OHE1+ 2-OHE2, 4-гидроксиэстрон (4-OHE1), 16 α -гидроксиэстрон (16 α -OHE1), 2-метоксиэстрон (2-OMeE1), 4-метоксиэстрон (4-OMeE1) и двух расчетных соотношений (2-OHE1 +2OHE2) / 16 α -OHE1, 2-OHE1/ 2-OMeE1) с помощью тест-системы ESTRAMET.

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

Госпитальная шкала HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P.) была разработана для первичного выявления

депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Заполнение анкеты не вызывало затруднений у пациенток. Она предназначена для того, чтобы помочь врачу лучше понять эмоциональное состояние и самочувствие обследуемых.

Для заполнения шкалы женщинам выделяли 15 минут. Отвечать на вопросы пациентки должны были самостоятельно, без обсуждения с кем либо. Предлагали по каждому пункту выбрать один ответ. Считается, что он соответствует состоянию анкетируемого в течение последних 7 дней. Образец анкеты представлен в таблице 1.

Таблица 1.

HospitalAnxietyandDepressionScale (HADS)

Анкета определения оценки качества жизни

		Я напряжен, мне не по себе:			Мне кажется, что все делаю очень медленно:
		Большую часть времени			Почти все время
		Много времени			Очень часто
		Время от времени			Иногда
		Совсем нет			Совсем нет
		То, что приносило удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство:			Я испытываю внутреннее напряжение:
		Определённо это так			Совсем нет
		Наверное, это так			Иногда
		Лишь в очень малой степени это так			Часто
		Это совсем не так			Очень часто
		Я испытываю страх, кажется, будто что- то ужасное может вот-вот случиться:			Я не слежу за своей внешностью:
		Определённо так и страх очень сильный			Определенно это так
		Это так, но страх не очень сильный			Я не уделяю столько времени, сколько нужно
		Иногда, но это меня не беспокоит			Возможно, стал меньше уделять времени
		Совсем нет			Я слежу за собой так же, как и раньше
		Я способен рассмеяться и видеть смешное:			Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться:
		Определённо это так			Определённо это так
		Наверное, это так			Наверное, это так
		Лишь в очень малой степени это так			Лишь в некоторой степени это так
		Совсем нет			Совсем нет

		Беспокойные мысли крутятся в голове:			Я считаю, что мои дела принесут удовлетворение:
		Постоянно			Точно так же, как и обычно
		Большую часть времени			Но не в такой степени, как раньше
		Время от времени и не так часто			Определенно меньше, чем обычно
		Только иногда			Совсем так не считаю
		Я испытываю бодрость:			У меня бывает внезапное чувство паники:
		Совсем не испытываю			Очень часто
		Очень редко			Довольно часто
		Иногда			Не так уж часто
		Большую часть времени			Совсем нет
		Я легко могу сесть и расслабиться:			Я получаю удовольствие от хорошей книги, радиопередачи или ТВ:
		Определённо это так			Часто
		Наверное, это так			Иногда
		Нечасто			Редко
		Совсем нет			Очень редко

После заполнения всей шкалы суммировали баллы отдельно для каждой части.

Проводили интерпретацию HADS:

- 0-7 баллов - отсутствие достоверно выраженных симптомов;
- 8-10 баллов - субклинически выраженная тревога или депрессия;
- 11 баллов - клинически выраженная тревога или депрессия.

В соответствии с рекомендациями авторов шкалы, превышение по какой-либо из её частей 8-ми баллов, требует консультации психотерапевта для назначения необходимого лечения.

Для изучения факторов риска развития ДЗМЖ нами был разработан специальный опросник, позволяющий собрать анамнестические данные касательно наиболее значимых факторов риска.

Включенные в исследование факторы риска были разделены на 6 групп:

1. Репродуктивные (менархе; аборты; начало половой жизни в 30 и старше; первые роды после 25 лет; прерывание первой беременности;

- отсутствие послеродовой лактации; продолжительность лактации);
2. Эндокринные (гипотиреоз; ожирение);
 3. Социальные (стресс; табакокурение; злоупотребление алкоголем; семейное положение; регулярность половой жизни; сексуальная неудовлетворенность);
 4. Гинекологические (патология шейки матки; гиперпластические процессы эндометрия; воспалительные заболевания матки и придатков; НМЦ; СПКЯ; эндометриоз; миома матки; гиперэстрогения; гипопрогестеронемия; гиперпролактинемия).
 5. Наследственные (отягощенная наследственность по ДЗМЖ).
 6. Соматотипологические (микросомный; микромезосомный; мезосомный; мезомакросомный; макросомный).

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

Шансом является отношение числа исследуемых, имеющих определенный признак (исход или фактор), к числу исследуемых, у которых данный признак отсутствует.

Дизайн исследования включал динамическое наблюдение за пациентками обеих групп. Оно заключалось в первичном их обследовании и повторном через 6 месяцев. Мониторинг изучаемых показателей позволил определить вероятность прогрессии и развития доброкачественных заболеваний молочных желез и разделить обе группы на подгруппы, I группу на пациенток с прогрессированием (Ia) - 208 женщин (57,8%) и без прогрессирования заболевания (Ib) - 152 женщины (42,2%), а II группу на

пациенток с развитием ДЗМЖ (IIa) - 22 женщины (18,3%) и тех, у которых не было патологии молочных желез (IIb) – 98 женщин (81,8%).

За период проведения исследования двух клинических групп, была отмечена отрицательная динамика состояния молочных желез у большинства пациенток, которая проявлялась следующим образом: появление болевого синдрома при пальпации, повышение эхо-плотности ткани молочной железы, увеличение образований молочных желез при УЗИ, дуктэктазия при УЗИ, повышение уровня тревоги, повышение уровня депрессии и изменения уровня соотношения метаболитов эстрогенов в моче.

При этом установлено, что в большинстве случаев в I группе прогресс заболевания выявлен у мезомакросомного и макросомного соматотипов, в то время как во II группе отмечена отрицательная динамика у пациенток с такими же соматотипами.

Полученные данные послужили поводом для разработки математических моделей развития и прогрессирования ДЗМЖ в зависимости от соматотипа:

- микросомного соматотипа (n=7):

$$F = 0,236 \cdot x_1 + 0,825 \cdot x_2 + 0,236 \cdot x_3 + 0,02 \cdot x_4 + 0,236 \cdot x_5 + 0,326 \cdot x_6 - 0,339;$$
- Микромезосомного соматотипа (n=6):

$$F = 0,01 \cdot x_1 + 0,245 \cdot x_2 + 0,365 \cdot x_3 + 0,231 \cdot x_4 + 0,005 \cdot x_5 + 0,552 \cdot x_6 - 0,41;$$
- мезосомного соматотипа (n=4):

$$F = 0,523 \cdot x_1 + 0,558 \cdot x_2 + 0,223 \cdot x_3 + 0,626 \cdot x_4 - 0,588$$
- мезомакросомного соматотипа (n=24):

$$F = 0,236 \cdot x_1 + 0,854 \cdot x_2 + 0,148 \cdot x_3 + 0,356 \cdot x_4 + 0,425 \cdot x_5 + 0,023 \cdot x_6 + 0,528 \cdot x_7 + 0,678 \cdot x_8 + 0,148 \cdot x_9 + 0,211 \cdot x_{10} + 0,055 \cdot x_{11} + 0,528 \cdot x_{12} + 0,127 \cdot x_{13} + 0,228 \cdot x_{14} + 0,028 \cdot x_{15} + 0,127 \cdot x_{16} + 0,028 \cdot x_{17} + 0,528 \cdot x_{18} + 0,528 \cdot x_{19} + 0,358 \cdot x_{20} + 0,128 \cdot x_{21} + 0,457 \cdot x_{22} + 0,552 \cdot x_{23} + 0,254 \cdot x_{24} - 0,587$$
- макросомного соматотипа (n=5)

$$F = 0,235 \cdot x_1 + 0,259 \cdot x_2 + 0,235 \cdot x_3 + 0,326 \cdot x_4 + 0,237 \cdot x_5 - 0,357$$

Разработанные модели множественной регрессии позволяет достоверно оценить вероятность риска развития заболеваний молочных желёз у женщин

с разным соматотипом. Значение F - критерия Фишера, указывает на высокую статистическую значимость регрессионной модели.

На основании полученных в ходе исследования данных была разработана индивидуальная оценочная шкала риска развития и прогрессирования ДЗМЖ, которая позволила распределить обследуемых, в зависимости от полученных баллов (таб.2):

- От 0 до 4 баллов - низкая степень
- от 5 до 8 баллов - средняя степень
- свыше 9 баллов - высокая степень

Таблица 2.

Индивидуальная оценочная шкала определения риска развития и прогрессирования ДЗМЖ

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

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

Таблица 3.

Алгоритм дифференцированного подхода к профилактике развития ДЗМЖ

Группы пациенток по степени риска развития и прогрессирования		
Низкая степень	Средняя степень	Высокая степень

	Коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 6 месяцев)	Коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 3 месяца)
УЗИ молочных желез 1 раз в 12 мес.	УЗИ молочных желез 1 раз в 12 мес.	УЗИ молочных желез 1 раз в 12 мес.

Таблица 4.

Алгоритм дифференцированного подхода к профилактике
прогрессирования ДЗМЖ

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

Статистическую обработку данных производились при помощи программ Statistica 6,0, MedCalc 12.7.0.0, MicrosoftOfficeExcel 2010 на основании параметрических и статистических методов. При анализе данных определяли средние значения и стандартные ошибки выборок, и коэффициент корреляции. Для проверки достоверной разницы между средними величинами в группах и различий оцениваемых выборок использовали t-критерий Стьюдента с коэффициентом доверия $p < 0,05$. Все выборки были проверены на соответствие нормальному закону распределения по критериям Колмогорова-Смирнова (критерий d) и Шапиро-Уилка (критерий W).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН.

3.1 Возрастная и соматотипологическая характеристика обследованных женщин

Возрастной состав женщин обеих групп исследования был в пределах от 18 до 35 лет. Распределение пациенток по возрасту представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Возрастная характеристика пациенток исследуемых групп

Возраст	Клинические группы				Всего (n=480)		p
	I группа (n=360)		II группа (n=120)				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
18-25 лет	92	25,6	28	23,3	120	25	0,91
25-30 лет	116	32,1	36	30	154	32	
30-35 лет	152	42,3	56	46,7	206	43	
Всего:	360	100	120	100	480	100	

* различия статистически значимы при условии $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту - средний возраст пациенток I группы составил $33 \pm 2,7$ года, во II группе – $32,3 \pm 3,1$ года. Наибольшую часть женщин обеих группах представили пациентки в возрасте от 30 до 35 лет.

Отсутствуют данные в литературе о возможности влияния соматического типа, как морфологического маркёра характера конституции, на потенциальную предрасположенность к развитию, а также к прогрессированию уже имеющегося доброкачественного заболевания молочных желез. В связи с этим представляло научный и практический интерес исследование и внутригрупповое сравнение принадлежности пациенток I и II групп к тому или иному типу телосложения.

Изучение индивидуального соматотипа, показало, что у пациенток исследуемых групп пропорции телосложения соответствовали трем

основным типам – микросомному (МиС), мезосомному (МеС) и макросомному (МаС), а также двум переходным – микромезосомному (МиМеС) и мезомакросомному (МеМаС) типам. Внутригрупповой анализ частоты встречаемости индивидуальных соматических типов показал преобладание МеМаС типа телосложения: 33,3% среди пациенток I группы и 50,0% - II группы (Таблица 3.2).

Таблица 3.2.

**Соматотипологическая характеристика пациенток
исследуемых групп**

Соматотип	I группа (n=360)	II группа (n=120)	p
МиС	56 (15,6%)	8 (6,7%)	0,263
МеС	44 (12,2%)	12 (10%)	
МаС	76 (21,1%)	32 (26,6%)	
МиМеС	64 (17,8%)	8 (6,7%)	
МеМаС	120 (33,3%)	60 (50%)	

* различия статистически значимы при условии $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона

3.2. Характеристика менструальной функции и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток исследуемых групп

В I группе наступление менархе в возрасте до 12 лет отмечено у 63,3% пациенток, в то время у здоровых женщин (II группа) – в два раза реже (30,0%) (таблица 3.3).

Таблица 3.3.

Начало менархе у пациенток исследуемых групп

Возраст	Клинические группы				Всего (n=480)		p
	I группа (n=360)		II группа (n=120)				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
До 12 лет	228	63,3	36	30	264	55	0,007*
13-14 лет	88	24,4	56	46,6	144	30	
15 лет и более	44	12,3	28	23,4	72	15	
Всего:	360	100	120	100	480	100	

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

Средний возраст начала менструации у женщин I группы составил $10,9 \pm 1,5$ лет, во II группе достоверно выше - $13,3 \pm 1,7$ года ($p=0,01$) (таблица 3.4).

Таблица 3.4.

Средний возраст наступления менархе

Клинические группы	Возраст, в годах (M $\pm$ SD)
I группа	$10,9 \pm 1,5$
II группа	$13,3 \pm 1,7^*$

Примечание:

*- достоверность различий между пациентками I и II группы ($p=0,01$)

Средняя продолжительность менструального цикла в I группе составила $27,5 \pm 2,3$ дней, во II группе – $28,4 \pm 1,4$ дня, статистически значимых различий не было (таблица 3.5).

Таблица 3.5.

Длительность менструального цикла у пациенток исследуемых групп

Длительность (в днях)	Клинические группы				Всего (n=480)		p
	I группа (n=360)		II группа (n=120)				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
21-23	4	1	4	3,3	8	1,7	0,5
24-30	295	82	104	86,7	400	83,3	
Более 30	61	17	12	10	72	15	
Всего:	360	100	120	100	480	100	

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

Продолжительность менструального кровотечения у большинства пациенток составила 3-5 дней (таблица 2.6). У 132 (36,7%) пациенток в I группе длительность менструации > 8 дней, во II группе этот показатель

ниже - у 32 (26,7%) испытуемых.

Таблица 3.6.

Продолжительность менструации у пациенток исследуемых групп

Продолжительность (дни)	Клинические группы				Всего (n=480)		Р
	I группа (n=360)		II группа (n=120)				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
< 4,5	12	3,3	4	3,3	15	3	0,6
4,5-8	216	60	84	70	302	63	
> 8	132	36,7	32	26,7	163	34	
Всего:	360	100	120	100	480	100	

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

В I группе начало половой жизни после 30 лет отмечено у 29 (7,8%) женщин, а во II группе - у 8 (6,7%) пациенток ($p \geq 0,05$). Данные представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7.

Начало половой жизни в 30 лет и старше

Начало половой жизни в 30 и старше	Клинические группы				р
	I группа (n=360)		II группа (n=120)		
	Абс.	%	Абс.	%	
до 30 лет	331	92	112	93,3	0,84
после 30 лет	29	7,8	8	6,7	

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

В I группе у 112 (31,1%) женщин в анамнезе была одна беременность, во II группе у 36 (30%) женщин. Более одной беременности было всего в 68,9% случаев (248 женщин) в I группе, а во II группе в 70% случаях (84 женщины) (таблица 3.8).

Таблица 3.8.

Количество беременностей в анамнезе у пациенток исследуемых групп

Беремен- ность	Клинические группы				Всего (n=480)		Р
	I группа (n=360)		II группа (n=120)				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Одна	112	31,1	36	30	148	30,8	0,91
Более одной	248	68,9	84	70	332	69,2	

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

Первые роды (после 25 лет) в I группе были у 202 (56%) пациенток, в то время как во II группе – у 28 (23%), что было статистически значимо ниже, чем в I группе ($p \leq 0,05$). До 25 лет первые роды в I группе были у 158 (44%) женщин, а во II группе у 92 (77%) ($p \leq 0,05$). Данные представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9.

Возраст первых родов

Первые роды	Клинические группы				p
	I группа (n=360)		II группа (n=120)		
	Абс.	%	Абс.	%	
До 25 лет	158	44	92	77	0,004*
После 25 лет	202	56	28	23	

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

Важным критерием явилась длительность послеродовой лактации. В обеих группах больше года грудью кормили в 8 (2,2%) и 64 (53,3%) случаях соответственно (во II группе длительное кормление встречалось статистически чаще, чем в I группе $p \leq 0,05$). (таблица 3.10)

Таблица 3.10.

Продолжительность лактации

Продолжительность лактации	Клинические группы				р
	I группа (n=360)		II группа (n=120)		
	Абс.	%	Абс.	%	
До года	196	54,4	40	33,3	0,001*
Более 1 года	8	2,2	64	53,4	
Отсутствие	156	43,4	16	13,3	

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

В I группе медицинские аборт в анамнезе были у 152 (42,2%) пациенток, что статистически значимо выше по сравнению со II группой – у 28 (23,3%) пациенток ($p \leq 0,05$) (таблица 3.11). Число беременностей с неблагоприятным исходом (самопроизвольный аборт, неразвивающаяся беременность, внематочная беременность) в I группе выявлено у 80 (22,3%) пациенток, во II группе у 12 (9,9%) ($p \leq 0,05$).

Таблица 3.11.

Исходы беременностей и срок родов у пациенток исследуемых пациенток

Исходы беременностей	Клинические группы				р
	I группа (n=360)		II группа (n=120)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Медицинский аборт	152	42,2	28	23,3	0,065
Самопроизвольный аборт	32	9	4	3,3	0,318
Неразвивающаяся беременность	36	10	4	3,3	0,25
Внематочная беременность	12	3,3	4	3,3	0,9
Роды в анамнезе	260	72,2	88	73,3	0,916
Оперативное родоразрешение	100	27,8	32	26,7	0,414

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

Структура гинекологических заболеваний у пациенток I и II групп

представлена в таблице 3.12.

Таблица 3.12

Структура гинекологических заболеваний

Нозология	Клинические группы				Р
	I группа (n=360)		II группа (n=120)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Хронические воспалительные заболевания женских половых органов	192	53,3	24	20	0,002*
Дисплазия шейки матки	56	15,5	0	0	0,02*
Другие невоспалительные болезни шейки матки	40	11,1	4	3,3	0,2
Миома матки	112	31,1	16	13,3	0,057
Гиперпластические процессы эндометрия	28	7,8	12	10	0,7
СПКЯ	120	33,3	8	6,7	0,005*
Аномальные маточные кровотечения	100	27,8	16	13,3	0,1

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

Хронические воспалительные заболевания женских половых органов в I группе отмечали 192 (53,3%) пациенток, во II группе - 24 (20%) женщин. Цервикальные интраэпителиальные поражения различной степени были в анамнезе только у обследуемых I группы – у 56 (15,5%) пациенток. Другие невоспалительные болезни шейки матки были выявлены у 40 (11,1%) пациенток в I группе, у 4 (3,3%) пациентки во II группе. Миому матки в анамнезе выявляли у 112 (31,1%) пациенток I группы и у 16 пациенток (13,3%) во II группе ($p \leq 0,05$). Гиперпластические процессы эндометрия наблюдались у 28 (7,8%) пациенток I группы и у 12 (10%) во II группе ($p \leq 0,05$). Синдром поликистоза яичников встречался чаще в I группе (у 120 (33,3%) пациенток), чем в II группе (у 8 (6,7%) пациенток) ($p \leq 0,05$). Аномальными маточными кровотечениями страдали 100 (27,8%) пациенток I группы и 16 (13,3%) женщин во II группе ($p \leq 0,05$).

В структуре перенесенных инфекционных заболеваний, на фоне выявленных ИППП (Таблица 3.13), хламидиоз диагностирован во II группе у 8 (6,6%), а в I группе у 15 (4,4%) ($p \leq 0,05$).

Таблица 3.13.

Перенесенные заболевания и ИППП

Нозология	Клинические группы				p
	I группа (n=360)		II группа (n=120)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Дисбиоз	90	25	31	26	0,9
ВЗОМТ	43	12	8	6,6	0,39
Хламидиоз	16	4,4	8	6,6	0,62
Трихомониаз	4	1,2	0	0	0,56

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

Трихомониаз в I группе был у 4 (1,2%) пациентки, во II группе данное заболевание не встречалось. Дисбиоз был в I группе у 90 (25%) пациенток, во II группе у 31 (26%).

В I группе у 52 (14,4%) пациенток – лапароскопия, у 24 (6,6%) была тубэктомия и у 28 (7,8%) была проведена резекция яичников (таблица 3.14). У пациенток II группы эти показатели соответственно наблюдались у 20 (16,6%), 8 (6,6%), и 8 (6,6%) была резекция яичника.

Таблица 3.14.

Перенесенные ранее оперативные гинекологические вмешательства

Вмешательство	Клинические группы				p
	I группа (n=360)		II группа (n=120)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Лапаротомия	28	7,8	16	13,3	0,362
Лапароскопия	52	14,4	20	16,6	0,7
Тубэктомия	24	6,6	8	6,6	1
Резекция яичника	28	7,8	8	6,6	0,84

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

3.3. Экстрагенитальные заболевания у пациенток исследуемых групп

У пациенток I группы эндокринопатии (у 47 (13%) пациенток), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (у 65 (18%) больных) диагностировали достоверно чаще по сравнению со II группой – соответственно у 24 (20%), у 32 (26,6%) ($p \leq 0,05$). Заболевания мочевыделительной системы в анамнезе отмечали с сопоставимой частотой - у 12 (3,3%) пациенток I группы и у 4 (3,3%) женщины во II группе ($p > 0,05$) (Таблица 3.15).

Таблица 3.15

Экстрагенитальные заболевания в анамнезе у пациенток исследуемых групп

Нозология	Клинические группы				p
	I группа (n=360)		II группа (n=120)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	36	10	24	20	0,152
Заболевания мочевыделительной системы	12	3,3	4	3,3	1
Хронические заболевания ЖКТ	65	18	32	26,6	0,2
Эндокринопатии	47	13	24	20	0,3
Хрон. тонзиллит	16	4,4	12	10	0,26

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

Патология щитовидной железы была выявлена у 240 (66,7%) пациенток в I группе, у 8 (6,6%) пациенток во II группе ($p \leq 0,05$). Ожирение имело место у 172 (47,8%) пациенток в I группе, во II группе – 40 (33,3%) пациенток ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.16

Характер эндокринно-обменных нарушений

Нозология	Клинические группы				Р
	I группа (n=360)		II группа (n=120)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Заболевания щитовидной железы (гипотиреоз)	240	66,7	8	6,6	0,001*
Ожирение	172	47,8	40	33,3	0,168

Примечание: *- различия между пациентками I и II группы статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2

3.4. Социальный статус у пациенток исследуемых групп

В I группе семейное положение (не замужем) было у 116 (32,2%) пациенток, у 144 (40%) женщин была нерегулярная половая жизнь, сексуальная неудовлетворенность у 132 (36,7%) пациенток, злоупотребляли алкоголем 124 (34,4%) женщины, табакокурением 132 (36,7%) пациентки. В II группе семейное положение (не замужем) было у 36 (30%) пациенток, у 32 (26,7%) женщин была нерегулярная половая жизнь, сексуальная неудовлетворенность у 48 (40%) пациенток, злоупотребляли алкоголем 16 (13,3%) женщины, табакокурением 24 (20%) пациентки. ($p > 0,05$) (Таблица 3.17).

Таблица 3.17

Социальный статус у пациенток исследуемых групп

Социальный статус	Клинические группы				p
	I группа (n=360)		II группа (n=120)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Семейное положение (не замужем)	116	32,2%	36	30%	0,821
Нерегулярная половая жизнь	144	40%	32	26,7%	0,190
Сексуальная неудовлетворенность	132	36,7%	48	40%	0,744
Табакокурение	132	36,7%	24	20%	0,092
Злоупотребление алкоголя	124	34,4%	16	13,3%	0,028
Стресс	184	51,1%	48	40%	0,292

3.5 Определение гормонов в сыворотке крови пациенток исследуемых групп.

Был проведён сравнительный анализ гормональных показателей в I группе и во II группе (таблица 3.18).

Таблица 3.18.

Сравнительный анализ гормональных показателей

Исследуемые показатели (ед.изм) референты	I группа (n=340) M±SD	II группа (n=120) M±SD	p
ЛГ (мМЕ/л) 1,0-8,7	4,7±1,3	4,3±1,5	0,7
ФСГ (мМЕ/л)	5,48±2,7	6,23±2,1	0,51

1,8-11,3			
Пролактин (мМЕ/л) 67-726	470±91,8	352,3±65,8	0,01*
Эстрадиол (пг/мл) 30-120	91,48±16,2	73,98±17,9	0,01*
Прогестерон (нмоль/л) 1,3-3,4	1,7±0,2	2,9±0,7	0,01*
ТТГ (мМЕ/л) 0,23-3,4	2,9±1,4	2,4±0,93	0,63
Т ₄ св. (нмоль/л) 10-25	15,7±4,3	16,2±2,6	0,57

Примечание: * различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно t-критерию Стьюдента

Изучение результатов исследования свидетельствуют о том, что показатели гормональной насыщенности у женщин I и II групп не выходили за пределы референтной нормы, в то же время полученные значения достоверно отличались. Следует думать о необходимости индивидуального определения уровня статистически значимых гормонов (пролактин, эстрадиол, прогестерон) и возможности использования их отклонений от нормы в качестве фактора риска развития ДЗМЖ.

Таблица 3.19.

