

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

КЛЮКИНА ЛИДИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ  
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Соснова Елена Алексеевна  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук,  
Давыдов Михаил Михайлович

Москва - 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