Сравнительный анализ статистически значимых гормональных показателей

Исследуемые	I группа (n=360)	II группа (n=120)	p
-------------	------------------	-------------------	---

показатели (ед.изм) референты	Норма		Отклонения		Норма		Отклонения		
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m	
Пролактин (мМЕ/л) 67-726	280	377,8± 91,3	80	793,6± 21,8	103	326,1± 26,4	17	799± 39,3	p ₁ =0,001* p ₂ =0,002* p ₃ =0,005* p ₄ =0,7
Эстрадиол (пг/мл) 30-120	240	69±20,5	120	136,4± 5,4	116	71,1± 13,4	4	138	p ₁ =0,001* p ₃ =0,51
Прогестерон (нмоль/л) 1,3-3,4	236	2,4±0,4	124	0,6±0, 1	112	2,1±0,4	8	0,7	p ₁ =0,001* p ₃ =0,9

Примечание: * согласно критериям t-Стьюдента и Уилкоксона различия статистически значимы при $p \leq 0,05$, где

p₁ - сравнение между нормой и отклонениями в I группе

p₂ - сравнение между нормой и отклонениями во II группе

p₃ - сравнение между нормой в I и II группах

p₄ - сравнение между отклонениями в I и II группах

Различия между нормой и отклонениями в I группе статистически значимы ($p \leq 0,05$) пролактин ($p=0,001$), эстрадиол ($p=0,001$), прогестерон ($p=0,001$). Во II группе между подгруппами норма и нарушения был проведён непараметрический сравнительный анализ Уилкоксона, так как в группе с нарушениями было менее 5 случаев. По этим гормонам различия статистически значимы для пролактина ($p=0,002$). В остальных случаях объемы выборок в подгруппе нарушения были равны $n=1$ либо $n=2$.

УЗ картина пациенток I группы на момент начала исследования представлена в таблице 3.20.

Таблица 3.20.

Ультразвуковые изменения у пациенток I группы на момент начала исследования

№	Эхо-симптомы ДЗМЖ	Количество	
		Абс.	Отн.
1.	Повышение эхо-плотности	248	68,9%
2а.	Новообразования молочных желез (0,5-1,0 см)	212	58,9%
2б.	Новообразования молочных желез (1,0-1,5 см)	148	41,1%
3.	Дуктэктазия	136	37,8%

В подавляющем большинстве случаев у пациенток I группы имело место повышение эхо-плотности ткани молочной железы в (68,9%), дуктэктазия (37,8%), новообразования молочных желез размерами 0,5-1,0 см (58,9%) и 1,0-1,5 см (41,1%).

Уровень соотношения метаболитов эстрогенов (2-OHE1 + 2-OHE2)/16a-OHE1 в моче у пациенток исследуемых групп представлен на рис. 3.1.

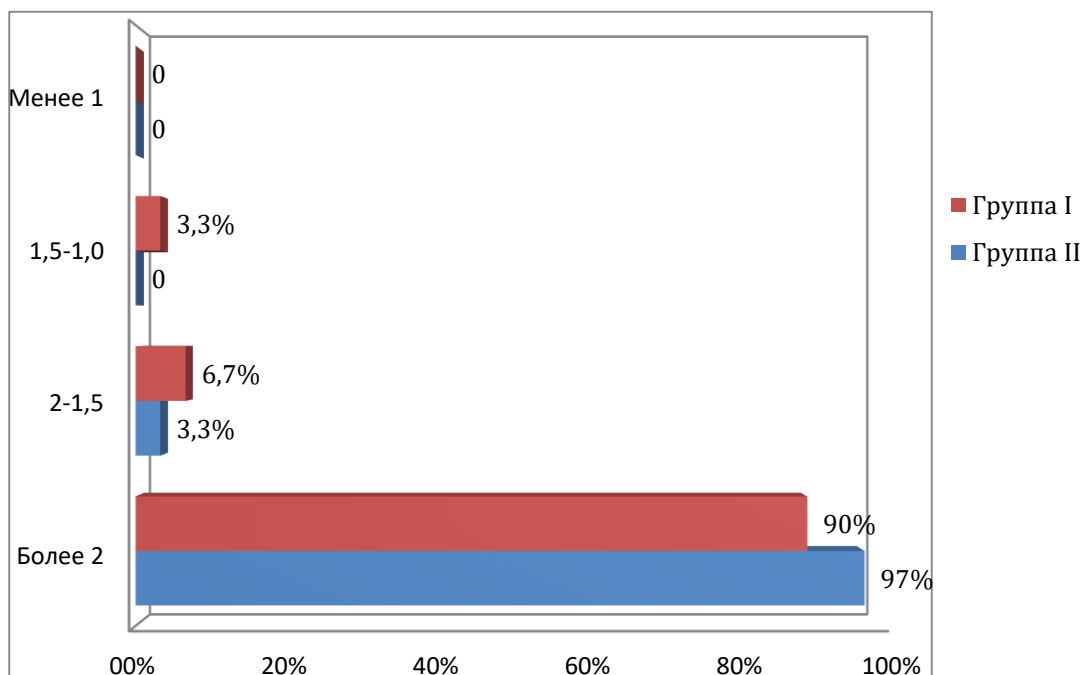


Рис. 3.1. Уровень соотношения метаболитов эстрогенов в моче у пациенток I и II групп.

Данные представленные на рис. 3.1 указывают, что соотношение метаболитов эстрогенов в моче у пациенток I группы были в пределах нормы (более 2) и наблюдалось у 90% женщин, при этом у 6,7 % пациенток этот показатель был равен 2-1,5, а у 3,3% женщин - 1,5-1,0. Показатели соотношения метаболитов эстрогенов в моче у 97,7% пациенток II группы были в пределах нормы (более 2), только у 3,3% обследуемых отмечалось снижение показателя до 2-1,5.

Для изучения качества жизни пациенток использовали оценочную шкалу HADS (тревога и депрессия).

Распределение женщин по методике HADS (уровень тревоги и депрессии) было представлено следующим образом (рис. 3.2, рис. 3.3):

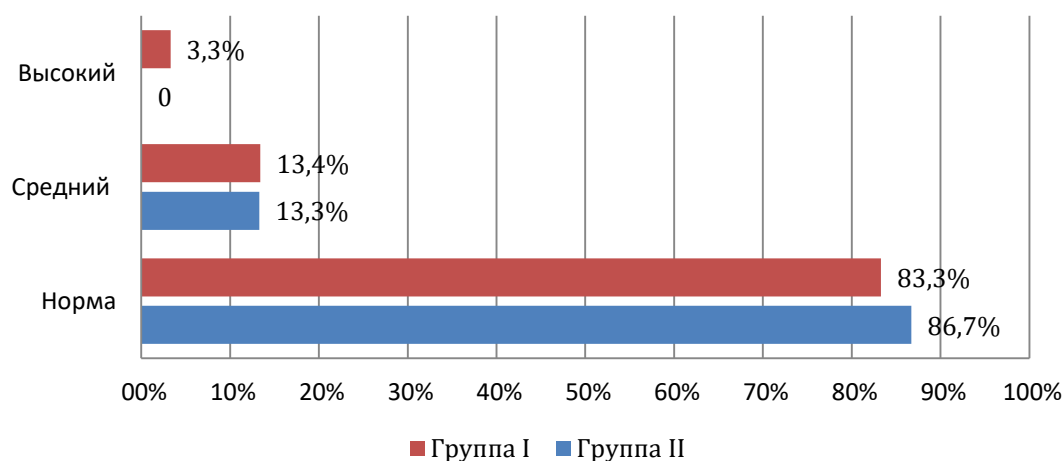


Рис. 3.2. Распределение обследуемых I и II групп в зависимости от степени выраженности уровня тревоги.

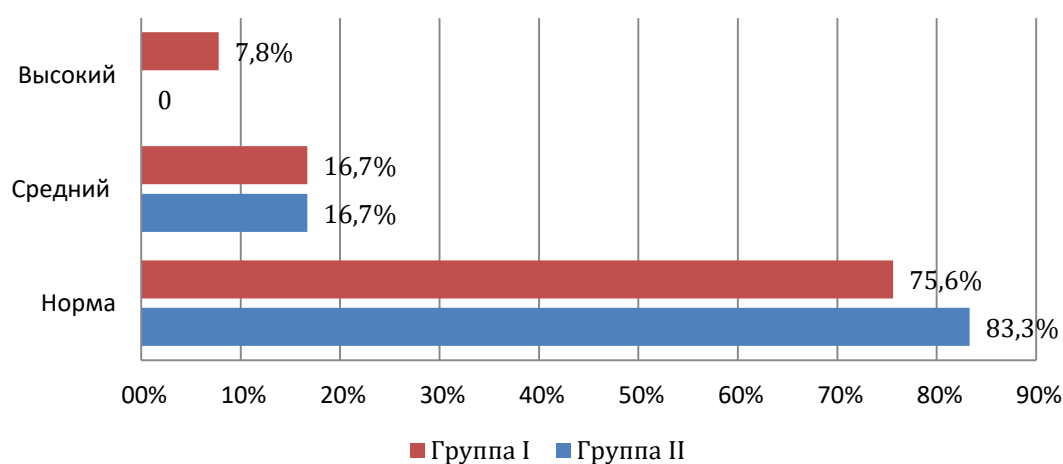


Рис. 3.3. Распределение больных I и II группы в зависимости от степени выраженности уровня депрессии.

Из материала представленного на рис. 3.2 и 3.3 видно, что на момент начала исследования, большая доля пациенток I и II групп не испытывали чувство тревоги и депрессии.

3.6. Изучение факторов риска в группах исследования.

Посредством анкетирования собран детальный анамнез с целью изучения влияния факторов на развитие и прогрессирование доброкачественной патологии молочных желез. Результаты частоты

встречаемости по факторов риска у пациенток в исследуемых группах представлены в таблице 3.21.

Таблица 3.21.

Факторы риска развития ДЗМЖ

№	Фактор риска	Пациентки I группы	Пациентки II группы	p
1.	Раннее менархе до 12 лет	228 (63,3%)	36 (30%)	0,002*
2.	Аборты (более 3)	152 (42,2%)	28 (23,3%)	0,065
3.	Начало половой жизни в 30 и старше	28 (7,8%)	8 (6,7%)	0,842
4.	Первые роды после 25 лет	188 (52,2%)	24 (20%)	0,003*
5.	Прерывание первой беременности	188 (52,2%)	16 (13,3%)	0,001*
6.	Отсутствие послеродовой лактации	156 (43,3%)	16 (13,3%)	0,004*
7.	Продолжительность лактации менее 1 года	196 (54,4%)	34 (33,3%)	0,046*
8.	Гипотиреоз	240 (66,7%)	8 (6,7%)	0,001*
9.	Ожирение	172 (47,8%)	40 (33,3%)	0,168
10.	Стресс	184 (51,1%)	48 (40%)	0,292
11.	Табакокурение	132 (36,7%)	24 (20%)	0,092
12.	Злоупотребление алкоголя	124 (34,4%)	16 (13,3%)	0,028*
13.	Семейное положение (не замужем)	116 (32,2%)	36 (30%)	0,821
14.	Нерегулярная половая жизнь	144 (40%)	32 (26,7%)	0,190
15.	Сексуальная неудовлетворенность	132 (36,7%)	48 (40%)	0,744
16.	Невоспалительные болезни шейки матки	96 (26,7%)	4 (3,3%)	0,007*
17.	Гиперпластические процессы эндометрия	28 (7,8%)	12 (10%)	0,703
18.	Воспалительные заболевания матки и придатков	192 (53,3%)	24 (20%)	0,002*
19.	НМЦ	100 (27,8%)	16 (13,3%)	0,110
20.	СПКЯ	120 (33,3%)	8 (6,7%)	0,005*
21.	Эндометриоз	40 (11,1%)	8 (6,7%)	0,483
22.	Миома матки	112 (31,1%)	16 (13,3%)	0,057
23.	Гиперэстрогения	120 (33,3%)	4 (3,3%)	0,002*
24.	Гипопрогестеронемия	124 (34,4%)	8 (6,7%)	0,004*
25.	Гиперпролактинемия	80 (22,2%)	16 (13,3%)	0,292

26.	Отягощенная наследственность по ДЗМЖ	156 (43,3%)	36 (30%)	0,197
-----	--------------------------------------	-------------	----------	-------

Примечание: * различия статистически значимы при $p \leq 0,05$

Исходя из материала, изложенного в таблице 3.21. следует, наиболее часто встречаемыми факторами риска развития доброкачественной патологии молочных желез у пациенток I группы были: гипотиреоз - 66,7 %; ранее менархе до 12 лет - 63,3%; продолжительность лактации менее 1 года - 54,4%; воспалительные заболевания матки и придатков - 53,3%; первые роды после 25 лет - 52,2%; прерывание первой беременности - 52,2%.

Во II группе самыми часто встречаемыми факторами риска были: стресс - 40%; сексуальная неудовлетворенность - 40%; ожирение - 33,3%; отягощенная наследственность по ДЗМЖ — 30%, менархе до 12 лет - 30%.

ГЛАВА 4. ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК ОБЕИХ ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ.

4.1 Результаты исследования пациенток через 6 месяцев.

Для определения динамики клинических и лабораторных показателей, проведен мониторинг пациенток через 6 месяцев, с момента включения в исследование, при этом были получены следующие данные.

УЗ картина пациенток обеих групп через 6 месяцев от начала исследования представлена в таб. 4.1.

Таблица 4.1.

Динамика ультразвуковых изменений через 6 месяцев.

№	Эхо-симптомы ДЗМЖ	Количество			
		Группа I		Группа II	
		Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
1.	Повышение эхо-плотности	320	88,9%	20	16,7%
2.	Новообразования молочных желез (0,5-1,0 см)	76	21,1%	12	10,0%
3.	Новообразования молочных желез (1,0-1,5 см)	284	78,9%	8	6,7%
4.	Дуктэктазия (расширение протоков железы)	188	52,2%	4	3,3%

В подавляющем большинстве случаев в динамике ультразвуковых изменений через 6 месяцев у пациенток I группы имело место повышение эхо-плотности ткани молочной железы в (88,9%), дуктэктазия (52,2%), новообразования молочных желез размерами 0,5-1,0 см (21,1%) и 1,0-1,5 см (78,9%). Во II группе повышение эхо-плотности ткани молочной железы выявлено у (16,7%), дуктэктазия (3,3%), новообразования молочных желез размерами 0,5-1,0 см (10,0%) и 1,0-1,5 см (6,7%) пациенток.

Как видно из материала изложенного в таблице 4.1. через 6 месяцев было отмечено увеличение размеров новообразований молочных желез в

диапазоне от 1,0-1,5 см в I группе, в то время как во II группе появились ультразвуковые изменения молочных желез.

Выраженность болевого синдрома у участниц групп исследования представлена на рис. 4.1.

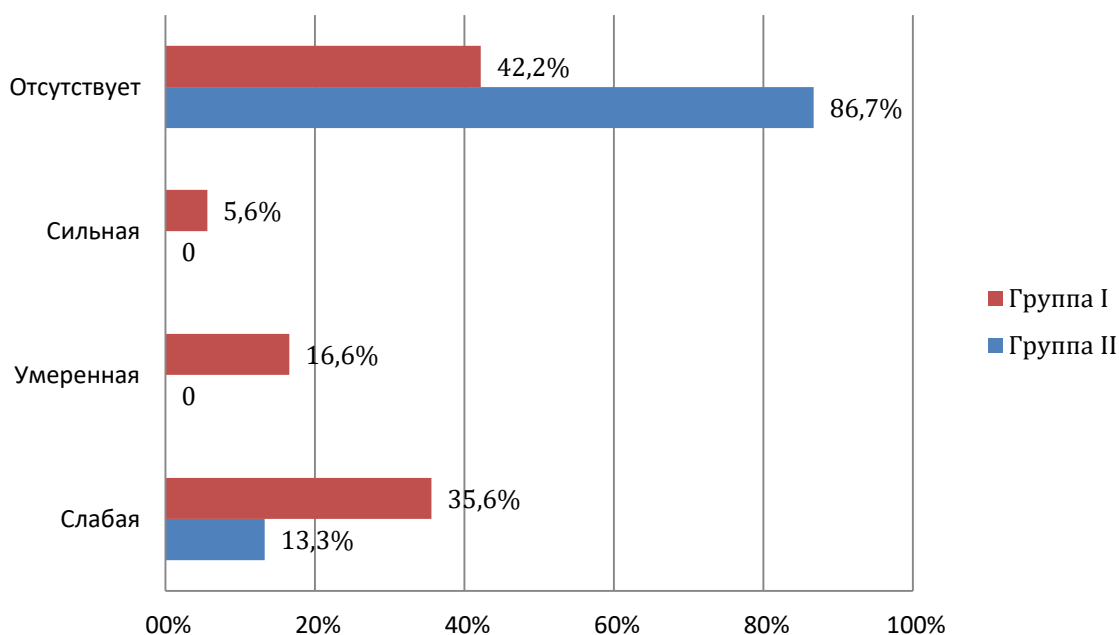


Рис. 4.1. Выраженность болевого синдрома у пациенток I и II групп через 6 месяцев наблюдений.

Из материала изложенного на рис. 3.1. видно, что в группах исследования за период наблюдения (6 мес.) была отмечена отрицательная динамика в клинических проявлениях (появление болевого синдрома). Стоит отметить, что на момент набора групп боли не было ни у одной пациентки. За 6 месяцев мониторинга у пациенток I группы исследования «слабая боль» появилась у 35,6%, «умеренная» у 16,6%, «сильная» у 5,6%, во II группе исследования «слабая боль» появилась у 13,3% пациенток.

Уровень соотношения метаболитов эстрогенов в моче через 6 месяцев представлен на рис. 4.2:

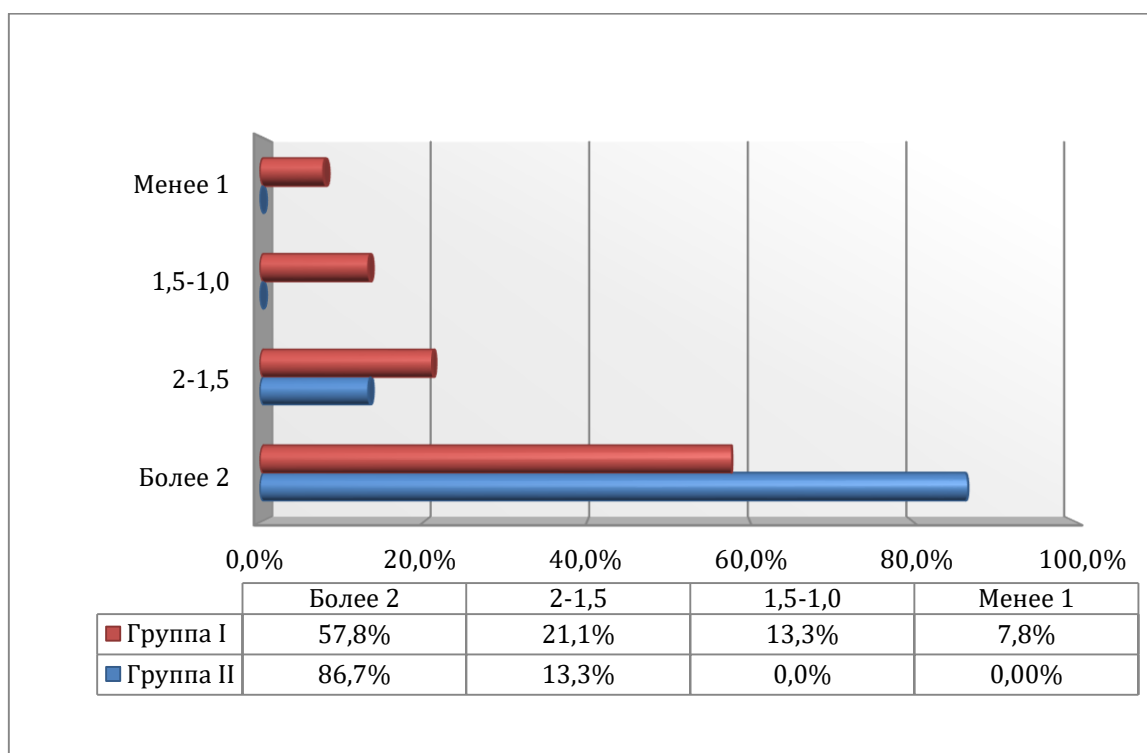


Рис. 4.2. Уровень соотношения метаболитов эстрогенов в моче у пациенток I и II группы через 6 месяцев.

Из данных представленных на рис. 4.2 видно, что соотношение метаболитов эстрогенов в моче у пациенток I группы в пределах нормы (более 2) было у 57,8% пациенток (n=208), при этом пациенток с показателями 2-1,5 было у 21,1% (n=76) и 1,5-1,0 у 13,3% (n=48) женщин, а менее 1 было 7,8% (n=28). У пациенток II группы соотношение метаболитов эстрогенов в моче в пределах нормы (более 2) было у 86,7% пациенток (n=104), при этом пациенток с показателями 2-1,5 было 13,3% (n=16).

Динамика уровня тревоги и депрессии через 6 месяцев представлена на рис. 4.3, рис. 4.4:

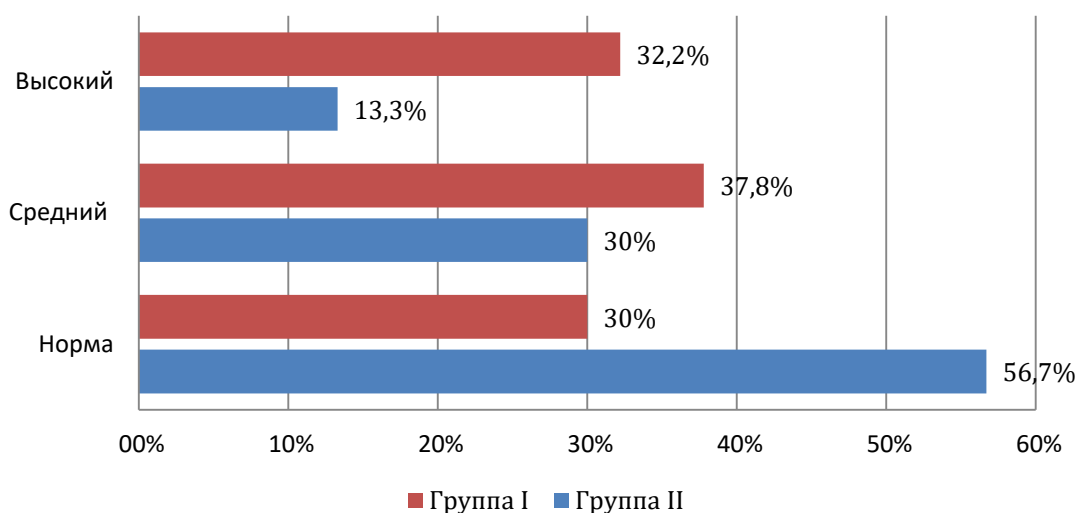


Рис. 4.3. Выраженность уровня тревоги у пациенток I и II группы через 6 месяцев.

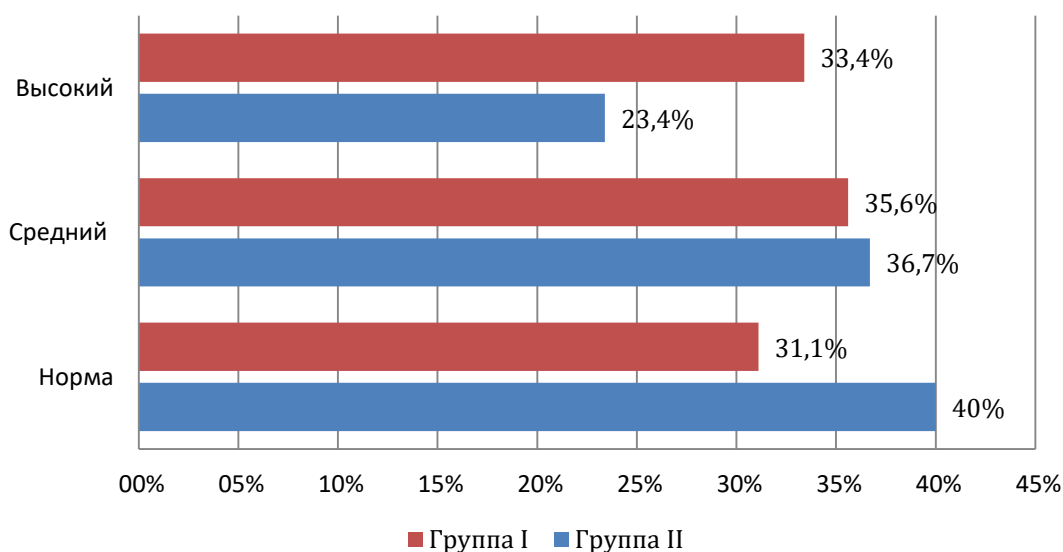


Рис. 4.4. Выраженность уровня депрессии у пациенток I и II группы через 6 месяцев.

Из материала представленного на рис. 4.3 и 4.4 показатели высокого уровня тревоги и депрессии через 6 месяцев были значительно увеличены.

Результаты представленные в таблице 4.1 и на рис. 4.1-4.4 указывают, что за 6 месяцев, у пациенток I и II групп увеличилась частота болевого синдрома (у 57,8% (n=208) в I группе, 13,3% (n=16) во II группе;

увеличение размеров кистозных образований в диапазоне от 1,0 до 1,5 см с 41,1% (n=148) до 78,9% (n=284), повышение эхо- плотности с 68,9% (n=248) до 88,9% (n=320), дуктэктазия с 37,8% (n=136) до 52,5% (n=188) в I группе, увеличение размеров кистозных образований в диапазоне от 0,5 до 1,0 см на 10% (n=12), кистозных образований в диапазоне от 1,0 до 1,5 см на 6,7% (n=8), повышение эхо- плотности на 16,7% (n=20), дуктэктазия на 3,3% (n=4) во II группе; увеличение уровня тревоги средней степени с 13,4% (n=48) до 37,8% (n=136), высокой степени с 3,3% (n=12) до 32,2% (n=116) в I группе, увеличение уровня тревоги средней степени с 13,3% (n=16) до 30% (n=36), высокой степени на 13,3% (n=16) во II группе; увеличение уровня депрессии средней степени с 16,7% (n=60) до 35,6% (n=132), высокой степени с 7,8% (n=28) до 33,4% (n=120) в I группе, увеличение уровня депрессии средней степени с 16,7% (n=20) до 36,7% (n=44), высокой степени на 23,4% (n=28) во II группе; увеличение уровня метаболитов эстрогенов в моче в диапазоне 2-1,5нмоль/ммоль от 6,7% (n=24) до 21,1% (n=76), в диапазоне 1,5-1,0 нмоль/ммоль от 3,3% (n=12) до 13,3% (n=48), в диапазоне менее 1 нмоль/ммоль на 7,8% (n=28) в I группе, увеличение уровня метаболитов эстрогенов в моче в диапазоне 2-1,5нмоль/ммоль от 3,3% (n=4) до 13,3% (n=16) во II группе. Таким образом, в I группе прогресс заболевания отмечен у 208 пациенток (57,8%), в то время как во II группе заболевание развилось у 22 пациенток (18,3%).

Для определения значимых факторов риска развития ДЗМЖ было проведено определение отношения шансов у пациенток обеих групп наблюдения в соответствие с соматотипом, что позволило описать в численном выражении то, насколько отсутствие или наличие определенного фактора риска влияет на появление и развитие доброкачественных заболеваний молочных желез у каждого из соматотипов включенных в исследование (таблица 4.2-4.29).

В каждой группе факторов риска проведен статистический расчет

отношения шансов развития и прогрессирования ДЗМЖ в соответствии с соматотипом.

4. 2. Расчет отношения шансов (ОШ) репродуктивных факторов.

При анализе материала произведен расчет отношения шансов (ОШ) развития доброкачественных заболеваний молочных желез в зависимости от «репродуктивных факторов».

Таблица 4.2.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ в зависимости от начала менархе

Менархе		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	До 12 лет	56 (100%)	0 (0%)	14,5	0,01	[2,3;91,6]
	После 12 лет	0 (0%)	8 (100%)			
Микромезосомный	До 12 лет	60 (94%)	4 (50%)	15	0,02	[4;46,44]
	После 12 лет	4 (6%)	4 (50%)			
Мезосомный	До 12 лет	0 (0%)	0 (0%)	3,2	0,56	[0,05;19,7]
	После 12 лет	44 (100%)	12 (100%)			
Мезомакросомный	До 12 лет	56 (47%)	16 (27%)	4,1	0,02	[1,2;1,6]
	После 12 лет	64 (53%)	44 (73%)			
Макросомный	До 12 лет	56 (74%)	18 (57%)	0,4	0,42	[0,07;2,9]
	После 12 лет	20 (26%)	14 (43%)			

Из таблицы 4.2 следует, менархе начавшиеся до 12 лет является достоверно значимым фактором риска развития ДЗМЖ в 4,1 раз у женщин мезомакросомного типа, а менархе начавшие после 12 лет является достоверно значимым фактором риска ДЗМЖ у женщин с микросомным соматотипом в 14,5 раз и в 15 раз у женщин с микромезосомным типом телосложения.

Таблица 4.3.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин в зависимости от количества аборт

Аборты		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Менее 3	48 (86%)	4 (50%)	6	0,26	[0,25;140,5]
	Более 3	8 (14%)	4 (50%)			
Микромезосомный	Менее 3	40 (63%)	4 (50%)	1,6	0,73	[0,08;31,8]
	Более 3	24 (37%)	4 (50%)			
	Менее 3	40 (90%)	4 (33%)	20	0,06	[0,8;41,7]

Мезосомный	Более 3	4 (10%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Менее 3	55 (46%)	55 (91%)	7,2	0,01	[1,2;27,3]
	Более 3	65 (54%)	5 (9%)			
Макросомный	Менее 3	24 (31%)	23 (71%)	1,8	0,08	[0,2;5,9]
	Более 3	52 (69%)	9 (29%)			

Результаты свидетельствуют, что у женщин с мезомакросомным соматотипом наличие более 3-х аборт в анамнезе является достоверно значимым фактором риска развития ДЗМЖ в 7,2 раз.

Таблица 4.4.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от начала половой жизни

Начало половой жизни в 30 и старше		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Да	0 (0%)	0 (0%)	5,8	0,4	[0,09;36,5]
	нет	56 (100%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Да	12 (19%)	0 (0%)	0,7	0,87	[0,02;20,01]
	нет	52 (81%)	8 (100%)			
Мезосомный	Да	0 (0%)	4 (33%)	13,8	0,01	[4,2;44,8]
	нет	44 (100%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Да	7 (6%)	0 (0%)	3,6	0,05	[1,2;8,1]
	нет	113 (94%)	60 (100%)			
Макросомный	Да	8 (10%)	4 (14%)	1,4	0,79	[0,1;18,59]
	нет	68 (90%)	28 (86%)			

Женщины у которых начало половой жизни в 30 лет и старше риск развития ДЗМЖ выше в 13,8 раз у мезосомного соматотипа и в 3,6 раз у мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.5.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от первых родов

Первые роды		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	До 25 лет	36 (64%)	0 (0%)	0,11	0,18	[0,01;2,8]
	После 25 лет	20 (36%)	8 (100%)			
Микромезосомный	До 25 лет	16 (25%)	8 (100%)	7	0,01	[2;8,8]
	После 25 лет	48 (75%)	0 (0%)			
Мезосомный	До 25 лет	35 (80%)	12 (100%)	2	0,05	[1,7;54,8]
	После 25 лет	9 (20%)	0 (0%)			
Мезомакросомный	До 25 лет	56 (47%)	52 (87%)	7,4	0,01	[1,4;38,7]
	После 25 лет	64 (53%)	8 (13%)			
Макросомный	До 25 лет	28 (37%)	23 (71%)	4,2	0,1	[0,6;28,2]

	После 25 лет	48 (63%)	9 (29%)			
--	--------------	----------	---------	--	--	--

Женщины у которых первые роды наступили после 25 лет риск развития ДЗМЖ выше в 7 раз с микромезосомным соматотипом, в 2 раза с мезосомным соматотипом и в 7,4 раз с мезомакросомным соматотипом.

Таблица 4.6.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от прерывания первой беременности

Прерывание первой беременности		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	56 (100%)	0 (0%)	8,7	0,03	[1,48;662,]3
	Нет	0 (0%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Есть	56 (88%)	4 (50%)	7	0,02	[1,3;162,2]
	Нет	8 (12%)	4 (50%)			
Мезосомный	Есть	4 (9%)	4 (33%)	5	0,31	[0,21;114,3]
	Нет	40 (91%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Есть	76 (63%)	4 (6%)	14	0,02	[1,3;124,3]
	Нет	44 (37%)	56 (94%)			
Макросомный	Есть	52 (68%)	4 (14%)	7	0,015	[1,8;61]
	Нет	24 (32%)	28 (86%)			

У женщин, которые прерывали первую беременность риск развития доброкачественных заболеваний молочных желез в 8,7 раз выше у микросомного, в 7 раз выше у микромезосомного соматотипов, в 14 раз выше у мезомакросомного и 0,07 раз у макросомного соматотипов.

Таблица 4.7.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от отсутствия послеродовой лактации

Отсутствие послеродовой лактации		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	56 (100%)	0 (0%)	14,5	0,01	[2,3;91,66]
	Нет	0 (0%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Есть	12 (19%)	0 (0%)	0,77	0,87	[0,2;20,1]
	Нет	52 (81%)	8 (100%)			
Мезосомный	Есть	40 (91%)	4 (33%)	20	0,05	[3,8;471,6]
	Нет	4 (9%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Есть	16 (13%)	4 (6%)	4	0,05	[1,4;4,5]
	Нет	104 (87%)	56 (94%)			
Макросомный	Есть	32 (42%)	9 (28%)	0,5	0,53	[0,08;3,67]
	Нет	44 (58%)	23 (72%)			

У женщин у которых не было послеродовой лактации в 14,5 раз выше шансов развития доброкачественных заболеваний молочных желез у микросомного, в 20 раз у мезосомного и в 4 раза выше у мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.8.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от продолжительности лактации

Продолжительность лактации		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	До года	20 (36%)	0 (0%)	0,43	0,51	[0,1;8,5]
	более 1 года	36 (64%)	8 (100%)			
Микромезосомный	До года	23 (36%)	0 (0%)	0,43	0,51	[0,1;8,5]
	более 1 года	41 (64%)	8 (100%)			
Мезосомный	До года	20 (45%)	12 (100%)	2,8	0,46	[0,9;8,4]
	более 1 года	24 (55%)	0 (0%)			
Мезомакросомный	До года	97 (81%)	21 (35%)	8,2	0,001	[1,9;35,6]
	более 1 года	23 (19%)	39 (65%)			
Макросомный	До года	64 (84%)	26 (80%)	1,37	0,03	[0,9;19,60]
	более 1 года	12 (16%)	6 (20%)			

У женщин у которых лактация продолжительностью до года является достоверно значимым фактором развития доброкачественных заболеваний у мезомакросомного соматотипа в 8,2 раза и у макросомного соматотипа в 1,37 раз.

4.3. Расчет отношения шансов (ОШ) эндокринных факторов.

Произведен расчет отношения шансов (ОШ) риска развития доброкачественных заболеваний молочных желез в зависимости от «эндокринных факторов».

Таблица 4.9.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия гипотиреоза

Гипотиреоз		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	48 (86%)	0 (0%)	1,5	0,05	[1,89;16,8]
	Нет	8 (14%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Есть	56 (87%)	4 (50%)	7	0,02	[1,3;12,2]
	Нет	8 (13%)	4 (50%)			
Мезосомный	Есть	8 (18%)	0 (0%)	0,54	0,7	[0,02;14,3]
	Нет	36 (82%)	12 (100%)			
Мезомакросомный	Есть	76 (63%)	0 (0%)	12	0,007	[1,1;3,1]
	Нет	44 (37%)	60 (100%)			
Макросомный	Есть	52 (68%)	4 (14%)	2,3	0,03	[1,1;0,7]
	Нет	24 (32%)	28 (86%)			

У женщин больных гипотиреозом шанс развития доброкачественных заболеваний в 1,5 раза выше у микросомного соматотипа, в 7 раз выше у микромезосомного, в 12 раз выше у мезомакросомного соматотипа и в 2,3 раза выше у макросомного соматотипа.

Таблица 4.10.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия ожирения

Ожирение		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	0 (0%)	0 (0%)	5,8	0,4	[0,09;36,2]
	Нет	56 (100%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Есть	0 (0%)	0 (0%)	2	0,68	[0,06;66,2]
	Нет	64 (100%)	8 (100%)			
Мезосомный	Есть	0 (0%)	0 (0%)	3,2	0,56	[0,05;197,9]
	Нет	44 (100%)	12 (100%)			
Мезомакросомный	Есть	96 (80%)	8 (13,3%)	9	0,001	[1,2;3,8]
	Нет	24 (20%)	52 (86,%)			
Макросомный	Есть	76 (100%)	32 (100%)	11	0,05	[1,3;49,2]
	Нет	0 (0%)	0 (0%)			

У женщин с ожирением шанс развития доброкачественных заболеваний молочных желез в 9 раз выше у мезомакросомного соматотипа и в 11 раз выше у макросомного соматотипа.

4.4. Расчет отношения шансов (ОШ) социальных факторов.

Произведен расчет отношения шансов (ОШ) развития доброкачественных заболеваний молочных желез в зависимости от «социальных факторов».

Таблица 4.11.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин по возрастному аспекту

Возраст		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	20-30 лет	12 (21%)	8 (100%)	16,4	0,09	[0,6;429,5]
	31 и более	44 (79%)	0 (0%)			
Микромезосомный	20-30 лет	24 (37%)	4 (50%)	1,66	0,33	[0,08;31,8]
	31 и более	40 (63%)	4 (50%)			
Мезосомный	20-30 лет	8 (18%)	4 (33%)	2,25	0,5	[0,1;38,8]
	31 и более	36 (82%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	20-30 лет	40 (33 %)	16 (26%)	0,7	0,64	[0,18;2,8]
	31 и более	80 (67%)	44 (74%)			
Макросомный	20-30 лет	16 (21%)	14 (43%)	2,8	0,27	[0,43;18,05]
	31 и более	60 (79%)	18 (57%)			

Возрастной аспект не является достоверно значимым фактором риском для развития доброкачественных образований молочных желез.

Таблица 4.12.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от семейного положения

Семейное положение		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Замужем	52 (92%)	4 (50%)	0,07	0,14	[0,02;2,39]
	Не замужем	4 (8%)	4 (50%)			
Микромезосомный	Замужем	48 (75%)	4 (50%)	0,33	0,47	[0,016;6,65]
	Не замужем	16 (25%)	4 (50%)			
Мезосомный	Замужем	32 (72%)	4 (33%)	0,18	0,23	[0,01;2,91]
	Не замужем	12 (28%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Замужем	52 (43%)	52 (87%)	8,5	0,01	[1,62;44,5]
	Не замужем	68 (57%)	8 (13%)			
Макросомный	Замужем	60 (79%)	18 (57%)	0,35	0,27	[0,05;2,28]
	Не замужем	16 (21%)	14 (43%)			

У незамужних женщин шанс развития доброкачественных заболеваний выше в 8,5 раз у мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.13.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия стресса

Стресс		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	12 (21%)	4 (50%)	3,6	0,4	[0,17;77,5]
	Нет	44 (79%)	4 (50%)			
Микромезосомный	Есть	16 (25%)	4 (50%)	3	0,47	[0,1;59,8]
	Нет	48 (75%)	4 (50%)			
Мезосомный	Есть	12 (27%)	4 (33%)	1,33	0,8	[0,08;20,7]
	Нет	32 (73%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Есть	80 (67%)	24 (40%)	3,3	0,05	[1,9;12,2]
	Нет	40 (33%)	36 (60%)			
Макросомный	Есть	64 (84%)	16 (50%)	0,18	0,1	[0,2;1,4]
	Нет	12 (16%)	16 (50%)			

У женщин мезомакросомного соматотипа с наличием стрессов в 3,2 раза выше шансов развития доброкачественных заболеваний молочных желез.

Таблица 4.14.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от курения

Табакокурение		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Да	24 (42%)	4 (50%)	1,33	0,84	[0,06;25,9]
	Нет	32 (58%)	4 (50%)			
Микромезосомный	Да	16 (25%)	0 (0%)	0,55	0,72	[0,022;13,9]
	Нет	48 (75%)	8 (100%)			
Мезосомный	Да	4 (9%)	4 (33%)	5	0,31	[0,21;117,9]
	Нет	40 (91%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Да	52 (43%)	8 (13%)	2,3	0,05	[1,3;13,1]
	Нет	68 (57%)	52 (87%)			
Макросомный	Да	36 (47%)	9 (28%)	0,44	0,39	[0,06;2,86]
	Нет	40 (53%)	23 (72%)			

У курящих женщин шанс развития доброкачественных заболеваний в 2,3 раза выше при наличии мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.15.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от употребления алкоголя

Злоупотребление алкоголя		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Да	12 (21%)	0 (0%)	0,65	0,8	[0,025;17,1]
	Нет	44 (79%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Да	24 (37%)	4 (50%)	1,66	0,73	[0,08;31,8]
	Нет	40 (63%)	4 (50%)			
Мезосомный	Да	16 (36%)	4 (33%)	0,87	0,92	[0,05;12,9]
	Нет	28 (64%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Да	44 (37%)	6 (6%)	12,3	0,05	[1,4;17,3]
	Нет	76 (63%)	54 (94%)			
Макросомный	Да	28 (37%)	4 (14%)	0,28	0,32	[0,02;3,8]
	Нет	48 (63%)	28 (86%)			

У женщин злоупотребляющих алкоголь шанс развития доброкачественных заболеваний в 12,3 раз выше у мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.16.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от регулярности половой жизни

Половая жизнь		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Нерегулярная	12 (21%)	4 (50%)	3,6	0,4	[0,17;77,5]
	Регулярная	44 (79%)	4 (5%)			
Микромезосомный	Нерегулярная	12 (18%)	4 (50%)	4,33	0,34	[0,2;90,85]
	Регулярная	52 (82%)	4 (50%)			
Мезосомный	Нерегулярная	36 (82%)	0 (0%)	26,6	0,04	[1;702,98]
	Регулярная	8 (18%)	12 (100%)			
Мезомакросомный	Нерегулярная	60 (50%)	12 (20%)	35	0,05	[5,2;63,8]
	Регулярная	60 (50%)	48 (80%)			
Макросомный	Нерегулярная	24 (31%)	14 (43%)	1,62	0,59	[0,27;9,65]
	Регулярная	52 (69%)	18 (57%)			

У женщин с нерегулярной половой жизнью шанс развития доброкачественных заболеваний в 26,6 раз выше у мезосомного соматотипа и в 35 раз выше у мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.17.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от сексуальной удовлетворенности

Сексуальная удовлетворенность		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Неудовлетворённость	16 (28%)	4 (50%)	2,5	0,55	[0,12;50,4]
	Удовлетворённость	40 (72%)	4 (50%)			
Микромезосомный	Неудовлетворённость	16 (25%)	8 (100%)	13,8	0,1	[0,55;348,2]
	Удовлетворённость	48 (75%)	0 (0%)			
Мезосомный	Неудовлетворённость	8 (18%)	8 (67%)	9	0,13	[0,5;155,2]
	Удовлетворённость	36 (82%)	4 (33%)			
Мезомакросомный	Неудовлетворённость	72 (60%)	12 (20%)	16,6	0,01	[1,3;71,8]
	Удовлетворённость	48 (40%)	48 (80%)			
Макросомный	Неудовлетворённость	20 (26%)	18 (57%)	3,7	0,15	[0,6;22,86]
	Удовлетворённость	56 (74%)	14 (43%)			

У женщин сексуально неудовлетворенных шанс развития доброкачественных заболеваний выше в 16,6 раз у мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.18.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия работы

Работа		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Не работает	28 (50%)	4 (50%)	1	1	[0,05;19,3]
	Работает	28 (50%)	4 (50%)			
Микромезосомный	Не работает	40 (62%)	4 (50%)	0,6	0,73	[0,03;11,48]
	Работает	24 (38%)	4 (50%)			
Мезосомный	Не работает	24 (54%)	12 (100%)	0,6	0,73	[0,03;11,47]
	Работает	20 (46%)	0 (0%)			
Мезомакросомный	Не работает	7 (6%)	9 (13%)	2,1	0,46	[0,27;17,02]
	Работает	113 (94%)	51 (87%)			
Макросомный	Не работает	28 (37%)	14 (43%)	1,28	0,78	[0,22;7,49]
	Работает	48 (63%)	18 (57%)			

У женщин наличие работы не является достоверно значимым фактором риска развития доброкачественных заболеваний молочных желез.

4. 5. Расчет отношения шансов (ОШ) гинекологических факторов.

Произведен расчет отношения шансов (ОШ) развития

доброкачественных заболеваний молочных желез в зависимости от «гинекологических факторов».

Таблица 4.19.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от гиперэстрогемии

Гиперэстрогемия		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	56 (100%)	4 (50%)	6,3	0,05	[2,3;17,7]
	Нет	0 (0%)	4 (50%)			
Микромезосомный	Есть	0 (0%)	0 (0%)	6,6	0,37	[0,1;414,3]
	Нет	64 (100%)	8 (100%)			
Мезосомный	Есть	0 (0%)	0 (0%)	3,2	0,56	[0,5;197,2]
	Нет	11 (100%)	12 (100%)			
Мезомакросомный	Есть	36 (30%)	0 (0%)	7,5	0,05	[1,3;13,2]
	Нет	84 (70%)	60 (100%)			
Макросомный	Есть	28 (37%)	0 (0%)	0,1	0,15	[0,01;2,23]
	Нет	48 (63%)	32 (100%)			

У женщин с гиперэстрогемией шанс развития доброкачественных заболеваний молочных желез в 6,3 раз выше у микросомного соматотипа и 7,5 раз выше у мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.20.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия гипопрогестеронемии

Гипопрогестеронемия		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	0 (0%)	4 (50%)	9,3	0,06	[0,7;17,5]
	Нет	56 (100%)	4 (50%)			
Микромезосомный	Есть	64 (100%)	4 (50%)	11	0,05	[1,9;22,3]
	Нет	0 (0%)	4 (50%)			
Мезосомный	Есть	4 (9%)	0 (0%)	1	1	[0,03;30,6]
	Нет	40 (91%)	12 (100%)			
Мезомакросомный	Есть	28 (23%)	0 (0%)	13	0,02	[1,5;19,1]
	Нет	92 (77%)	60 (100%)			
Макросомный	Есть	28 (37%)	0 (0%)	0,11	0,15	[0,052;2,2]
	Нет	48 (63%)	32 (100%)			

У женщин с гипопрогестеронемией шанс развития доброкачественных заболеваний молочных желез в 11 раз выше у микромезосомного соматотипа и 13 раз выше у мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.21.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия гиперпролактинемии

Гиперпролактенемия		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	0 (0%)	0 (0%)	5,8	0,4	[0,9;36,5]
	Нет	56 (100%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Есть	0 (0%)	0 (0%)	6,6	0,37	[0,1;41,3]
	Нет	64 (100%)	8 (100%)			
Мезосомный	Есть	12 (27%)	8 (67%)	5,3	0,2	[0,3;82,8]
	Нет	32 (73%)	4 (33%)			
Мезомакросомный	Есть	48 (40%)	8 (13%)	2,3	0,05	[1,4;5,6]
	Нет	72 (60%)	52 (87%)			
Макросомный	Есть	22 (29%)	0 (0%)	0,15	0,22	[0,1;3,14]
	Нет	54 (71%)	32 (100%)			

У женщин с гиперпролактинемией шанс развития доброкачественных заболеваний молочных желез выше в 2,3 раза у мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.22.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия миомы матки

Миома матки		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	0 (0%)	0 (0%)	5,8	0,4	[0,9;365,2]
	Нет	56 (100%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Есть	12 (19%)	0 (0%)	0,7	0,87	[0,2;20,1]
	Нет	52 (81%)	8 (100%)			
Мезосомный	Есть	0 (0%)	4 (33%)	13,8	0,13	[0,4;448,2]
	Нет	44 (100%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Есть	60 (50%)	8 (13%)	15,3	0,02	[1,2;18,3]
	Нет	60 (50%)	52 (87%)			
Макросомный	Есть	40 (52%)	4 (14%)	0,15	0,1	[0,1;1,5]
	Нет	36 (48%)	28 (86%)			

У женщин с миомой матки шанс развития доброкачественных заболеваний молочных желез в 15,3 выше у мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.23.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия патологии шейки матки

Невоспалительные болезни шейки матки		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	56 (100%)	0 (0%)	14,5	0,01	[2,3;913,6]
	Нет	0 (0%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Есть	4 (6%)	4 (50%)	2	0,68	[0,6;66,2]
	Нет	60 (94%)	4 (50%)			
Мезосомный	Есть	0 (0%)	0 (0%)	3,2	0,56	[0,5;197,9]
	Нет	44 (100%)	12 (100%)			
Мезомакросомный	Есть	16 (13%)	0 (0%)	0,21	0,31	[0,1;4,3]
	Нет	104 (87%)	60 (100%)			
Макросомный	Есть	20 (26%)	0 (0%)	17,5	0,02	[2,8;23,6]
	Нет	56 (74%)	32 (100%)			

У женщин с невоспалительными болезнями шейки матки шанс развития доброкачественных заболеваний молочных желез в 14,5 раз выше у женщин с микромезосомным соматотипом и в 17,5 раз у женщин с макросомным соматотипом.

Таблица 4.24.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия гиперпластических процессов эндометрия

Гиперпластические процессы эндометрия		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	0 (0%)	0 (0%)	5,8	0,4	[0,9;365,5]
	Нет	56 (100%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Есть	4 (7%)	4 (50%)	15	0,12	[0,4;464,2]
	Нет	60 (93%)	4 (50%)			
Мезосомный	Есть	0 (0%)	4 (33%)	13,8	0,13	[0,42;448,23]
	Нет	44 (100%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Есть	12 (10%)	0 (0%)	29	0,04	[1,4;36,04]
	Нет	108 (90%)	60 (100%)			
Макросомный	Есть	12 (16%)	4 (14%)	0,88	0,92	[0,7;10,3]
	Нет	64 (84%)	28 (86%)			

У женщин с наличием гиперпластических процессов эндометрия шанс развития доброкачественных заболеваний молочных желез в 29 раз выше у

мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.25.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия воспалительных заболеваний матки и придатков

Воспалительные заболевания матки и придатков		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	56 (100%)	0 (0%)	14,5	0,01	[2,3;913,7]
	Нет	0 (0%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Есть	16 (25%)	4 (50%)	3	0,47	[0,15;59,8]
	Нет	48 (75%)	4 (50%)			
Мезосомный	Есть	8 (18%)	4 (33%)	2,25	0,57	[0,13;38,8]
	Нет	36 (82%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Есть	64 (53%)	8 (13%)	13	0,01	[1,2;20,7]
	Нет	56 (47%)	52 (87%)			
Макросомный	Есть	53 (70%)	9 (28%)	0,16	0,07	[0,02;1,16]
	Нет	23 (30%)	23 (72%)			

У женщин с воспалительными заболеваниями матки и придатков шанс развития доброкачественных заболеваний молочных желез в 14,5 раз выше у женщин с микросомным соматотипом и в 13 раз выше у у женщин с мезомакросомным соматотипом.

Таблица 4.26.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия НМЦ

НМЦ		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	8 (14%)	4 (50%)	6	0,26	[0,2;140,3]
	Нет	48 (86%)	4 (50%)			
Микромезосомный	Есть	8 (12%)	4 (50%)	7	0,22	[0,3; 162,3]
	Нет	56 (88%)	4 (50%)			
Мезосомный	Есть	4 (9%)	4 (33%)	5	0,3	[0,2;117,9]
	Нет	40 (91%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Есть	48 (40%)	4 (6%)	10,7	0,04	[1,2;19,2]
	Нет	72 (60%)	56 (94%)			
Макросомный	Есть	32 (42%)	0 (0%)	0,09	0,11	[0,04;1,8]
	Нет	44 (58%)	32 (100%)			

У женщин с нарушенным менструальным циклом шанс развития доброкачественных заболеваний молочных желез в 10,7 раз выше у мезомакросомного соматотипа.

Таблица 4.27.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия СПКЯ

СПКЯ		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	12 (21%)	0 (0%)	0,65	0,8	[0,2;17,1]
	Нет	44 (79%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Есть	64 (100%)	4 (50%)	33	0,05	[8,9;120,9]
	Нет	0 (0%)	4 (50%)			
Мезосомный	Есть	12 (27%)	4 (33%)	1,33	0,87	[0,08;20,7]
	Нет	32 (73%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Есть	28 (23%)	0 (0%)	10,1	0,01	[2,5;19,5]
	Нет	92 (77%)	60 (100%)			
Макросомный	Есть	4 (5%)	0 (0%)	0,82	0,9	[0,03;22,5]
	Нет	72 (95%)	32 (100%)			

У женщин у которых выявлен СПКЯ шанс развития доброкачественных заболеваний молочных желез в 33 раза выше у женщин с микросомным соматотипом и в 10,1 раз выше у женщин с мезомакросомным соматотипом.

Таблица 4.28.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия эндометриоза

Эндометриоз		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	0 (0%)	0 (0%)	5,8	0,4	[0,09;365,5]
	Нет	56 (100%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Есть	0 (0%)	0 (0%)	6,6	0,37	[0,1;414,3]
	Нет	64 (100%)	8 (100%)			
Мезосомный	Есть	8 (18%)	4 (33%)	2,25	0,57	[0,13;38,8]
	Нет	36 (82%)	8 (67%)			
Мезомакросомный	Есть	36 (30%)	0 (0%)	7,2	0,04	[1,3;13,9]
	Нет	84 (70%)	60 (100%)			
Макросомный	Есть	8 (10%)	4 (14%)	1,47	0,79	[0,1;18,59]
	Нет	68 (90%)	28 (86%)			

У женщин с эндометриозом шанс развития доброкачественных заболеваний в 7,2 раза выше у женщин с мезомакросомным соматотипом.

4. 6. Расчет отношения шансов наследственных факторов.

Произведен расчет отношения шансов (ОШ) развития доброкачественных заболеваний молочных желез в зависимости от

отягощенной наследственности по ДЗМЖ.

Таблица 4.29.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития ДЗМЖ у женщин в зависимости от наличия отягощенной наследственности ДЗМЖ

Отягощенная наследственность ДЗМЖ		I группа	II группа	ОШ	p	95 % CI
Микросомный	Есть	12 (21%)	0 (0%)	0,65	0,8	[0,2;17,1]
	Нет	44 (79%)	8 (100%)			
Микромезосомный	Есть	8 (12%)	4 (50%)	7	0,22	[0,3;162,2]
	Нет	56 (88%)	4 (50%)			
Мезосомный	Есть	4 (9%)	0 (0%)	1	1	[0,3;30,6]
	Нет	40 (91%)	12 (100%)			
Мезомакросомный	Есть	72 (60%)	28 (47%)	5,8	0,03	[1,6;11,2]
	Нет	48 (40%)	32 (53%)			
Макросомный	Есть	60 (79%)	4 (14%)	4	0,01	[1,4;4,8]
	Нет	16 (21%)	28 (86%)			

У женщин с отягощенной наследственностью по ДЗМЖ шанс развития доброкачественных заболеваний молочных желез в 5,8 раз выше у женщин с мезомакросомным и в 4 раза выше с макросомным соматотипами.

Исходя из представленных данных в таблицах 4.2-4.29 были определены наиболее значимые факторы риска развития и прогрессирования ДЗМЖ в соответствии с соматотипом (таблица 4.30).

Таблица 4.30.

Значимые факторы риска развития и прогрессирования ДЗМЖ в соответствии с соматотипом

Репродуктивные	Микро сомный	Микромезо сомный	Мезо сомный	Мезомакро сомный	Макро сомный
Начало менархе до 12 лет	ОШ 14,5	ОШ 15		ОШ 4,1	
Аборты (более 3х)				ОШ 7,2	
Начало половой жизни в 30 лет и старше			ОШ 13,8	ОШ 3,6	
Первые роды после 25 лет		ОШ 7	ОШ 2	ОШ 7,4	
Прерывание первой		ОШ 7		ОШ 14	ОШ 7

беременности					
Отсутствие послеродовой лактации	ОШ 14,5		ОШ 20	ОШ 4	
Эндокринные					
Гипотиреоз		ОШ 7		ОШ 12	ОШ 2,3
Ожирение				ОШ 9	ОШ 11
Социальные					
Семейное положение				ОШ 8,5	
Стресс				ОШ 3,3	
Табакокурение				ОШ 2,3	
Злоупотребление алкоголя				ОШ 12,3	
Нерегулярная половая жизнь			ОШ 26,3	ОШ 35	
Сексуальная неудовлетворенность				ОШ 16,6	
Гинекологические					
Гиперэстрогения	ОШ 6,3			ОШ 7,5	
Гипопрогестерония		ОШ 11		ОШ 13	
Гиперпролактиния				ОШ 2,3	
Миома матки				ОШ 15,3	
Невоспалительные болезни шейки матки	ОШ 14,5				ОШ 17,5
Гиперпластические процессы эндометрия				ОШ 29	
Воспалительные заболевания матки и придатков	ОШ 14,5			ОШ 13	
НМЦ				ОШ 10,7	
СПКЯ		ОШ 33		ОШ 10,1	
Эндометриоз				ОШ 7,2	
Наследственные					
Отягощенная наследственность по ДЗМЖ				ОШ 5,8	ОШ 4
Итого	7	6	4	24	5

Исходя из материала, изложенного в таблице 4.30. следует, что значимыми факторами риска развития и прогрессирования доброкачественной патологии молочных желез у пациенток с микросомным соматотипом были: начало менархе до 12 лет, прерывание первой беременности, отсутствие послеродовой лактации, гипотиреоз,

гиперэстрогенемия, невоспалительные болезни шейки матки, воспалительные заболевания матки и придатков;

с микромезосомным соматотипом: начало менархе до 12 лет, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, гипотиреоз, гипопрогестеронемия, СПКЯ;

с мезосомным соматотипом: начало половой жизни в 30 лет и старше, первые роды после 25 лет, отсутствие послеродовой лактации, нерегулярная половая жизнь;

с мезомакросомным соматотипом: начало менархе до 12 лет, более 3-х аборт, начало половой жизни в 30 лет и старше, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, отсутствие послеродовой лактации, гипотиреоз, ожирение, семейное положение (не замужем), стресс, табакокурение, злоупотребление алкоголем, нерегулярная половая жизнь, сексуальная неудовлетворенность, гиперэстрогенемия, гипопрогестеронемия, гиперпролактинемия, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, воспалительные заболевания матки и придатков, НМЦ, СПКЯ, эндометриоз, отягощенная наследственность по ДЗМЖ;

с макросомным соматотипом: прерывание первой беременности, гипотиреоз, ожирение, невоспалительные болезни шейки матки, отягощенная наследственность по ДЗМЖ.

ГЛАВА 5. РАСЧЕТ ФУНКЦИЙ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ В СООТВЕТСТВИИ С СОМАТОТИПАМИ ПАЦИЕНТОК

5. 1. Расчет числовых значений основных коэффициентов факторов риска

За период проведения исследования двух клинических групп, была отмечена отрицательная динамика состояния молочных желез у большинства пациенток, которая проявлялась следующим образом:

- появление болевого синдрома при пальпации;
- повышение эхо-плотности ткани молочной железы;
- увеличение образований молочных желез при УЗИ;
- дуктэктазия при УЗИ;
- повышение уровня тревоги;
- повышение уровня депрессии;

При этом установлено, что в подавляющем большинстве случаев в I группе прогресс заболевания выявлен у мезомакросомного и макросомного соматотипов, в то время как во II группе отмечена отрицательная динамика у пациенток с такими же соматотипами.

Полученные данные послужили поводом для проведения дальнейшего исследования, а именно для определения взаимосвязи развития и прогрессирования ДЗМЖ в зависимости от соматотипа.

Диагностику развития патологии молочных желёз у женщин с различным соматотипом проводили при помощи математических моделей, созданных методом множественной регрессии.

Методом регрессионного анализа была оценена прогностическая значимость всех показателей, входящих в модель, а также рассчитан β -стандартизированный коэффициент регрессии и определена его доверительная вероятности p .

При анализе полученных величин стандартизированного коэффициента регрессии β , выделены наиболее значимые факторы для микросомного соматотипа ($n=7$) по развитию и прогрессированию ДЗМЖ с уровнем доверительной вероятности $p<0,05$ (таблица 5.1). При помощи метода множественной регрессии рассчитаны числовые значения основных коэффициентов (B) для каждого из 7 факторов.

Таблица 5.1.

Значения коэффициентов регрессии β и коэффициентов факторов риска развития и прогрессирования ДЗМЖ по микросомному соматотипу

Показатель в модели		Условные обозначения	Коэффициент фактора (B)	Уровень значимости p
1	Менархе	x_1	0,236	0,03
2	Прерывание первой беременности	x_2	0,825	0,01
3	Отсутствие послеродовой	x_3	0,236	0,05
4	Гипотиреоз	x_4	0,02	0,05
5	Гиперэстрогения	x_5	0,236	0,01
6	Невоспалительные болезни шейки матки	x_6	0,326	0,02
7	Воспалительные заболевания матки и придатков	x_7	0,326	0,02
Свободный член уравнения			-0,339	

Математическая модель выглядит следующим образом:

$$F = 0,236*x_1 + 0,825*x_2 + 0,236*x_3 + 0,02*x_4 + 0,236*x_5 + 0,326*x_6 - 0,339$$

- При значениях 0-0,49 риск возникновения заболеваний молочных желез у женщин микросомного соматотипа «низкий»
- При значениях 0,5-0,99 риск возникновения заболеваний молочных желез у женщин микросомного соматотипа «средний»
- При значениях >1 риск возникновения заболеваний молочных желез у женщин микросомного соматотипа «высокий»

Проведена оценка общих критериев эффективности разработанной математической модели.

Таблица 5.2.

Критерии эффективности модели по оценке риска

Показатель	Величина
Множественный коэффициент корреляции	0,85
Множественный коэффициент детерминации (R ²)	0,89
Множественный коэффициент детерминации остатков	0,11
F-критерий	32,236
p	<0,001

Разработанная модель множественной регрессии позволяет оценить вероятность развития заболеваний молочных желез у женщин с микросомным соматотипом. Коэффициент детерминации демонстрирует высокую значимость совокупности отобранных 7 факторов. Величина коэффициента множественной корреляции свидетельствует о «выраженном» влиянии факторов, включенных в модель. Рассчитанное значение F - критерия Фишера, говорит о высокой статистической значимости регрессионной модели.

При анализе полученных величин стандартизированного коэффициента регрессии β , выделены наиболее значимые факторы для микромезосомного соматотипа (n=6) с уровнем доверительной вероятности $p < 0,05$ (таблица 5.3). С помощью метода множественной регрессии рассчитаны числовые значения основных коэффициентов (B) для каждого из 6 факторов.

Таблица 5.3.

Значения коэффициентов регрессии β и коэффициентов факторов риска развития и прогрессирования ДЗМЖ по микромезосомному соматотипу

	Показатель в модели	Условное обозначения	Коэффициент регрессии	Коэффициент фактора (В)	Уровень значимости р
1	Менархе	x_1	0,842	0,01	0,05
2	Первые роды после 25 лет	x_2	0,687	0,245	0,01
3	Прерывание первой беременности	x_3	0,552	0,365	0,01
4	Гипотиреоз	x_4	0,625	0,231	0,03
5	Гипопрогестеронемия	x_5	0,223	0,005	0,05
6	СПКЯ	x_6	0,892	0,552	0,05
	Свободный член уравнения			-0,41	

Математическая модель выглядит следующим образом:

$$F = 0,01 \cdot x_1 + 0,245 \cdot x_2 + 0,365 \cdot x_3 + 0,231 \cdot x_4 + 0,005 \cdot x_5 + 0,552 \cdot x_6 - 0,41$$

- При значениях 0-0,29 риск развития патологии молочных желез у женщин микромезосомного соматотипа «низкий»
- При значениях 0,3-0,59 риск развития патологии молочных желез у женщин микромезосомного соматотипа «средний»
- При значениях $>0,6$ риск развития патологии молочных желез у женщин микромезосомного соматотипа «высокий»

Проведена оценка общих критериев эффективности разработанной математической модели

Таблица 5.4.

Общие критерии эффективности модели по оценке риска

Показатель	Величина
Множественный коэффициент корреляции	0,86
Множественный коэффициент детерминации (R^2)	0,95
Множественный коэффициент	0,15

детерминации остатков	
F-критерий	36,852
p	<0,05

Разработанная модель множественной регрессии позволяет оценить вероятность развития заболеваний молочных желез у женщин с микромезосомным соматотипом. Коэффициент детерминации демонстрирует высокую значимость совокупности отобранных 6 факторов. Величина коэффициента множественной корреляции свидетельствует о «выраженном» влиянии факторов, включенных в модель. Рассчитанное значение F - критерия Фишера, говорит о высокой статистической значимости регрессионной модели

При анализе полученных величин стандартизированного коэффициента регрессии β , выделены наиболее значимые факторы для мезосомного соматотипа ($n=4$) с уровнем доверительной вероятности $p<0,05$ (таблица 5.5). При помощи метода множественной регрессии рассчитали числовые значения основных коэффициентов (B) для каждого из 4 факторов.

Таблица 5.5.

Значения коэффициентов регрессии β и коэффициентов факторов риска развития и прогрессирования ДЗМЖ у женщин с мезосомным соматотипом

	Показатель в модели	Условное обозначения	Коэффициент регрессии	Коэффициент фактора (B)	Уровень значимости p
1	Начало половой жизни в 30 лет и старше	x_1	0,825	0,523	0,02
2	Первые роды после 25 лет	x_2	0,278	0,558	0,02
3	Отсутствие послеродовой лактации	x_3	0,874	0,223	0,03
4	Нерегулярная половая жизни	x_4	0,898	0,626	0,01
	Свободный член уравнения			-0,588	

Математическая модель выглядит следующим образом:

$$F=0,523 \cdot x_1 + 0,558 \cdot x_2 + 0,223 \cdot x_3 + 0,626 \cdot x_4 - 0,588$$

- При значениях 0-0,49 риск развития патологии молочных желез у женщин мезосомного соматотипа «низкий»
- При значениях 0,5-0,99 риск развития патологии молочных желез у женщин мезосомного соматотипа «средний»
- При значениях >1 риск развития патологии молочных желез у женщин мезосомного соматотипа «высокий»

Нами проведена оценка общих критериев эффективности разработанной математической модели

Таблица 5.6.

Общие критерии эффективности модели по оценке риска

Показатель	Величина
Множественный коэффициент корреляции	0,85
Множественный коэффициент детерминации (R ²)	0,93
Множественный коэффициент детерминации остатков	0,13
F-критерий	35,256
p	<0,001

Разработанная модель множественной регрессии позволяет оценить вероятность развития заболеваний молочных желез у женщин с мезосомным соматотипом. Коэффициент детерминации демонстрирует высокую значимость совокупности отобранных 4 факторов. Величина коэффициента множественной корреляции свидетельствует о «выраженном» влиянии факторов, включенных в модель. Рассчитанное значение F - критерия Фишера, говорит о высокой статистической значимости регрессионной модели.

При анализе полученных величин стандартизированного коэффициента регрессии β , выделены наиболее значимые факторы для мезомакросомного соматотипа (n=24) с уровнем доверительной вероятности $p < 0,05$ (таблица

5.7). При помощи метода множественной регрессии рассчитали числовые значения основных коэффициентов (В) для каждого из 24 факторов.

Таблица 5.7.

Значения коэффициентов регрессии β и коэффициентов факторов риска развития и прогрессирования ДЗМЖ по мезомакросомному соматотипу

Показатель в модели		Условное обозначения	Коэффициент регрессии	Коэффициент фактора (В)	Уровень значимости р
1	Начало менархе до 12 лет	x_1	0,523	0,236	0,01
2	Более 3-х аборт	x_2	0,326	0,854	0,01
3	Начало половой жизни в 30 лет и старше	x_3	0,086	0,148	0,05
4	Первые роды после 25 лет	x_4	0,958	0,356	0,03
5	Прерывание первой беременности	x_5	0,936	0,425	0,03
6	Отсутствие послеродовой лактации	x_6	0,728	0,023	0,01
7	Гипотиреоз	x_7	0,689	0,528	0,05
8	Ожирение	x_8	0,851	0,678	0,05
9	Семейное положение	x_9	0,325	0,148	0,04
10	Стресс	x_{10}	0,086	0,211	0,01
11	Табакокурение	x_{11}	0,425	0,055	0,01
12	Злоупотребление алкоголем	x_{12}	0,856	0,528	0,05
13	Нерегулярная половая жизнь	x_{13}	0,856	0,127	0,03
14	Сексуальная неудовлетворенность	x_{14}	0,628	0,228	0,02
15	Гиперэстрогения	x_{15}	0,129	0,028	0,01
16	Гипопрогестерония	x_{16}	0,322	0,127	0,05
17	Гиперпролактиния	x_{17}	0,322	0,028	0,05
18	Миома матки	x_{18}	0,628	0,528	0,01
19	Гиперпластические процессы эндометрия	x_{19}	0,129	0,528	0,02
20	Воспалительные заболевания матки и придатков	x_{20}	0,129	0,358	0,01
21	НМЦ	x_{21}	0,551	0,128	0,03
22	СПКЯ	x_{22}	0,633	0,457	0,03
23	Эндометриоз	x_{23}	0,857	0,552	0,02
24	Отягощенная наследственность по	x_{24}	0,741	0,254	0,01

ДЗМЖ				
Свободный член уравнения			-0,587	

Математическая модель выглядит следующим образом:

$$F=0,236*x_1+0,854*x_2+0,148*x_3+0,356*x_4+0,425*x_5+0,023*x_6+0,528*x_7+0,678*x_8+0,148*x_9+0,211*x_{10}+0,055*x_{11}+0,528*x_{12}+0,127*x_{13}+0,228*x_{14}+0,028*x_{15}+0,127*x_{16}+0,028*x_{17}+0,528*x_{18}+0,528*x_{19}+0,358*x_{20}+0,128*x_{21}+0,457*x_{22}+0,552*x_{23}+0,254*x_{24}-0,587$$

- При значениях 0-1,49 риск развития заболеваний молочных желез у женщин мезомакросомного соматотипа «низкий»
- При значениях 1,5-2,99 риск развития заболеваний молочных желез у женщин мезомакросомного соматотипа «средний»
- При значениях >3 риск развития заболеваний молочных желез у женщин мезомакросомного соматотипа «высокий»

Проведена оценка общих критериев эффективности разработанной математической модели

Таблица 5.8.

Общие критерии эффективности модели по оценке риска

Показатель	Величина
Множественный коэффициент корреляции	0,82
Множественный коэффициент детерминации (R ²)	0,87
Множественный коэффициент детерминации остатков	0,14
F-критерий	31,335
p	<0,05

Разработанная модель множественной регрессии позволяет оценить вероятность развития заболеваний молочных желез у женщин с мезомакросомным соматотипом. Коэффициент детерминации демонстрирует высокую значимость совокупности отобранных 24 факторов. Величина

коэффициента множественной корреляции свидетельствует о «выраженном» влиянии факторов, включенных в модель. Рассчитанное значение F - критерия Фишера, говорит о высокой статистической значимости регрессионной модели

При анализе полученных величин стандартизированного коэффициента регрессии β , выделены наиболее значимые факторы для макросомного соматотипа ($n=5$) с уровнем доверительной вероятности $p<0,05$ (таблица 5.9). При помощи метода множественной регрессии рассчитали числовые значения основных коэффициентов (В) для каждого из 5 факторов.

Таблица 5.9.

Значения коэффициентов регрессии β и коэффициентов факторов риска развития и прогрессирования ДЗМЖ по макросомному соматотипу

Показатель в модели		Условное обозначения	Коэффициент регрессии	Коэффициент фактора (В)	Уровень значимости р
1	Прерывание первой беременности	x_1	0,02	0,235	0,05
2	Гипотиреоз	x_2	0,329	0,259	0,05
3	Ожирение	x_3	0,834	0,235	0,03
4	Невоспалительные болезни шейки матки	x_4	0,685	0,326	0,01
5	Отягощенная наследственность по ДЗМЖ	x_5	0,728	0,237	0,05
	Свободный член уравнения			-0,357	

Математическая модель выглядит следующим образом:

$$F=0,235*x_1+0,259*x_2+0,235*x_3+0,326*x_4+0,237*x_5-0,357$$

- При значениях 0-0,29 риск развития заболеваний молочных желез у женщин макросомного соматотипа «низкий»
- При значениях 0,3-0,59 риск развития заболеваний молочных желез у женщин макросомного соматотипа «средний»

- При значениях $>0,6$ риск развития заболеваний молочных желез у женщин макросомного соматотипа «высокий»

Проведена оценка общих критериев эффективности разработанной математической модели.

Таблица 5.10.

Общие критерии эффективности модели по оценке риска

Показатель	Величина
Множественный коэффициент корреляции	0,89
Множественный коэффициент детерминации (R^2)	0,95
Множественный коэффициент детерминации остатков	0,15
F-критерий	36,259
p	$<0,001$

Разработанная модель множественной регрессии позволяет оценить вероятность развития заболеваний молочных желез у женщин с макросомным соматотипом. Коэффициент детерминации демонстрирует высокую значимость совокупности отобранных 5 факторов. Величина коэффициента множественной корреляции свидетельствует о «выраженном» влиянии факторов, включенных в модель. Рассчитанное значение F - критерия Фишера, говорит о высокой статистической значимости регрессионной модели.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННЫХ АЛГОРИТМОВ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИИ ДЗМЖ.

6. 1. Определение тактики ведения пациенток в зависимости от степени риска развития и прогрессии ДЗМЖ.

На втором тапе проспективного исследования были включены 450 женщин (340 пациенток с верифицированными доброкачественными заболеваниями молочных желез - III группа; 110 условно здоровых пациенток (без патологии молочных желез) – IV группа). Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту (от 18 до 35 лет) и по соматотипу.

Для определения вероятности появления или прогрессирования доброкачественных заболеваний молочных желез, была разработана индивидуальная оценочная шкала определения риска развития и прогрессирования ДЗМЖ. При этом были использованы показатели:

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

В зависимости от степени риска развития и прогрессирования ДЗМЖ, которую рассчитывали по индивидуальной оценочной шкале (низкая, средняя и высокая), определяли тактику ведения пациенток (таблица 6.1).

Таблица 6.1.

Индивидуальная оценочная шкала определения риска развития и прогрессирования ДЗМЖ

Критерии	Бальная оценка критериев			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Микросомный	0-0,4	0,05-0,49	0,5-0,99	1 и более
Микромезосомный	0-0,4	0,05-0,29	0,3-0,59	0,6 и более
Мезосомный	0-0,4	0,05-0,49	0,5-0,99	1 и более
Макросомный	0-0,4	0,05-0,29	0,3-0,59	0,6 и более
Мезомакросомный	0-0,4	0,05-1,49	1,5-2,99	3 и более

Болевой синдром	Отсутствует	Умеренная	Слабая	Сильная
Уровень тревоги	0	1-7	8-10	11
Уровень депрессии	0	1-7	8-10	11

Структура распределения риска развития и прогрессирования ДЗМЖ представлена следующим образом.

- От 0 до 4 баллов - низкая степень (30% больных);
- от 5 до 8 баллов - средняя степень (33% больных);
- свыше 9 баллов - высокая степень (37% больных).

Количественное распределение больных по риску развития и прогрессирования ДЗМЖ, определяющего прогноз и схему ведения, представлена на диаграмме (рис. 6.1).

Распределение пациенток по степени риска развития и прогрессирования ДЗМЖ

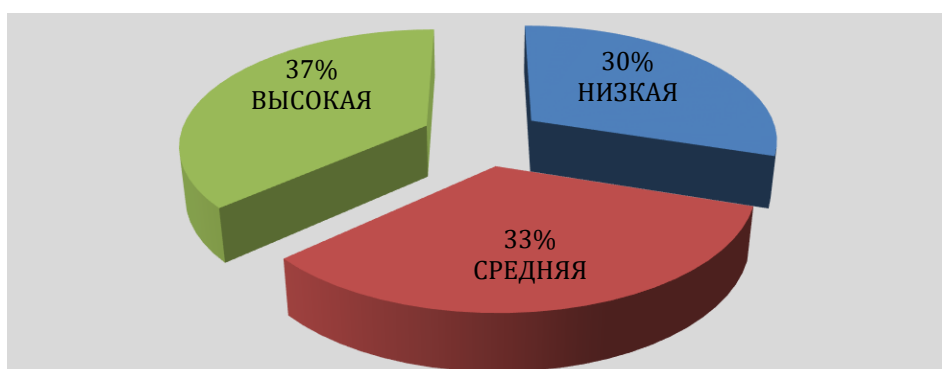


Рис. 6.1. Распределение пациенток с ДЗМЖ, согласно шкале определения степени риска развития и прогрессирования патологического процесса.

Таблица 6.2.

Индивидуальная оценочная шкала определения риска развития и
прогрессирования ДЗМЖ

№ п/п	Соматотип	Степени риска развития и прогрессирования		
		Низкая	Средняя	Высокая
1.	Микросомный	23	8	8
2.	Микромезосомный	40	0	8
3.	Мезосомный	16	0	0
4.	Мезомакросомный	40	63	134
5.	Макросомный	16	78	16
Итого		135	149	166

В соответствии от степени развития и прогрессированию патологии был составлен алгоритм дифференцированного подхода к профилактике развития и прогрессии ДЗМЖ таб. 6.3-6.4.

Таблица 6.3.

Алгоритм дифференцированного подхода к профилактике развития
ДЗМЖ

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

Таблица 6.4.

Алгоритм дифференцированного подхода к профилактике
прогрессирования ДЗМЖ

Группы пациенток по степени риска прогрессирования		
Низкая степень	Средняя степень	Высокая степень
	Индинол-форто в дозировке 1 капсула 2 раза в день 6 месяцев	1) Индинол-форто в дозировке 1 капсула 2 раза в день 6 месяцев; 2) Мастодинон по 1 таблетке 2 раза в день 3 месяца
Коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 3 месяца	Коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 2 месяца	Коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в месяц
УЗИ молочных желез 1 раз в 6 мес.	УЗИ молочных желез 1 раз в 6 мес.	УЗИ молочных желез 1 раз в 3 мес.

6. 2. Результаты ведения пациенток группы с низкой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.

В группу низкого риска вошло 135 пациенток, соматотипологический состав был представлен следующим образом: микросомный n=23; микромезосомный n=40; мезосомный n=16; мезомакросомный n=40; макросомный n=16 (рис. 6.2)

Соматотипологический состав

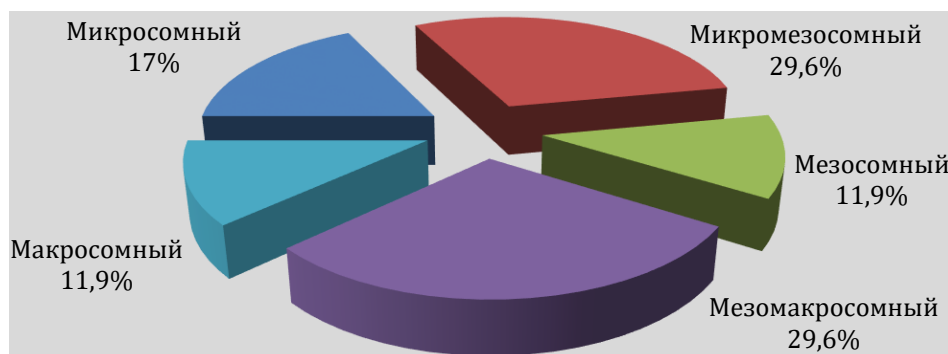


Рис. 6.2. Соматотипологический состав пациенток группы исследования с низкой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.

Из данных на рис. 6.2 видно, основную долю пациенток с низкой степенью риска составляли женщины с микромезосомным 29,6% (n=40) и 29,6% мезомакросомным соматотипом (n=40), наименьшую долю в этой группе составили больные с мезосомным соматотипом 11,9% (n=16) и макросомным соматотипом 11,9% (n=16).

Динамика клинических проявлений у пациенток с низкой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ (n=135) через 6 месяцев (рис. 6.3)

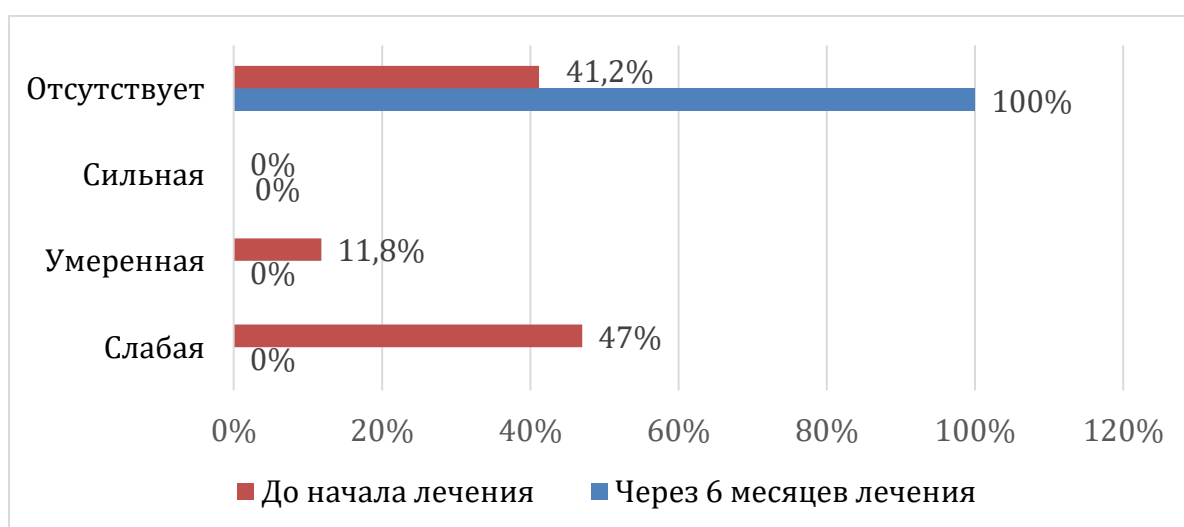


Рис. 6.3. Динамика клинических проявлений (болевого синдрома) ДЗМЖ в группе с низкой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ (n=135).

Из материала изложенного на рис. 6.3 следует, что у пациенток группы низкого риска до начала лечения жалобы на болезненность в области молочных желез предъявляли 79 женщин: слабая болезненность 47,0% (n=63), и умеренная болезненность 11,8% (n=16). Через 6 месяцев лечения, у больных данной группы на фоне коррекции соматотипа, психологического фона, в результате посещения гинеколога, эндокринолога, психотерапевта - болевой синдром был купирован на 100%.

Динамика ультразвуковых изменений у пациенток с низкой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ (n=135) (рис. 6.4)

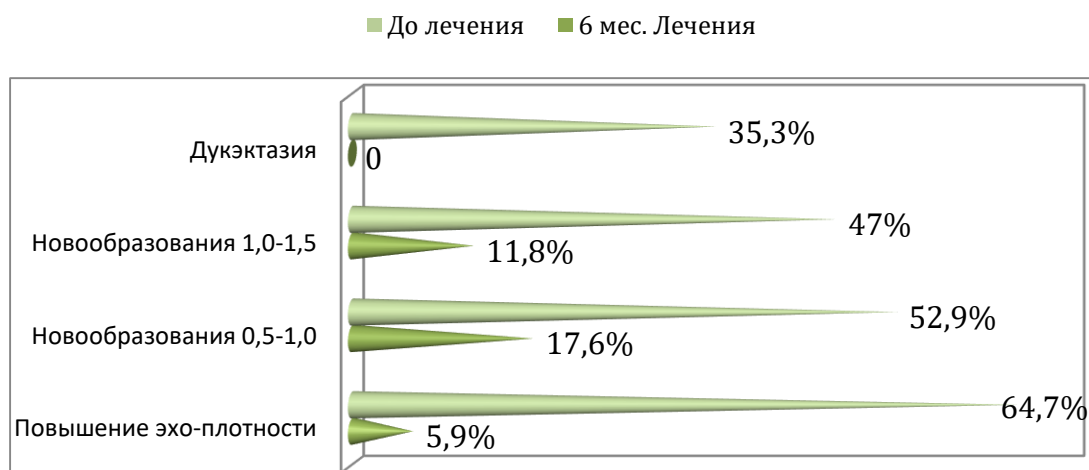


Рис. 6.4. Динамика ультразвуковых изменений ДЗМЖ в группе с низкой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ (n=17).

Из материала представленного на рис. 6.4 следует, что у пациенток группы низкого риска по истечению 6 месяцев лечения ультразвуковая картина была представлена следующим образом: дуктэктазия выявленная у 35,3% пациенток (n=48) была откорректирована в 100% случаев, новообразования 1,0-1,5 выявленные у 47,0% пациенток (n=63) сократились до 11,8% (n=16), новообразования 0,5-1,0 выявленные у 52,9% пациенток (n=71) сократились до 17,6% (n=24), повышение эхо-плотности выявленное у 64,7% пациенток (n=87) сократилось до 5,9% (n=8).

Распределение больных по методике HADS (уровень тревоги и депрессии) в группе с низкой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ было представлено следующим образом (рис. 6.5, рис. 6.6):

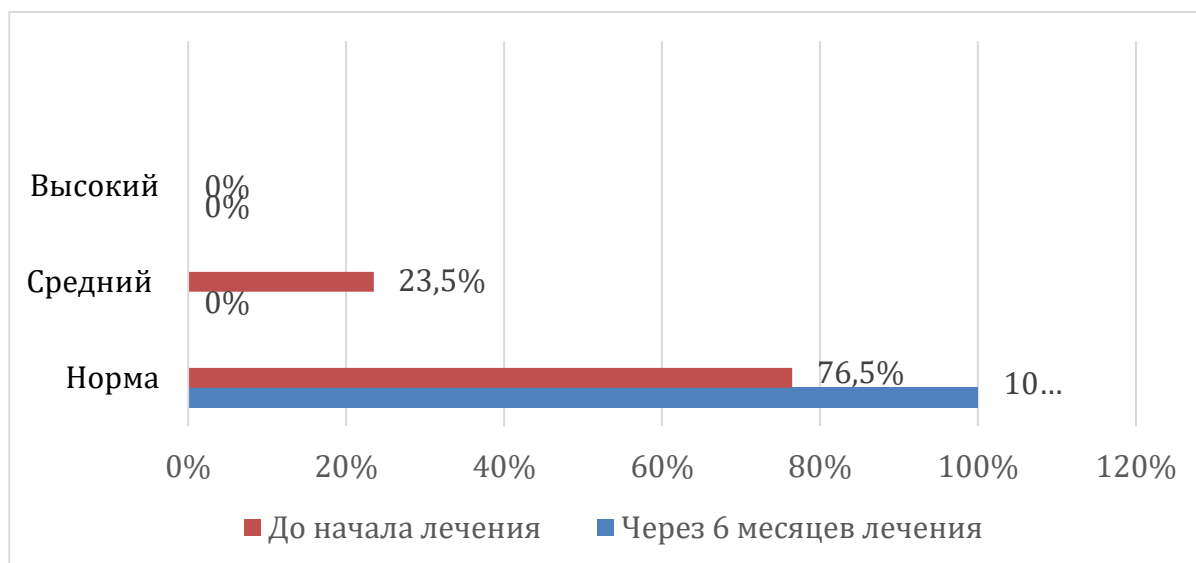


Рис. 6.5. Распределение пациенток в зависимости от степени выраженности тревоги.

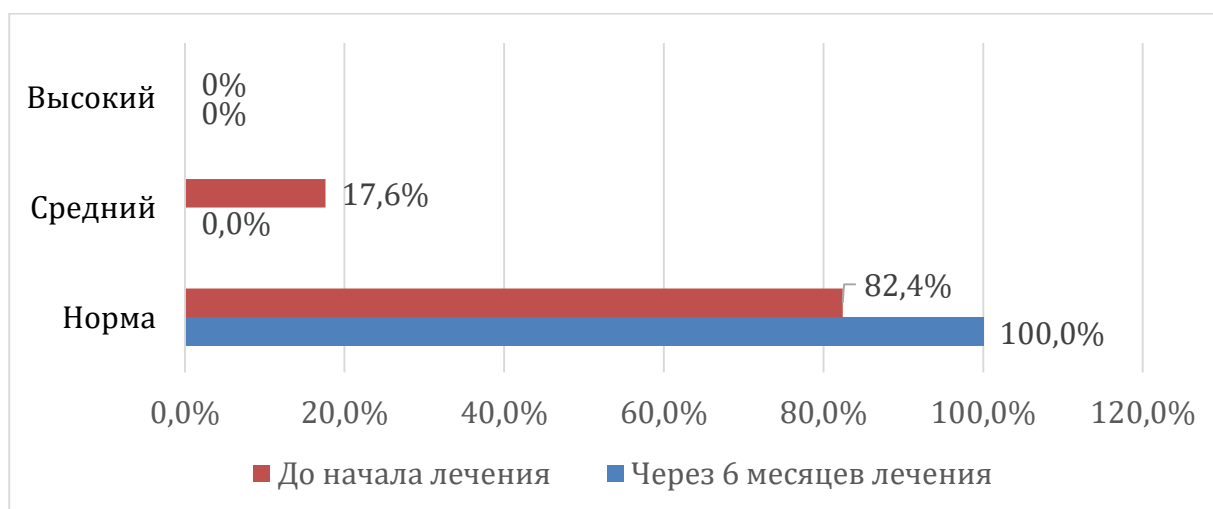


Рис. 6.6. Распределение пациенток в зависимости от степени выраженности депрессии.

Из материала представленного на рис. 6.5 и 6.6 видно, что до момента начала лечения, 23,5% пациенток испытывали чувство тревоги ($n=32$) и 17,6% депрессии ($n=24$). По истечению 6 месяцев лечения уровень тревоги и

депрессии откорректирована в 100% случаев.

Распределение пациенток по уровню соотношения метаболитов эстрогенов в моче в группе с низкой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ было представлено следующим образом (рис. 6.7):

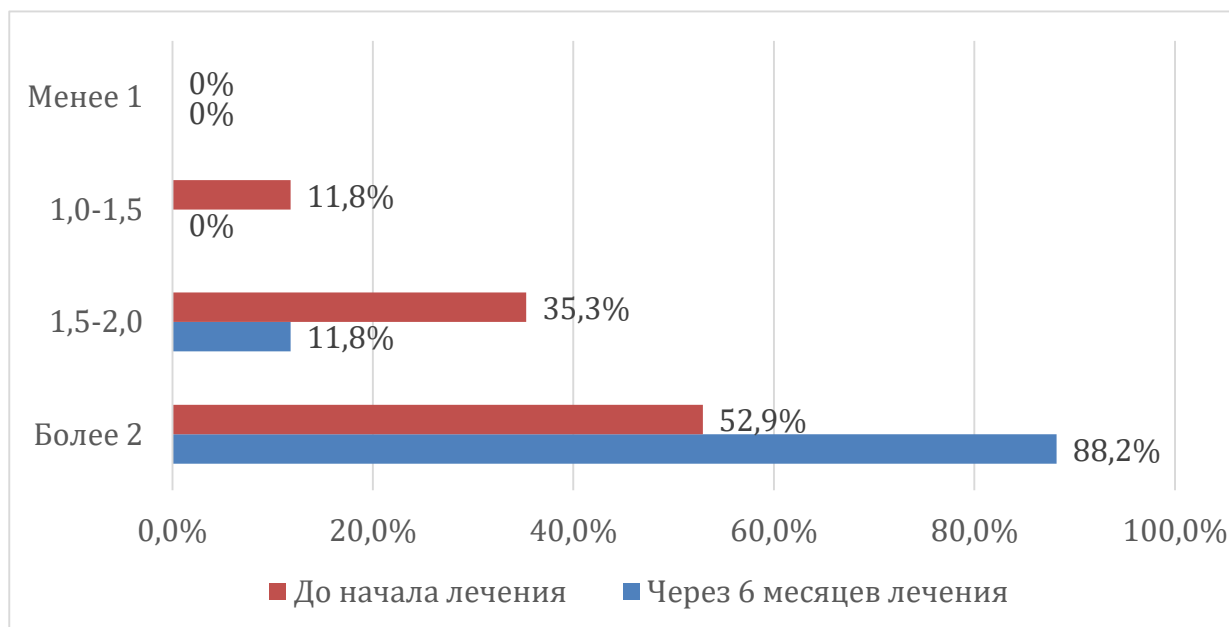


Рис. 6.7. Распределение пациенток по уровню соотношения метаболитов эстрогенов в моче в группе с низкой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.

Из материала представленного на рис. 6.7 следует, что уровень метаболитов эстрогенов в моче у пациенток группы низкого риска до начала лечения был представлен следующим образом: 52,9% (n=71) имели нормальные показатели (более 2) соотношения метаболитов эстрогенов в моче; 35,3% (n=48) имели показатель 1,5-2,0; и 11,8% (n=16) показатель менее 1. Подводя итог 6 месячной терапии 88,2% (n=119) имели нормальные показатели соотношения метаболитов эстрогенов в моче; 11,8% (n=16) имели показатель 1,5-2; пациенток с показателем менее 1 не было.

Ниже представлен клинический пример демонстрирующий эффективность индивидуального подхода к ведению пациенток с

доброкачественными заболеваниями молочных желез.

6.3. Результаты ведения пациенток группы со средней степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.

В группу среднего риска вошло 149 пациенток, соматотипологический состав был представлен следующим образом: микросомный $n=8$; мезомакросомный $n=63$; макросомный $n=78$ (рис. 6.8)

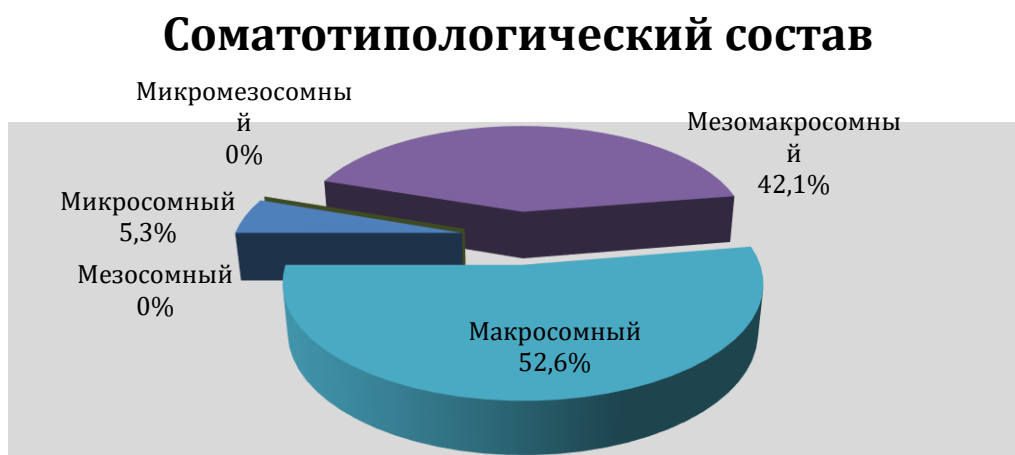


Рис. 6.8. Соматотипологический состав пациенток группы исследования со средней степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.

Из материала на рис. 6.8 следует, основную долю пациенток со средней степенью риска составляли пациентки с макросомным 52,6% ($n=78$) и мезомакросомным соматотипами 42,1% ($n=63$), 5,3% ($n=8$) в этой группе составили пациентки с микросомным соматотипом.

Динамика клинических симптомов в группе со средней степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ ($n=149$) (рис. 6.9)

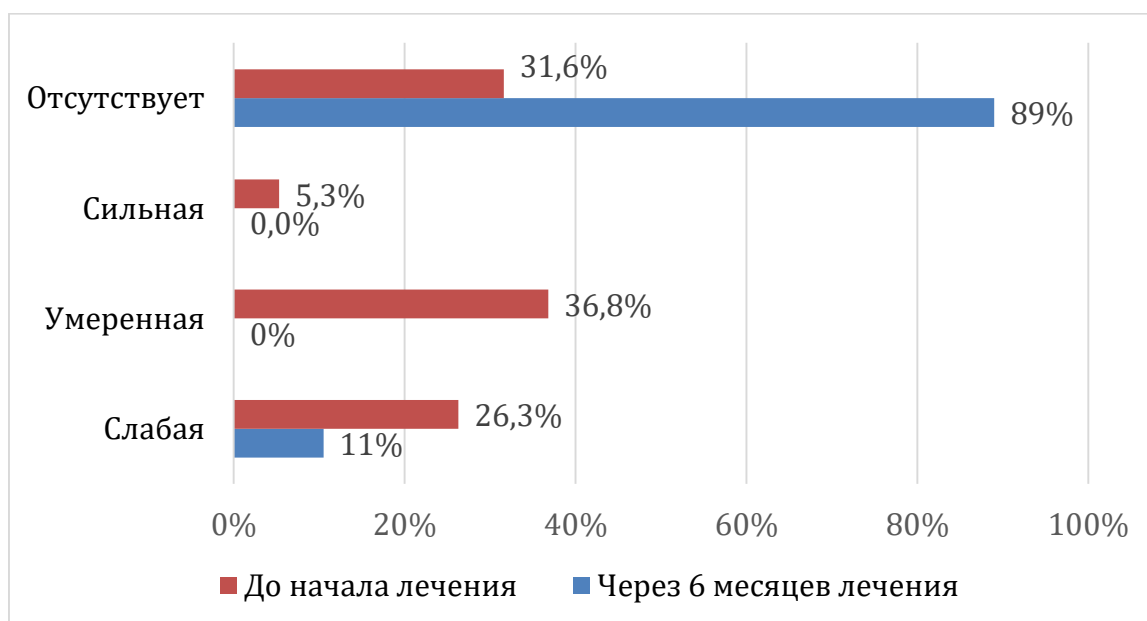


Рис. 6.9. Динамика клинических проявлений (болевой синдрома) ДЗМЖ в группе со средней степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ (n=149).

Из материала представленного на рис. 6.9 видно, что у пациенток группы среднего риска до начала лечения жалобы на болезненность в области молочных желез предъявляли 102 исследуемых: слабая болезненность 26,3% (n=39), умеренная болезненность 36,8% (n=55) и сильная болезненность 5,3% (n=8). Через 6 месяцев ведения, у больных данной группы на фоне использования оригинального метода ведения, включающего в себя коррекцию соматотипа, психологического фона, и лекарственной терапии (индинол-форто) было отмечено стремительное купирование болевого синдрома, достигающее к концу лечения полного купирования сильных и умеренных болей (100%), слабых болей в 5 раз.

Динамика ультразвуковых изменений у пациенток в группе со средней степени риска развития и прогрессирования ДЗМЖ (n=149) (рис. 6.10)

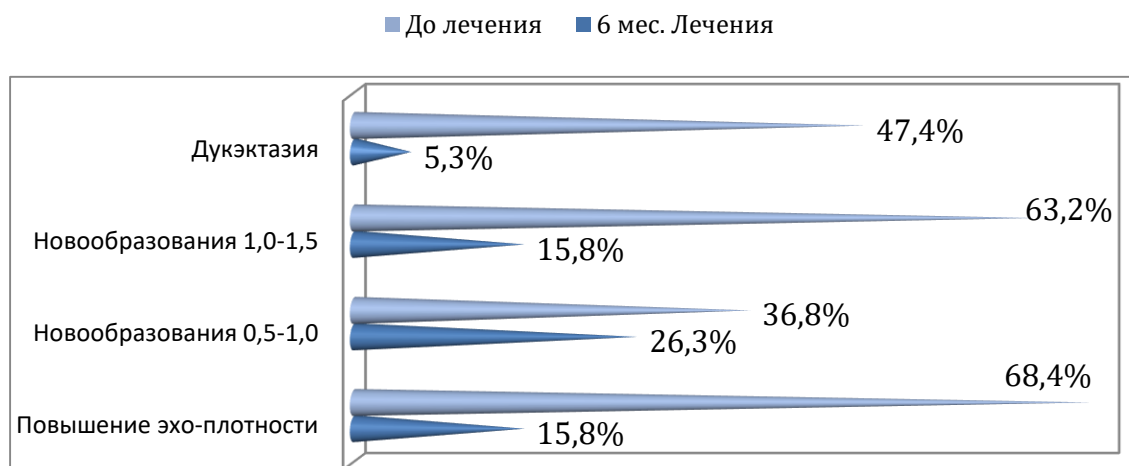


Рис. 6.10. Динамика ультразвуковых изменений у пациенток в группе со средней степени риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.

Из материала представленного на рис. 6.10 следует, что у пациенток группы среднего риска по истечению 6 месяцев ведения ультразвуковая картина была представлена следующим образом: дуктэктазия выявленная у 47,4% пациенток ($n=71$) сократилась до 5,3% ($n=8$), новообразования 1,0-1,5 выявленные у 63,2% пациенток ($n=94$) сократились до 15,8% ($n=24$), новообразования 0,5-1,0 выявленные у 36,8% пациенток ($n=55$) сократились до 26,3% ($n=39$), повышение эхо-плотности выявленное у 68,4% пациенток ($n=102$) сократилось до 15,8% ($n=24$).

Распределение больных по методике HADS (уровень тревоги и депрессии) у пациенток в группе со средней степени риска развития и прогрессирования ДЗМЖ было представлено следующим образом (рис. 6.11, рис. 6.12):

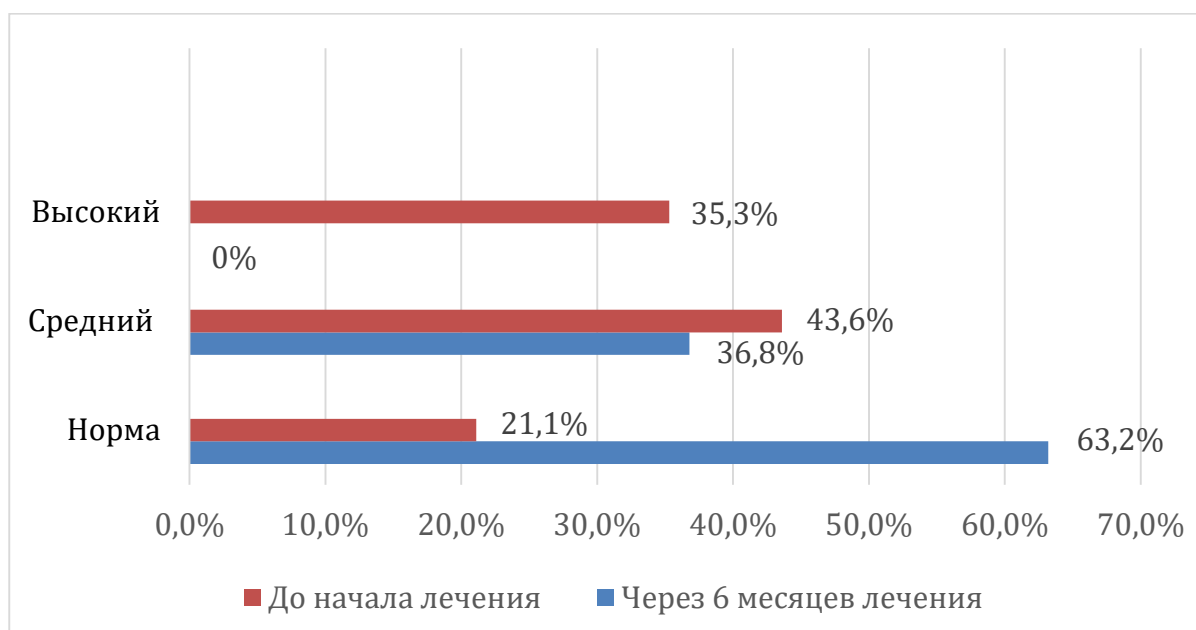


Рис. 6.11. Распределение больных в зависимости от степени выраженности тревоги.

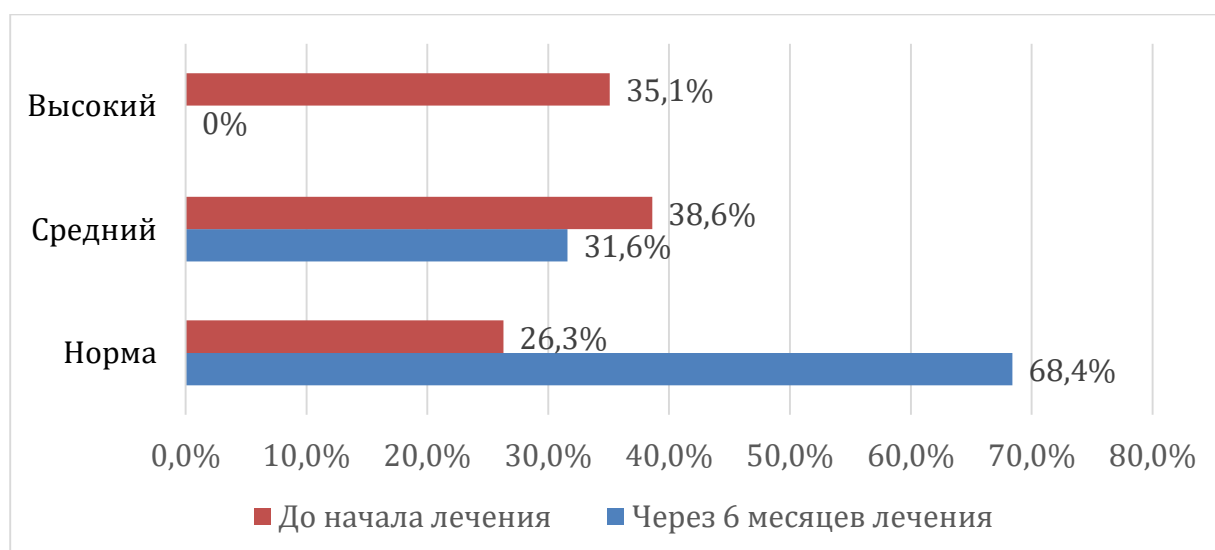


Рис. 6.12. Распределение больных в зависимости от степени выраженности депрессии.

Из данных представленных на рис. 6.11 и 6.12 следует, что до момента начала лечения, 78,9% пациенток испытывали чувство тревоги (n=118) и 73,7% депрессии (n=110), которые были связаны как и с наличием основного заболевания, так и связанные со стрессовыми ситуациями в повседневной жизни. Через 6 месяцев ведения уровень тревоги испытывали 36,8% пациенток (n=55), уровень депрессии 31,6% пациенток (n=47).

Распределение больных по уровню соотношения метаболитов эстрогенов в моче у пациенток в группе со средней степени риска развития и прогрессирования ДЗМЖ было представлено следующим образом (рис. 6.13):

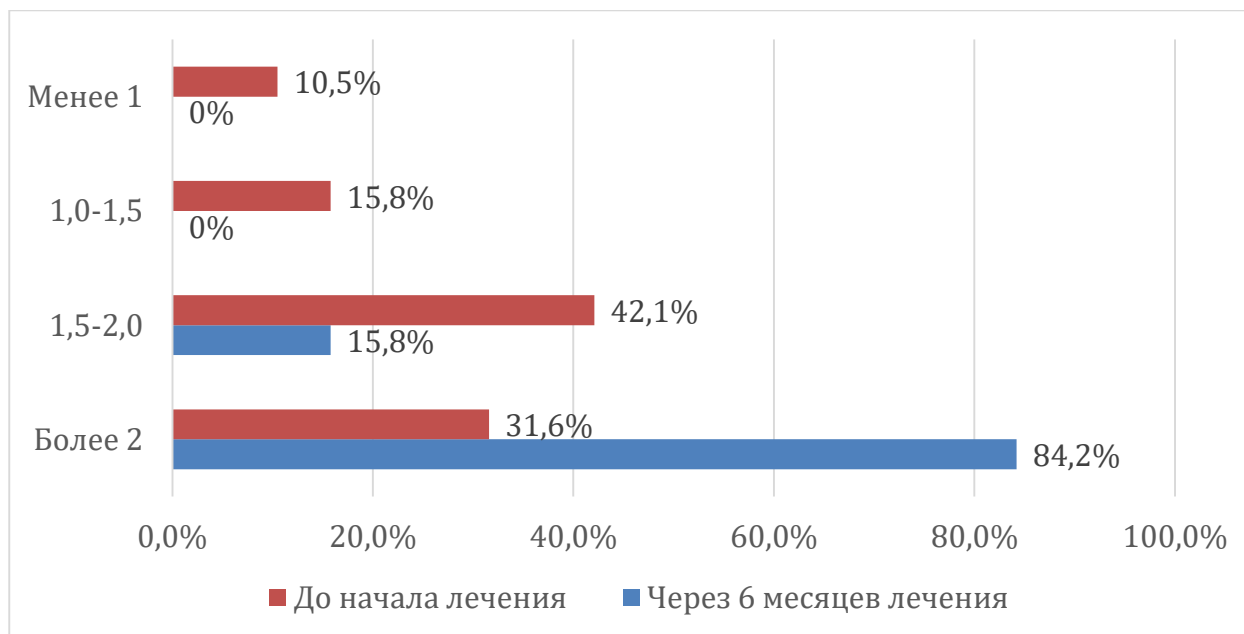


Рис. 6.13. Распределение больных по уровню соотношения метаболитов эстрогенов в моче.

Из материала представленного на рис. 6.13 следует, что уровень метаболитов эстрогенов в моче у пациенток группы среднего риска до начала лечения был представлен следующим образом: 31,6% (n=47) имели нормальные показатели (более 2) соотношения метаболитов эстрогенов в моче; 42,1% (n=63) имели показатель 1,5-2; и 15,8% (n=24) с показателем 1,0-1,5; 10,5% (n=16) показателем менее 1. Подводя итог 6 месячной терапии 84,2% (n=125) имели нормальные показатели (более 2) соотношения метаболитов эстрогенов в моче; 15,8% (n=24) имели показатель 1,5-2,0.

6.4. Результаты ведения пациенток группы с высокой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.

В группу высокого риска вошло 166 пациентки, соматотипологический

состав был представлен следующим образом: микросомный $n=8$; микромезосомный $n=8$; мезомакросомный $n=134$; макросомный $n=16$ (рис. 6.14).

Соматотипологический состав

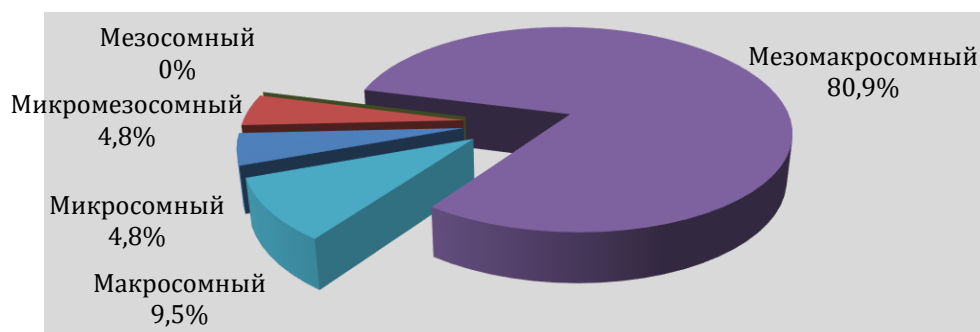


Рис. 6.14. Соматотипологический состав пациенток с высокой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.

Как видно из материала представленного на рис. 6.14 основную долю пациенток с высокой степенью риска занимали пациентки с мезомакросомным соматотипом 80,9% ($n=134$), наименьшую долю в этой группе составили женщины с макросомным соматотипом 9,5% ($n=16$), микромезосомным соматотипом 4,8% ($n=8$) и микросомным соматотипом 4,8% ($n=8$).

Динамика клинических симптомов у пациенток с высокой степенью риска ($n=166$) развития и прогрессирования ДЗМЖ (рис. 6.15)

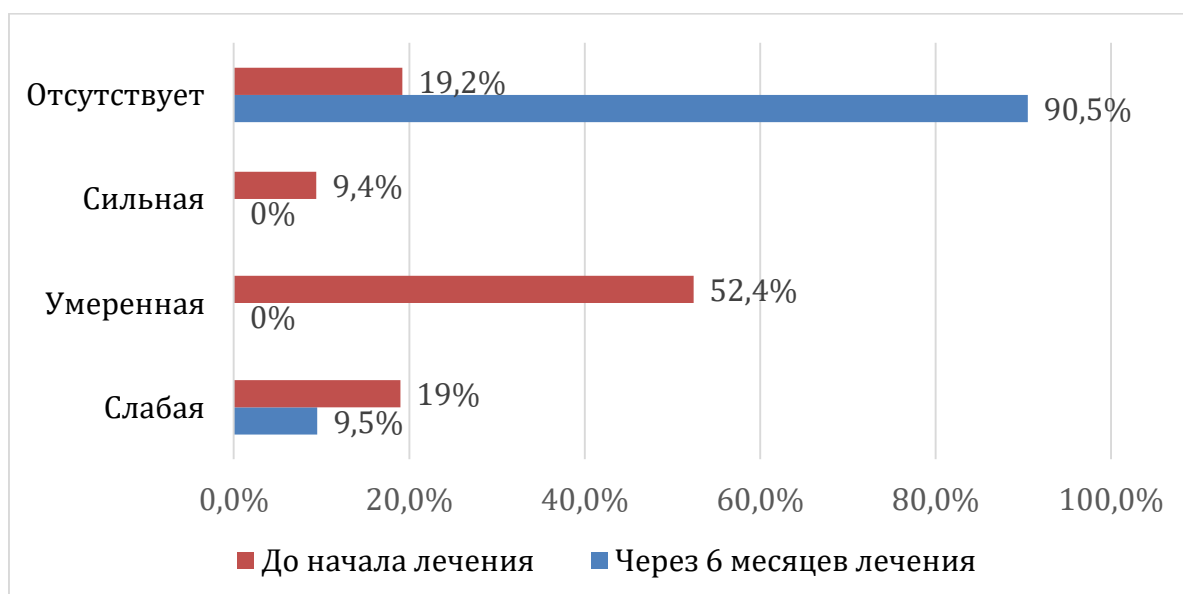


Рис. 6.15. Динамика клинических проявлений (болевой синдрома) в группе с высокой степени риска развития и прогрессирования ДЗМЖ (n=166).

Из материала представленного на рис. 6.15 видно, что у пациенток группы высокого риска до начала лечения жалобы на болезненность в области молочных желез предъявляли 135 женщин: слабая болезненность 19,0% (n=32), и умеренная болезненность 52,4% (n=87), сильная болезненность 9,4% (n=16). Через 6 месяцев наблюдения, у больных данной группы на фоне использования оригинального метода лечения, включающего в себя коррекцию соматотипа, психологического фона, и лекарственной терапии (индинол-форто) было отмечено стремительное купирование болевого синдрома, достигающее к концу лечения полного купирования сильных и умеренных болей (100%), слабых болей в 2 раза, а отсутствие болей увеличилось почти в 5 раз (с 19,0% до 90,5%).

Динамика ультразвуковых изменений у пациенток (n=166) с высокой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ (рис. 6.16)

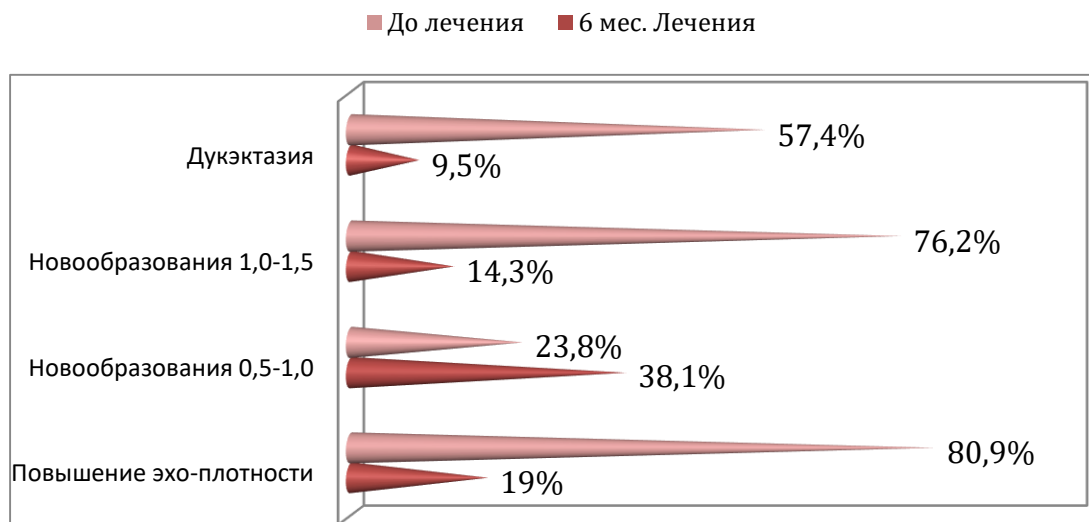


Рис. 6.16. Динамика ультразвуковых изменений в группе с высокой степенью риска развития и прогрессирования ДЗМЖ (n=166).

Из материала представленного на рис. 6.16 следует, что у пациенток группы высокого риска по истечению 6 месяцев лечения ультразвуковая картина была представлена следующим образом: дукэктазия выявленная у 57,4% пациенток (n=95) сократилась до 9,5% (n=16), новообразования 1,0-1,5 выявленные у 76,2% пациенток (n=126) сократились до 14,3% (n=24), новообразования 0,5-1,0 выявленные у 23,8% пациенток (n=39) увеличились до 38,1% (n=63), повышение эхо-плотности выявленное у 80,9% пациенток (n=134) сократилось до 19,0% (n=32).

Распределение больных по методике HADS (уровень тревоги и депрессии) было представлено следующим образом (рис. 6.17, рис. 6.18):

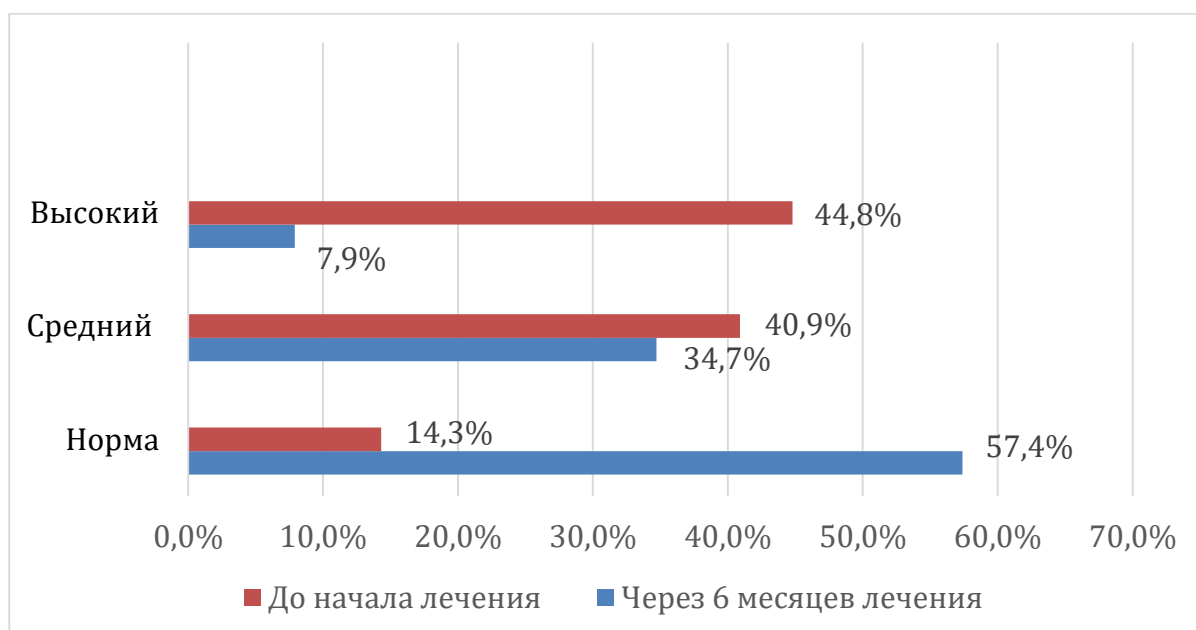


Рис. 6.17. Распределение больных в зависимости от степени выраженности тревоги.

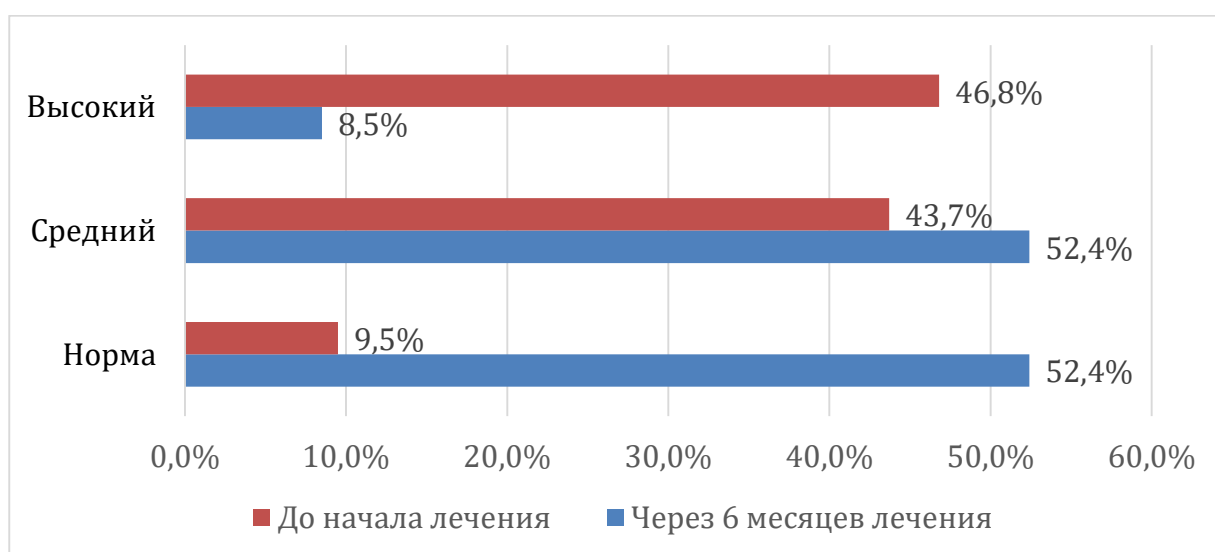


Рис. 6.18. Распределение больных в зависимости от степени выраженности депрессии.

Из данных представленных на рис. 6.17 и 6.18 следует, что до момента начала лечения, значительная доля пациенток испытывала чувство тревоги ($n=142$ или $85,7\%$) и депрессии ($n=150$ или $90,5\%$), которые были связаны как и с наличием основного заболевания, так и связанные со стрессовыми ситуациями в повседневной жизни. По истечению 6 месяцев

лечения уровень тревоги испытывали 42,6% пациенток (n=71), уровень депрессии 47,6% пациенток (n=79).

Распределение больных по уровню соотношения метаболитов эстрогенов в моче было представлено следующим образом (рис. 6.19):

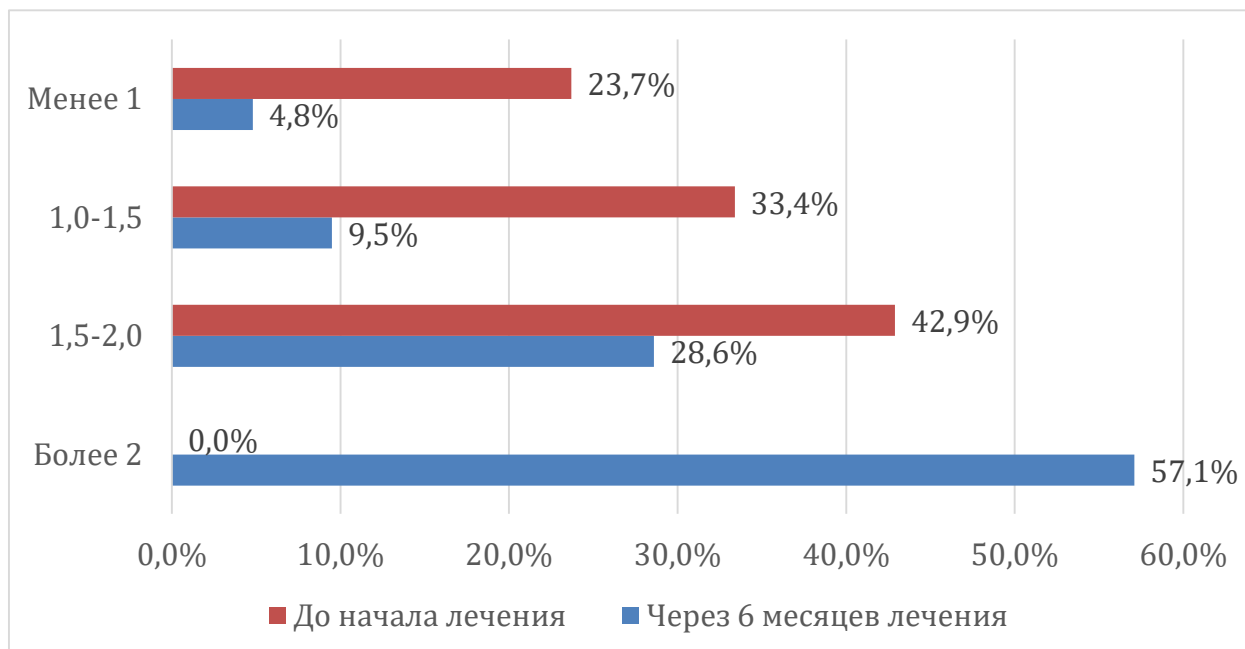


Рис. 6.19. Распределение больных по уровню соотношения метаболитов эстрогенов в моче.

Из материала представленного на рис. 6.19 следует, что уровень метаболитов эстрогенов в моче у пациенток группы высокого риска до начала лечения был представлен следующим образом: 42,9% (n=71) имели показатель 1,5-2; и 33,4% (n=55) с показателем 1,0-1,5; 23,7% (n=39) с показателем менее 1. Подводя итог 6 месячной терапии 57,1% (n=95) имели нормальные показатели (более 2) соотношения метаболитов эстрогенов в моче; 28,6% (n=47) имели показатель 1,5-2; 9,5% (n=16) с показателем 1,0-1,5; 4,8% (n=8) с показателем менее 1.

6.5. Определение гормонов в сыворотке крови пациенток исследуемых групп до начала лечения и через 6 месяцев.

Всем испытуемым до и после 6 месяцев лечения проводилось

гормональное исследование крови методом ИФА с помощью наборов «Биохиммак». В исследуемую группу входили гормоны Пролактин (мМЕ/л), Эстрадиол (пг/мл) и Прогестерон (нмоль/л), так как было в ходе исследования была установлена статистическая значимость различий между группами в данных гормонах. До и после 6 месяцев лечения встречались гормональные показатели, попадающие в интервалы как нормы, так и патологии. Был проведён сравнительный анализ гормональных показателей. Полученные данные занесены в таблицу 6.4.

Таблица 6.4.

**Сравнительный анализ гормональных показателей до начала
лечения и через 6 месяцев**

Исследуемы е показатели (ед.изм) референты	До начала лечения (n=450)				Через 6 месяцев лечения (n=450)				p
	Норма		Отклонения		Норма		Отклонения		
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m	
Пролактин (мМЕ/л) 67-726	261	325,8±8 7,1	18 9	802,3± 29,3	379	308,9± 24,3	71	723±31, 4	p ₁ =0,001* p ₂ =0,002* p ₃ =0,005* p ₄ =0,001*
Эстрадиол (пг/мл) 30-120	205	65±21,3	24 5	141,4± 15,2	347	75,2±9, 3	103	135,3±1 8,3	p ₁ =0,01* p ₂ =0,02* p ₃ =0,004* p ₄ =0,01*
Прогестеро н (нмоль/л) 1,3-3,4	189	2,8±0,5	26 1	0,6±0,2	339	2,1±0,3	111	0,9±0,2	p ₁ =0,01* p ₂ =0,03* p ₃ =0,04* p ₄ =0,02*

Примечание: * согласно критерию Манна-Уитни различия статистически значимы при $p \leq 0,05$, где

p_1 - сравнение между нормой и нарушениями до лечения

p_2 - сравнение между нормой и нарушениями после лечения

p_3 - сравнение между нормой до и после лечения

p_4 - сравнение между нарушениями до и после лечения

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что комплексный подход к лечению пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез, включающий в себя борьбу с наиболее важными факторами: нейрогенные и эндокринные (ожирение), на фоне использования селективного модулятора эстрогеновых рецепторов – «Индинол», а также гомеопатического препарата – «Мастодинон» позволяет добиться положительного влияния на общее состояние пациентки: купирование болевого синдрома, нормализацию психоэмоционального состояния и индекса массы тела, коррекцию нарушенных процессов клеточной пролиферации.

Результаты представленные в таблице 6.4 и на рис. 6.2-6.19 указывают, что у пациенток группы низкого риска до начала лечения жалобы на слабую болезненность в области молочных желез предъявляли - 47,0% женщин, умеренную - 11,8%, через 6 месяцев лечения, болевой синдром был купирован на 100%; дукэктазия выявленная у 35,3% пациенток была откорректирована в 100% случаев; новообразования 1,0-1,5 выявленные у 47,0% пациенток сократились до 11,8%, новообразования 0,5-1,0 выявленные у 52,9% пациенток сократились до 17,6%, повышение эхо-плотности выявленное у 64,7% пациенток сократилось до 5,9%; чувство тревоги испытывали - 23,5% женщин, депрессию - 17,6% пациенток, по истечению 6 месяцев лечения уровень тревоги и депрессии откорректированы в 100% случаев; уровень метаболитов эстрогенов в моче у пациенток до начала лечения - 52,9% имели нормальные показатели (более 2) соотношения метаболитов эстрогенов в моче; 35,3% имели показатель 1,5-2 и 11,8% показатель менее 1, после 6-тимесячной терапии 88,2% имели нормальные

показатели (более 2) соотношения метаболитов эстрогенов в моче, 11,8% имели показатель 1,5-2, пациенток с показателем менее 1 не было. Пациентки группы среднего риска до начала лечения жалобы на слабую болезненность в области молочных желез предъявляли 26,3%, умеренную болезненность 36,8% и сильную болезненность 5,3%, через 6 месяцев наблюдения, у пациенток данной группы на фоне использования оригинального метода лечения, было отмечено стремительное купирование болевого синдрома, достигающее к концу лечения полного купирования сильных и умеренных болей (100%), слабых болей в 5 раз; ультразвуковая картина была представлена следующим образом: дуктэктазия выявленная у 47,4% пациенток сократилась до 5,3%; новообразования 1,0-1,5 см выявленные у 63,2% пациенток сократились до 15,8%; новообразования 0,5-1,0 см выявленные у 36,8% пациенток сократились до 26,3%, повышение эхоплотности выявленное у 68,4% пациенток сократилось до 15,8%. До момента начала лечения, 78,9% пациенток испытывали чувство тревоги и 73,7% депрессии, через 6 месяцев лечения уровень тревоги испытывали 36,8% пациенток, уровень депрессии 31,6% пациенток; уровень метаболитов эстрогенов в моче до начала лечения был представлен следующим образом: 31,6% имели нормальные показатели соотношения метаболитов эстрогенов в моче (более 2); 42,1% имели показатель 1,5-2; 15,8% с показателем 1,0-1,5; 10,5% с показателем менее 1. Подводя итог 6 месячной терапии, 84,2% имели нормальные показатели соотношения метаболитов эстрогенов в моче (более 2); 15,8% имели показатель 1,5-2; пациенток с показателями 1,0-1,5 и менее 1 не было. У пациенток группы высокого риска до начала лечения жалобы на слабую болезненность в области молочных желез предъявляли - 19,0%, умеренную болезненность - 52,4%, сильную болезненность - 9,4%, через 6 месяцев наблюдения, у больных данной группы на фоне использования оригинального метода лечения, было отмечено стремительное купирование болевого синдрома, достигающее к концу лечения полного

купирования сильных и умеренных болей (100%), слабых болей в 2 раза, а отсутствие болей увеличилось почти в 5 раз (с 19,0% до 90,5%); ультразвуковая картина была представлена следующим образом: дуктэктазия выявленная у 57,4% пациенток сократилась до 9,5% , новообразования 1,0-1,5 см выявленные у 76,2% пациенток сократились до 14,3%, новообразования размерами 0,5-1,0 см выявленные у 23,8% пациенток увеличились до 38,1%. Повышение эхо-плотности выявленное у 80,9% пациенток сократилось до 19,0%; большинство пациенток испытывали чувство тревоги (85,7%) и депрессии (90,5%), но по истечении 6 месяцев лечения уровень тревоги испытывали 42,6% пациенток, уровень депрессии 47,6% пациенток; уровень метаболитов эстрогенов в моче у пациенток группы высокого риска до начала лечения был представлен следующим образом: 42,9% имели показатель 1,5-2; 33,4% показатель 1,0-1,5 и 23,8% с показателем менее 1, подводя итог 6 месячной терапии, 57,1% пациенток имели нормальные показатели соотношения метаболитов эстрогенов в моче (более 2); 28,6% имели показатель 1,5-2; 9,5% с показателем 1,0-1,5 и 4,8% с показателем менее 1.

Таким образом, в IIIa группе прогресс заболевания отмечен у 27 пациенток (7,9%), в то время как в Ia группе был у 208 пациенток (57,8%); в IVa группе заболевание развилось у 4 пациенток (3,6%), в то время как во IIa группе у 22 пациенток (18,3%).

Как результат внедрения алгоритмов дифференцированного подхода: прогрессия снизилась в 7 раз, а развитие ДЗМЖ в 5,1 раза.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Ежегодно регистрируется большое количество случаев доброкачественных заболеваний молочной железы (ДЗМЖ) у женщин. При наличии в молочных железах диспластических изменений в 5 раз увеличивается риск возникновения рака молочной железы. ДЗМЖ выявляются у 30-65% женщин, а при наличии гинекологических заболеваний частота доброкачественных изменений в молочных железах возрастает до 75-85%. В случаях нейроэндокринных сдвигов в организме женщин патологические изменения в молочных железах достигают 97,8% [11,14,27].

В связи с этим своевременная диагностика ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста является одной из насущных проблем современной маммологии и гинекологии. Основная роль в ее решении отводится врачам женских консультаций.

Ранее было высказано предположение, что ранняя диагностика патологии молочных желез и своевременное проведение патогенетического лечения будут способствовать профилактике развития рака молочной железы. Многочисленные эпидемиологические исследования убедительно показали практически полное совпадение факторов риска и молекулярных механизмов патогенеза РМЖ и доброкачественных заболеваний молочных желез.

Как известно, в настоящее время огромное внимание уделяется эпигенетическим аспектам различных патологий. Определение предрасположенности организма женщин к различным гинекологическим заболеваниям по соматотипу набирает все большую популярность. Нужно также учитывать и влияние на женщин экзогенных и эндогенных факторов в современных условиях. Основой конституциональной диагностики является исследование определенного соматического типа, который определяет морфологическую характеристику конституции тела, а также характеризует

различные особенности в состоянии благополучия организма или болезни [70]. Для выявления непосредственного влияния соматотипологических особенностей организма на возможность развития гинекологического заболевания необходимо проводить соматотипирование значительного числа женщин с целью установления преобладающего соматотипа, имеющего протективное значение.

Соматотипологические характеристики у пациенток с ДЗМЖ до настоящего времени не изучены. Исследования, указывающие на возможное влияние соматотипа на предрасположенность к возникновению и прогрессии ДЗМЖ, в доступной литературе отсутствуют.

Следует думать, что существенным в формировании групп риска развития заболеваний молочных желез может стать сопоставление соматотипа и частоты развития исследуемой патологии.

В связи с этим, было предпринято настоящее исследование, целью которого было повышение эффективности прогнозирования развития и прогрессирования доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста, на основе выявленных особенностей соматотипов.

В задачи исследования входило изучение соматотипологической характеристики женщин репродуктивного возраста с ДЗМЖ, изучение факторов риска и прогрессирования ДЗМЖ, установление связи содержания метаболитов эстрогенов в моче с риском развития и прогрессирования ДЗМЖ у пациенток репродуктивного возраста. Отдельное внимание в работе уделено выявлению показателей относительных рисков (ОШ), а также разработке математических моделей развития и прогрессирования ДЗМЖ и внедрению алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста на основании индивидуальной оценочной шкалы определения риска развития и прогрессирования ДЗМЖ.

При изучении соматотипологического состава обследованных

пациенток, выявлено, что доброкачественные заболевания молочных желез чаще выявлялись у женщин со следующими соматотипами: мезомакросомный 33,3%, макросомный 21,1%, микромезосомный 17,8%, микросомный 15,6%, мезосомный 12,2%. Для изучения достоверно значимых факторов развития ДЗМЖ, здоровые женщины были подобраны по сопоставимому составу мезомакросомный 50%, макросомный 26,6%, микромезосомный 6,7%, микросомный 6,7%, мезосомный 10%.

Для изучения факторов риска развития ДЗМЖ, нами был разработан специальный опросник, позволяющий уточнить анамнестические данные, касающиеся наиболее значимых факторов риска.

Менструальную функцию оценивали по различным параметрам: возраст наступления менархе, продолжительность менструального цикла, длительность менструации.

Средний возраст начала менструации у женщин в I группе составил $10,9 \pm 1,5$ лет, во II группе $13,3 \pm 1,7$ года (таблица 2.4). Следовательно, различия в среднем возрасте наступления менархе статистически значимо при $p \leq 0,05$ (в I группе наступление менархе было раньше, чем во II группе).

Регулярность менструального цикла у большинства пациенток в среднем составила 25-30 день. Длительность менструации у большинства пациенток составила 3-5 дней. Обращает на себя внимание, что у 36,7% пациенток в I группе длительность менструации была более 5 дней, тогда как во II группе только у 26,7% женщин. Нарушение менструального цикла было в 2 раза чаще (27,8%) у женщин с ДЗМЖ, тогда как только у 13,3% у здоровых женщин ($p \leq 0,05$).

Мы не получили достоверных отличий по позиции «начало половой жизни после 30 лет». Этот фактор встречался практически в одинаковом проценте случаев в группах - 7,8% и 6,7% соответственно.

У 31,1% женщин в I группе в анамнезе была одна беременность, во II группе у 30% пациенток. Более одной беременности были практически в

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

Интересным представляется факт, что поздние первые роды (после 25 лет) в группе пациенток с ДЗМЖ были у 56%, что в 2 раза чаще, чем у здоровых женщин (23%) ($p \leq 0,05$). При этом, первые роды до 25 лет в I группе были у 44% женщин, тогда как во II группе у 77% пациенток ($p \leq 0,05$).

Важным для развития патологии молочных желез является послеродовая лактация. Обращает на себя внимание тот факт, что во II группе (здоровые женщины) больше года грудью кормили 53,4% пациенток по сравнению с I группой (ДЗМЖ) - 2,2% ($p \leq 0,05$).

Практически половиной пациенток (53,3%) I группы были перенесены хронические воспалительные процессы женских половых органов, тогда как во II группе они имели место только у 20% ($p \leq 0,05$). Дисплазия шейки матки была у 15,5% пациенток в I группе и не встречалась во II группе. Другие невоспалительные заболевания шейки матки были выявлены у 11,1% пациенток в I группе, и только у 3,3% женщин во II группе. В 3 раза чаще у пациенток с ДЗМЖ диагностировалась миома матки ($p \leq 0,05$). Гиперпластические процессы эндометрия наблюдались у 7,8% пациенток в I группе и у 10% женщин во II группе ($p \leq 0,05$). Синдром поликистоза яичников встречался практически в 5 раз чаще в группе женщин с ДЗМЖ

(33,3%), чем в группе пациенток без патологии молочных желез (6,7%) ($p \leq 0,05$).

Интересно, что дисбиоз был обнаружен практически в одинаковом проценте случаев в обеих клинических группах (25% и 26% соответственно). При этом, в структуре перенесенных пациентками ИППП (Таблица 2.13), хламидиоз был диагностирован во II группе у 6,6% пациенток, а в I группе у только у 4,4% женщин. Трихомониаз в группе больных с ДЗМЖ был обнаружен только у 1,1%, тогда как во II группе наблюдалось отсутствие данного заболевания.

Что касается перенесенных оперативных вмешательств, то обращает на себя внимание, что в структуре перенесенных операций в обеих группах практически в одинаковом количестве (14,4% и 16,6% соответственно) проводилась лапароскопия, причем, у 6,6% больных I группы была выполнена тубэктомия и у 7,8% была проведена резекция яичников (таблица 2.14). У пациенток II группы эти операции были выполнены в одинаковом количестве по 6,6% случаев.

При изучении экстрагенитальной патологии нами обнаружено, что у пациенток I группы эндокринопатии встречались у 13% женщин, в то время как во II у 20%, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта в I группе у 16 пациенток (18%), во II – у 8 (26,6%) пациенток. Заболевания мочевыделительной системы встречались в 3,3% случаях в I группе и в 3,3% случаях во II группе. Хронический тонзиллит отмечен у 4 (4,4%) пациенток I группы и у 3 (10%) пациенток II группы, заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены у 9 (10%) женщин в I группе и у 6 (20%) женщин II группы.

Патология щитовидной железы (гипотиреоз) была обнаружена у 66,7% в I группе и 6,6% пациенток во II группе ($p \leq 0,05$). Интересно, что гиперпролактинемия практически в 2 раза чаще имела место у женщин с ДЗМЖ (22,2%) по сравнению со здоровыми (13,3%) пациентками.

Важным представляется нам тот факт, что гипопрогестеронемия встречалась в 5 раз чаще (34,4%) случаев в группе пациенток с ДЗМЖ, чем у здоровых женщин (6,6%) ($p \leq 0,05$). При этом, гиперэстрогенемия в 1,7 раза чаще наблюдалась у пациенток в I группе, чем у женщин во II группе.

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

Включенные в исследование факторы риска были разделены на 6 групп:

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

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

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

В группах исследования за период наблюдения (6 мес.) была отмечена отрицательная динамика в клинических проявлениях (появление болевого синдрома). На момент набора групп болей не было ни у одной пациентки. За 6 месяцев мониторинга у пациенток I группы исследования «слабая боль» появилась у 35,6%, «умеренная» у 16,6%, «сильная» у 5,6%, во II группе исследования «слабая боль» появилась у 13,3% пациенток.

Уровень соотношения метаболитов эстрогенов в моче в диапазоне 2-1,5 нмоль/ммоль увеличился от 6,7% до 21,1%, в диапазоне 1,5-1,0 нмоль/ммоль от 3,3% до 13,3%, в диапазоне менее 1 нмоль/ммоль на 7,8% в I группе, а во II группе диапазон 2-1,5 нмоль/ммоль от 3,3% вырос до 13,3%.

По истечению 6 месяцев, показатели высокого уровня тревоги и депрессии были значительно увеличены, возможно это связано с клиническими проявлениями (болью), где была отмечена похожая в процентном соотношении динамика. Уровень тревоги средней степени с 13,4% до 37,8%, высокой степени с 3,3% до 27,8% в I группе, увеличение уровня тревоги средней степени с 13,3% до 25,5%, высокой степени на 5,6% в II группе, а увеличение уровня депрессии средней степени с 16,7% до 36,7%, высокой степени с 7,8% до 30% в I группе, увеличение уровня

депрессии средней степени с 16,7% до 23,3%, высокой степени на 7,8% во II группе.

Мониторинг изучаемых показателей позволил определить вероятность прогрессии и развития доброкачественных заболеваний молочных желез и разделить обе группы на подгруппы, I группу на пациенток с прогрессией (I а) и без прогрессии (I б) заболевания, а II группу на заболевших (II а) и тех, у которых не было изменений (II б).

Определение значимых факторов риска развития ДЗМЖ, у пациенток обеих групп, было проведено методом отношения шансов в соответствии с соматотипом, что позволило описать, насколько отсутствие или наличие определенного фактора риска влияет на появление и развитие доброкачественных заболеваний молочных желез.

Для микросомного соматотипа 7 факторов риска: начало менархе до 12 лет, прерывание первой беременности, отсутствие послеродовой лактации, гипотиреоз, гиперэстрогемия, невоспалительные болезни шейки матки, воспалительные заболевания матки и придатков.

Для микромезосомного соматотипа 6 факторов риска: начало менархе до 12 лет, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, гипотиреоз, гипопрогестеронемия, СПКЯ.

Для мезосомного соматотипа 4 фактора риска: начало половой жизни в 30 лет и старше, первые роды после 25 лет, отсутствие послеродовой лактации, нерегулярная половая жизнь.

Для мезомакросомного соматотипа 24 фактора риска: начало менархе до 12 лет, более 3 х абортов, начало половой жизни в 30 лет и старше, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, отсутствие послеродовой лактации, гипотиреоз, ожирение, семейной положение, стресс, табакокурение, злоупотребление алкоголем, нерегулярная половая жизнь, сексуальная неудовлетворенность, гиперэстрогемия, гипопрогестеронемия, гиперпролактинемия, миома матки, гиперпластические процессы

эндометрия, воспалительные заболевания матки и придатков, НМЦ, СПКЯ, эндометриоз, отягощенная наследственность по ДЗМЖ.

Для макросомного соматотипа 5 факторов: прерывание первой беременности, гипотиреоз, ожирение, невоспалительные болезни шейки матки, отягощенная наследственность по ДЗМЖ.

Для каждого фактора были рассчитаны числовые значения коэффициента, которые позволили из наиболее значимых факторов риска создать математические модели развития и прогрессирования ДЗМЖ для каждого соматотипа.

Предложенные математические модели развития и прогрессирования ДЗМЖ позволяют определить возможный риск развития и прогрессии, а также начать раннюю диагностику.

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

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

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

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

Пациентки с низкой степенью риска были представлены женщинами со следующими соматотипами: микросомный - 23, микромезосомный - 40, мезосомный – 16, мезомакросомный – 40, макросомный – 16; со средней степенью: микросомный - 8, мезомакросомный – 63, макросомный – 78; с высокой степенью: микросомный - 8, микромезосомный - 8,

мезомакросомный – 134, макросомный – 16.

Группу высокого риска развития и прогрессирования ДЗМЖ представляли женщины с мезомакросомным соматотипом- 80,9 %.

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

Алгоритм дифференцированного подхода к профилактике развития ДЗМЖ:

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

Алгоритм дифференцированного подхода к профилактике прогрессирования ДЗМЖ:

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

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

У пациенток группы среднего риска до начала лечения жалобы на болезненность в области молочных желез предъявляли 102 исследуемых: слабая болезненность 26,3%, умеренная болезненность 36,8% и сильная болезненность 5,3%, через 6 месяцев наблюдения, у больных данной группы на фоне использования оригинального метода лечения, включающего в себя коррекцию соматотипа, психологического фона, и лекарственной терапии (индолкарбинол) было отмечено стремительное купирование болевого синдрома, достигающее к концу лечения полного купирования сильных и

умеренных болей (100%), слабых болей в 5 раз. Ультразвуковая картина была представлена следующим образом: дуктэктазия выявленная у 47,4% пациенток сократилась до 5,3%; новообразования 1,0-1,5 см выявленные у 63,2% пациенток сократились до 15,8%; новообразования 0,5-1,0 см выявленные у 36,8% пациенток сократились до 26,3%, повышение эхо-плотности выявленное у 68,4% пациенток сократилось до 15,8%. До момента начала лечения, 78,9% пациенток испытывали чувство тревоги и 73,7% депрессии, через 6 месяцев лечения уровень тревоги испытывали 36,8% пациенток, уровень депрессии 31,6% пациенток. Уровень метаболитов эстрогенов в моче до начала лечения был представлен следующим образом: 31,6% имели нормальные показатели соотношения метаболитов эстрогенов в моче (более 2); 42,1% имели показатель 1,5-2; 15,8% с показателем 1,0-1,5; 10,5% с показателем менее 1. Подводя итог 6 месячной терапии, 84,2% имели нормальные показатели соотношения метаболитов эстрогенов в моче (более 2); 15,8% имели показатель 1,5-2; пациенток с показателями 1,0-1,5 и менее 1 не было.

У пациенток группы высокого риска до начала лечения жалобы на болезненность в области молочных желез предъявляли 135 женщин: слабая болезненность - 19,0%, умеренная болезненность - 52,4%, сильная болезненность - 9,4%. Через 6 месяцев наблюдения, у больных данной группы на фоне использования оригинального метода лечения, включающего в себя коррекцию соматотипа, психологического фона, и лекарственную терапию (индинол-форто), было отмечено стремительное купирование болевого синдрома, достигающее к концу лечения полного купирования сильных и умеренных болей (100%), слабых болей в 2 раза, а отсутствие болей увеличилось почти в 5 раз (с 19,0% до 90,5%). Ультразвуковая картина была представлена следующим образом: дуктэктазия выявленная у 57,4% пациенток сократилась до 9,5% , новообразования 1,0-1,5 см выявленные у 76,2% пациенток сократились до 14,3%, новообразования размерами 0,5-1,0

см выявленные у 23,8% пациенток увеличились до 38,1%. Повышение эхоплотности выявленное у 80,9% пациенток сократилось до 19,0%. Большинство пациенток испытывали чувство тревоги (85,7%) и депрессии (90,5%), но по истечении 6 месяцев лечения уровень тревоги испытывали 42,6% пациенток, уровень депрессии 47,6% пациенток. Уровень метаболитов эстрогенов в моче у пациенток группы высокого риска до начала лечения был представлен следующим образом: 42,9% имели показатель 1,5-2; 33,4% показатель 1,0-1,5 и 23,8% с показателем менее 1. Подводя итог 6 месячной терапии, 57,1% пациенток имели нормальные показатели соотношения метаболитов эстрогенов в моче (более 2); 28,6% имели показатель 1,5-2; 9,5% с показателем 1,0-1,5 и 4,8% с показателем менее 1.

Таким образом, в IIIa группе прогресс заболевания отмечен у 27 пациенток (7,9%), в то время как в Ia группе был у 208 пациенток (57,8%); в IVa группе заболевание развилось у 4 пациенток (3,6%), в то время как во IIa группе у 22 пациенток (18,3%).

Как результат внедрения алгоритмов дифференцированного подхода: прогрессия снизилась в 7 раз, а развитие ДЗМЖ в 5,1 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненной работы установлено, что наиболее значимые факторы риска развития ДЗМЖ у пациенток I группы: гипотиреоз - 66,7 %; менархе до 12 лет - 63,3%; продолжительность лактации менее 1 года - 54,4%; воспалительные заболевания матки и придатков - 53,3%; первые роды после 25 лет - 52,2%; прерывание первой беременности - 52,2%. У пациенток II группы: стресс - 40%; сексуальная неудовлетворенность - 40%; ожирение - 33,3%; отягощенная наследственность по ДЗМЖ — 30%, менархе до 12 лет - 30%.

Основную подгруппу в I и II группе составляют пациентки мезомакросомного 33,3% (n=120) и 50% (n=60), а также макросомного 21,1% (n=76) и 26,6 % (n=32) соматотипов.

Результаты ультразвукового исследования, определения уровня соотношения метаболитов эстрогенов в моче, уровня тревоги и депрессии через 6 месяцев наблюдения определили распределение I группы (n=360) на две подгруппы: Ia - с прогрессированием заболевания - 208 пациенток (57,8%) и Ib - без прогрессирования заболевания - 152 пациентки (42,2%), в то время как во II группе (n=120) патология молочных желез развивалась у 22 пациенток (18,3%). Установлено, что у пациенток с прогрессированием заболевания (Ia) преобладали женщины с мезомакросомным и макросомным соматотипами (соответственно в 64,1 % и 35,9% случаев). В II группе (здоровых женщин) заболели женщины с мезомакросомным соматотипом (8,8%).

Для определения достоверно значимых факторов риска развития патологии молочных желез было проведено определение отношения шансов развития и прогрессирования ДЗМЖ у пациенток обеих групп наблюдения в соответствие с соматотипом:

- для микросомного соматотипа - 7 факторов риска: начало менархе до 12 лет, прерывание первой беременности, отсутствие послеродовой

лактации, гипотиреоз, гиперэстрогенемия, невоспалительные болезни шейки матки, воспалительные заболевания матки и придатков;

- для микромезосомного соматотипа - 6 факторов риска: начало менархе до 12 лет, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, гипотиреоз, гипопрогестеронемия, СПКЯ;
- для мезосомного соматотипа - 4 фактора риска: начало половой жизни в 30 лет и старше, первые роды после 25 лет, отсутствие послеродовой лактации, нерегулярная половая жизнь;
- для мезомакросомного соматотипа - 24 фактора риска: начало менархе до 12 лет, более 3 х аборт, начало половой жизни в 30 лет и старше, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, отсутствие послеродовой лактации, гипотиреоз, ожирение, семейной положение, стресс, табакокурение, злоупотребление алкоголя, нерегулярная половая жизнь, сексуальная неудовлетворенность, гиперэстрогенемия, гипопрогестеронемия, гиперпролактинемия, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, воспалительные заболевания матки и придатков, НМЦ, СПКЯ, эндометриоз, отягощенная наследственность по ДЗМЖ;
- для макросомного соматотипа - 5 факторов: прерывание первой беременности, гипотиреоз, ожирение, невоспалительные болезни шейки матки, отягощенная наследственность по ДЗМЖ;

Для каждого фактора были рассчитаны числовые значения коэффициента, которые позволили из наиболее значимых факторов риска создать математические модели развития и прогрессирования ДЗМЖ для каждого соматотипа.

Для определения вероятности появления или прогрессирования роста доброкачественных новообразования МЖ, нами была разработана индивидуальная оценочная шкала, в которую входили следующие показатели:

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

В зависимости от степени риска развития и прогрессирования патологического процесса у пациенток с ДЗМЖ, которую рассчитывали по индивидуальной оценочной шкале (низкий, средний и высокий), определяли тактику ведения пациенток. Структура распределения тяжести патологического процесса представлена следующим образом: от 0 до 4 баллов - низкая степень, от 5 до 8 баллов - средняя степень, свыше 9 баллов - высокая степень.

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

Алгоритм дифференцированного подхода к профилактике развития ДЗМЖ:

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

Алгоритм дифференцированного подхода к профилактике прогрессирования ДЗМЖ:

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

месяцев; коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в 2 месяца; выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 6 мес;

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

Результаты ультразвукового исследования, определения уровня соотношения метаболитов эстрогенов в моче, уровня тревоги и депрессии через 6 месяцев наблюдения определили распределение III группы (n=340) на две подгруппы: IIIa - с прогрессированием заболевания - 27 пациенток (7,9%) и Ib - без прогрессирования заболевания - 313 пациентки (92,1%), в то время как в V группе (n=110) патология молочных желез развивалась у 4 пациенток (3,6%).

ВЫВОДЫ

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

2. Факторы риска развития и прогрессирования ДЗМЖ у женщин с разными соматотипами отличались по частоте и характеру. Наибольшая частота (24 фактора) отмечена у женщин с мезомакросомным соматотипом и

самые значимые среди них - менархе до 12 лет, более 3-х аборт, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, гипотиреоз, миома матки, наименьшая для мезосомного соматотипа - 4 фактора: начало половой жизни в 30 лет и старше, первые роды после 25 лет, отсутствие послеродовой лактации, нерегулярная половая жизнь. Для микромезосомного соматотипа характерны 6 факторов риска: начало менархе до 12 лет, первые роды после 25 лет, прерывание первой беременности, гипотиреоз, гипопрогестеронемия, СПКЯ. Для микросомного соматотипа - 7 факторов риска, из них высоко значимы - начало менархе до 12 лет, прерывание первой беременности, отсутствие послеродовой лактации, гипотиреоз, воспалительные заболевания матки и придатков. Для макросомного соматотипа из 5 факторов, высокий риск имели: гипотиреоз, ожирение, отягощенная наследственность по ДЗМЖ.

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

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

5. Рассчитаны показатели относительных рисков и разработаны математические модели для каждого соматотипа женщин репродуктивного возраста, позволившие создать индивидуальную оценочную шкалу развития

и прогрессии ДЗМЖ в зависимости от степени риска: 0-4 балла – низкая, 5-8 баллов – средняя, свыше 9 баллов – высокая.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

капсуле 2 раза в день 6 месяцев; мастодинон по 1 таблетке 2 раза в день 3 месяца; коррекция управляемых факторов риска (консультация гинеколога, эндокринолога, психотерапевта 1 раз в месяц; выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 3 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева, Е.Н. Пролактин и молочные железы: норма и патология / Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. // Гинекология.- 2012.- Т.14. - № 1 – С. 12-16.
2. Аракелов, С.Э. Генетические и иммунологические детерминанты доброкачественных дисплазий молочных желез / Аракелов С.Э., Катц И.П., Павлова Е.А. и др. / Мать и Дитя в Кузбассе.- 2012.- Спецвыпуск № 1.- С. 87-89.
2. Ашрафян, Л.А., Овчинникова О.А. Роль метаболического синдрома в патогенезе рака молочной железы и возможности его коррекции. Врач аспирант. 2012; 11:24-28.
4. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и др. Роль метаболитов эстрогенов в патогенезе рака молочной железы, эндометрия и яичников. Вестник РНЦР. 2013; 13(1):12-16.
5. Баранов И.И. Возможности применения растительного препарата на основе экстракта *Vitexagnuscastus* при патологии молочных желез: истинные факты и новые сведения / Баранов И.И. // Акушерство и гинекология.- 2012.- № 17.- С. 889-892.
6. Белоцерковцева, Л.Д. Цифровые технологии в диагностике и мониторинге заболеваний молочных желез / Белоцерковцева Л.Д., Климова Н.В., Дарвин В.В. и др. // Вестник СурГУ. Медицина.- 2013.- № 4 (18).- С. 4-11.
7. 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.
8. Высоцкая И.В., Летягин 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.

9. Волков, А.Е. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / Волков А.Е. – Ростов-на-Дону.: Феникс.- 2013.- 477 с.
10. 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.
11. 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.
12. Гарифуллова, Ю.В. Лучевые методы диагностики доброкачественных заболеваний молочных желёз / Ю.В. Гарифуллова // Практическая медицина. – 2017. – № 7(108). – С. 51 – 56.
13. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш. Доброкачественные опухоли молочных желез . Руководство для врачей. Казань: Медлитература, 2014. 216 с.
14. 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.
15. Давыдова М.И., Летягина В.П. Клиническая маммология (практическое руководство). М.: АБВ-пресс, 2014. 154 с.
16. Дубинина, И.Г. Оптимизация алгоритма диагностики доброкачественных узловых новообразований молочных желез /Дубинина И.Г., Четвериков С.Г., Заволока О.В. и др. // Хірургія України.- 2013.- № 4.- С. 88-91.
17. Дуплий, Н.А. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем организма больных диффузной и узловой формами мастопатии в зависимости от фазы менструального цикла / Дуплий Н.А., Яновой В.В., Доровских В.А. и др. // Сибирский медицинский журнал.- 2012.- № 3.- С. 50-52.
18. Жирнова А. С. Гистоархитектоника и морфофункциональные

особенности клеточного микроокружения в тканях молочной железы у женщин репродуктивного возраста / А.С. Жирнова, Н.Н. Шевлюк, П.П. Курлаев // Современные проблемы науки и образования. 2015. №5. С.1023–1025.

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

20. Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В. и др. Индолкарбинол (Индинол Форто)- метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. Акушерство и гинекология. 2013; 7:56-62.

21. Киселев В.И., Ашрафян Л.А. РМЖ: практический курс включения генов. Status Praesens. 2014; 4(21):35-42.

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

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

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

25. Койносов, П.Г. Возрастные и конституционные особенности организма женщин Среднего Приобья / Койносов П.Г., Орлов С.А., Иванова Т.А., Койносов А.П. // Медицинская наука и образование Урала.- 2012.- Т. 13.- № 1.- С. 56-59.

26. Койносов, П.Г. Роль конституции в оценке здоровья человека / Койносов П.Г., Щедрина А.Г., Койносов А.П., Орлов С.А. // Медицинская наука и образование Урала.- 2014.- Т. 15.- № 2.- С. 146-150.

27. Кравченко, Е.Н. Состояние молочных желез при гинекологических заболеваниях (обзор литературы) /Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А. // Мать и дитя в Кузбассе.- 2014.- № 2 (57).- С. 19-23.

28. Кузьмицкая, Е.В. Особенности соматотипов при персистирующей папилломовирусной инфекции в раннем репродуктивном возрасте /Кузьмицкая Е.В., Михельсон А.Ф., Чеботарева Ю.Ю. // Кубанский научный медицинский вестник – 2012.- № 2.- С. 125-129.
29. Кузьмицкая, Е.В. Особенности соматотипов инфицированных вирусом папилломы человека женщин с положительным результатом иммуноцитохимического определения экспресс онкомаркера 316INK4σ / Кузьмицкая Е.В., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Сазонова В.А. // Профилактическая и клиническая медицина.- 2014.- № 1 (50).- С. 121-125.
30. Литвинова, Т.А. Влияние конституционного соматотипа у женщин на сроки полового созревания / Литвинова Т.А., Залавина С.В., Машак А.Н. и др. // Медицина и образование в Сибири.- 2014.- № 4.- С. 68.
31. Лосев А.Г. О взаимосвязи некоторых признаков МРТ-диагностики заболеваний молочных желез /Лосев А.Г., Мазепа Е.А., Сулейманов Х.М. // Вестник Волгоградского государственного университета.- Серия 1.- Математика. Физика.- 2015.- № 4 (29).- С. 36-46.
32. Лукавенко, И.М. Клиническое значение экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и маммоглобина при предопухолевой патологии молочных желез в практике хирурга-маммолога / Лукавенко И.М., Андрющенко В.В., Кононенко Н.Г., Языков О.В. // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.- 2013.- Т. 1.- № 1 (5сс).- С. 100-105.
33. Любченко Л.Н., Батенева Е.И. Медика генетическое консультирование и ДНК диагностика наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. М.: ИГРОНЦ, 2014. 64 с.
34. 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.

35. Маммология: национальное руководство / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. -2-е изд. перераб. и доп. – М.,: ГОТАР-Медиа, 2016. - 496с.
36. Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение прожестожеля при диффузных формах мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012;(1):57-60.
37. Митина Л.А., Казакевич И.И., Фисенко Е.П., Заболотская Н.В. Лучевая диагностика патологии молочных желез с использованием системы BI-RADS // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – No 3. – С. 17-19.
38. Митьков В.В., Чубарова К.А., Заболотская Н.В., Митькова М.Д. Возможности эластографии сдвиговой волной в дифференциальной диагностике очаговой формы злокачественных и доброкачественных опухолей молочных желез // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – No 6. – С.27-37.
39. Михельсон, А.Ф. Особенности соматипов при персистирующей папилловирусной инфекции в раннем репродуктивном периоде / Михельсон А.Ф., Чеботарева Ю.Ю., Кузьмицкая Е.В. // Кубанский научный медицинский вестник.- 2012.- № 2 (131).- С. 125-129.
40. Нишанова Ю. Х., Хайдарова Г. Б. Современные возможности диагностики фиброзно- кистозной мастопатии молочной железы // Молодой ученый. — 2015. — No4. — С. 100- 104
41. Павлова, И.П. Морфофункциональные особенности девушек в зависимости от эволютивной конституции / Павлова И.П., Филатова О.В. // Известия Алтайского государственного университета.- 2014.- Т. 1.- № 3 (83).- С. 66-69.
42. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением репродуктивных технологий).
43. Протасова А.Э., Андреева Е.Н., Рожкова Н.А. Акушерство и гинекология.-2018.- №11.-С.137-144.

44. Радзинский, В.Е. Медицина молочной железы и гинекологические заболевания. М.: Status Praesens; 2017. 335с.
45. 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.
46. Серов В.Н., Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 370с.
47. Солодко В.А., Рожкова Н.И. Диффузные доброкачественные заболевания молочных желез. Диагностика и лечение. М.: Спец. изд-во мед. кн., 2012. 117с.
48. 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.
49. 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.
50. Сутурина, Л.В. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании растительного препарата мастодион / Сутурина Л.В., Попова Л.Н. // Акушерство и гинекология.- 2012.- № 8 (1).- С. 56-59.
51. Сухарева Е.А., Егорова А.Г., Сомов А.Н. Характеристика онкоэпидемиологических факторов риска заболеваний молочных желёз // Медицинский альманах. 2017. No 6. С. 94-98.
52. Тлеугабилова Г.А., Кожахметов Б.Ш., Абдулаханова Р.Р., Калиева Ж.Ж. Онкология и радиология Казахстана. 2012; (2-3):30-32
53. Трубникова, Л.И. Комплексное обследование и лечение женщин с

заболеваниями молочных желез и половых органов / Трубникова Л.И., Тихонова Н.Ю., Савинова Н.А. // Ульяновский медико-биологический журнал.- 2013.- № 3.- С. 65-75.

54. Трубникова, Л.И. Эффективность комплексного обследования женщин с болезнями молочных желез и половых органов / Трубникова Л.И., Тихонова Н.Ю., Савинова Н.А.//Гинекология. Эндокринология.- 2014.- № 1 (89).- С. 38-46.

55. 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.

56. Федоров Н.М., Нохрин Д.Д.. Нохрин Д.А. // Роль ультразвукового исследования в распознавании рака молочной железы //Тюменский медицинский журнал, 2012, No 4.

57. Фефелова, Ю.А. Межсистемные и внутрисистемные связи между различными параметрами в структуре общей конституции девушек 16-20 лет / Фефелова Ю.А., Фефелова В.В., Казакова Т.В., Сергеева Е.Ю. // Сибирское медицинское обозрение.- 2012.- № 6.- С. 35-38.

58. Хамошина, М.Б. Молочная железа и пубертат: взгляд гинеколога / Хамошина М.Б., Рудиева О.Д., Лебедева М.Г. и др. // Вестник РУДН.- Серия: Медицина.- 2012.- № 6.- С. 198-204.

59. 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.

60. Чаплыгина, Е.В. Конституциональные особенности объема щитовидной железы у представителей различных соматических типов / Чаплыгина Е.В., Неласов Н.Ю., Каплунова О.А. и др. // Валеология.- 2011.- № 2.- С. 21-25.

61. Чаплыгина, Е.В. Интегральная биомедицинская антропология: учебно-методическое пособие / Чаплыгина Е.В., Каплунова О.В., Аксенова О.А. и др.

// Ростов-на-Дону.- 2011. - 55 с.

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

63. Шайкина А.С. Иммуногистологический анализ рецепторов эстрогена и прогестерона, Ki-67 в молочной железе в норме, при раке и доброкачественных опухолях / Шайкина А.С., Рыжавский Б.Я., Беков С.В. // Дальневосточный медицинский журнал.- 2012.- № 1.- С. 34-37.

64. Эффективность комплексного лечения больных с доброкачественными дисплазиями молочных желез и миомой матки / С. Э. Аракелов [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – Т. 1, No 1. – С. 90–93.

65. Abba, M. C. et al. A molecular portrait of high-grade ductal carcinoma in situ. *Cancer Res.* 2015; 75, 3980–3990.

66. Alizadeh, A. A. et al. Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity. *Nature Med.* 2015; 21, 846–853.

67. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2012; p. 2 (Table 1).

68. 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.

69. Ang DC, Warrick AL, Shilling A, Beadling C, Corless CL, Troxell ML: Frequent phosphatidylinositol-3-kinase mutations in proliferative breast lesions. *Mod Pathol* 2014, 27:740-750.

70. Aryee, M. J. et al. Minfi: a flexible and comprehensive Bioconductor package for the analysis of Infinium DNA methylation microarrays. *Bioinformatics* 30, 2014; 1363–1369.

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

72. Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C, Brown KK, Carter SL, Frederick AM, et al: Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer

subtypes. *Nature* 2012, 486:405-409.

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

74. Berkey CS, Rosner B, Willet WC et al. Prenatal factors and infant feeding in relation to risk of benign breast disease in young women. *Breast Cancer Res Treat*. – 2015; 154(3):573-82.

75. Berkey CS, Rosner B, Tamini RM et al. Body size from birth through adolescence in relation to risk of benign disease in young women. *Breast Cancer Res Treat*. – 2017; 162(1):139-149.

76. 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.

77. Castillo-Huerta E, Garibay-Valencia M, Mirabent-Gonzalez F. Clinical comparison of alpha dihydroergocriptina against cabergolini in the treatment of the fibrocystic mastopathy. *Ginecol Obstet Mex*. – 2013; 81(7):370-6.

78. 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.

79. Chen S.Q., Liu J.E., Zhang Z.X., Li Z. Self-acceptance and associated factors among Chinese women with breast cancer. *J. Clin. Nurs*. 2017; 10: 1111–1119.

80. Cote M.L., Ruterbusch J.J., Alosch B. et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5 (Suppl.12):1375-1380.

81. Degnim AC, Dupont WD, Radisky DS et al. Extent of atypical hyperplasia stratifies breast cancer risk in 2 independent cohorts of women. *Cancer*. – 2016;122(19):2971-8.

82. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and metaanalysis *Breast Cancer*

Treat. – 2015; 149(3):569-75.

83. Dulak AM, Stojanov P, Peng S, Lawrence MS, Fox C, Stewart C, et al: Exome and whole-genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity. *Nat Genet* 2013, 45:478-486.

84. Flatley E, Ang D, Warrick A, Beadling C, Corless CL, Troxell ML: PIK3CA-AKT pathway mutations in micropapillary breast carcinoma. *Hum Pathol* 2013, 44:1320-1327.

85. Fournier A, Mesrine S, Gelot A et al. Use of Bisphosphonates and Risk of Breast Cancer in a French Cohort of Postmenopausal Women. *Clin Oncol.* 2017 Oct 1;35(28):3230-3239.

86. Gall T.L., Bilodeau C. «Why me?» – women’s use of spiritual causal attributions in making sense of breast cancer. *Psychol. Health.* 2017; 32: 709–727.

87. Gerlinger, M. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N. Engl. J. Med.* 366, 2012; 883–892.

88. Geum-A Lee et al, Roles of Dietary Phyloestrogens on the Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition in Diverse Cancer Metastasis; *Toxins*, 2016; 8,162.

89. Gram IT, Park SY, Kolonel LN et al.Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *Am J Epidemiol.* 2015 Dec 1;182(11):917-25.

90. Hair, B. Y. et al. Body mass index associated with genome-wide methylation in breast tissue. *Breast Cancer Res. Treat* 151, 2015; 453–463.

91. Houseman, E. A., Kelsey, K. T., Wiencke, J. K. & Marsit, C. J. Cell-composition effects in the analysis of DNA methylation array data: a mathematical perspective. 2015; *BMC Bioinformatics* 16, 95.

92. Janiszewska, M. et al. In situ single-cell analysis identifies heterogeneity for PIK3CA mutation and HER2 amplification in HER2-positive breast cancer. *Nature Genet.* 47, 2015; 1212–1219.

93. Jiao, Y., Widschwendter, M. & Teschendorff, A. E. A systems-level integrative framework for genome-wide DNA methylation and gene expression data identifies differential gene expression modules under epigenetic control. *Bioinformatics* 30, 2014; 2360–2366.
94. Johnson, K. C. et al. DNA methylation in ductal carcinoma in situ related with future development of invasive breast cancer. *Clin. Epigenet.* 2015; 7, 75.
95. Katsurano, M. et al. Early-stage formation of an epigenetic field defect in a mouse colitis model, and non-essential roles of T- and B-cells in DNA methylation induction. *Oncogene* 31, 2012; 342–351.
96. Kibil W1, Hodorowicz-Zaniewska D, Kulig J. Mammotome biopsy under ultrasound control in the diagnostics and treatment of nodular breast lesions — own experience // *Pol Przegl Chir.* - 2012 May; 84(5). - P. 242–6.
97. Koboldt, D. C. et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490, 2012; 61–70.
98. Kong Q., Mondschein S., Pereira A. Effectiveness of breast cancer screening policies in countries with medium-low incidence rates. *Europe PNC Revista de Saude Publica.* 2018; 52: 7–11.
99. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017 Jun 20; 317(23):2402–2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
100. Kjartansdottir OJ, Sigurdardottir LG, Olafsdottir EJ et al. Estrogen-progestin use and breast cancer characteristics in lean and overweight postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jun; 163(2):363–373.
101. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al. Body Fatness and Cancer-Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016; 375(8):794–798.
102. Limite, G. Lobular intraepithelial neoplasia arising within breast / Limite G., Esposito E., Sollazzo V. et al. // *BMC Res. Notes.* - 2013. - N 6. - P. 267.
103. Lobular intraepithelial neoplasia arising within breast fibroadenoma / G. Limite [et al.] // *BMC Res. Notes.* - 2013. - No 6. - P. 267.

104. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Service Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jan. Report No.: 14-05201-EF-3.
105. Mermer G., Nazli A., Ceber E., Mermer G. Social perceptions of breast cancer by women still undergoing or having completed therapy: a qualitative study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016. Vol. 17 (2). P. 503-510.
106. Moise, M. Immunohistochemical profile of the estrogen and progesterone receptors in mammary benign lesions / Moise M., Raducan S., Boscu A. et al. // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*- 2012.- V. 116.- N 3.- P. 875-882.
107. Nazor, K. L. et al. Recurrent variations in DNA methylation in human pluripotent stem cells and their differentiated derivatives. *Cell Stem Cell* 10, 2012; 620–634.
108. Pizot C, Boniol M, Mullie P et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies *Eur J Cancer.* 2016 Jan;52:138-54.
109. Ramirez K, Acevedo F, Herrera ME et al. Physical activity and breast cancer. *Rev Med Chil.* 2017 Jan;145(1):75-84.
110. Román M, Graff-Iversen S, Weiderpass E et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Breast Cancer Prognostic Characteristics: A Linkage between Nationwide Registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Nov;25(11):1464-1473.
111. Samali, E. The hormonal profile of benign breast disease / Samali E., Trichopoulos D., Lagiou A. et al. // *Br. J. Cancer.*- 2013.- V. 108.- N 1.- P. 199-204.
112. Sangma, M.B. A clinico-pathological study on benign breast disease / Sangama M.B., Panda K., Dasiah S. // *J. Clin. Diagn. Res.*- 2013.- V. 7.- N 3.- P. 503-506.

113. Sara S.O Iltra et al., Acceleration in the DNA methylation age in breast cancer tumours from very young women, *Scientific Reports*, 2019; 9:14991.
114. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7- 30.
115. Ströbele L., Kantelhardt E.J., Traoré Millogo T.F.D., Sarigda M., Wacker J., Grosse Frie K. Prevalence of breast-related symptoms, health care seeking behaviour and diagnostic needs among women in Burkina Faso. *BMC Public Health*. 2018; 18: 447–452.
116. The ACOG Practice Bulletin No. 164 Summary: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders (2016) *Obstetrics and gynecology*:127 (6), pp 1181-1183.
117. Teschendorff, A. E. & Widschwendter, M. Differential variability improves the identification of cancer risk markers in DNA methylation studies profiling precursor cancer lesions. *Bioinformatics* 28, 2012; 1487–1494.
118. Teschendorff, A. E. et al. Correlation of smoking-associated DNA methylation changes in buccal cells with DNA methylation changes in epithelial cancer. *JAMA Oncol*. 1, 2015; 476–485.
119. Zavoloka, A.V. Benign breast tumors diagnostic recent advances / Zavoloka A.V. // *J. Health. Sci.*- 2013.- V. 3.- N 10.- P. 665-74.
120. Visscher D.W., Nassar A., Degnim A.C. Sclerosing adenosis and risk breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 144:205-212.
121. Von Karsa L. Development and implementation of guidelines for quality assurance in breast cancer screening: The European experience / Von Karsa, Arrosi S. // *Salud. Publica Mex.*- 2013.- V. 55.- N 3.- P. 318-328.
122. Wang K, Li F, Chen L, Lai YM, Zhang X, Li HY. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget*. 2017 Aug 11;8(46):81109-81124.
123. White AJ, DeRoo LA, Weinberg CR, Sandler DP. Lifetime Alcohol Intake,

Binge Drinking Behaviors, and Breast Cancer Risk. *Am J Epidemiol.* 2017 Sep 1;186(5):541-549.

124. Ziller, M. J. et al. Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. *Nature* 500, 2013; 477–481.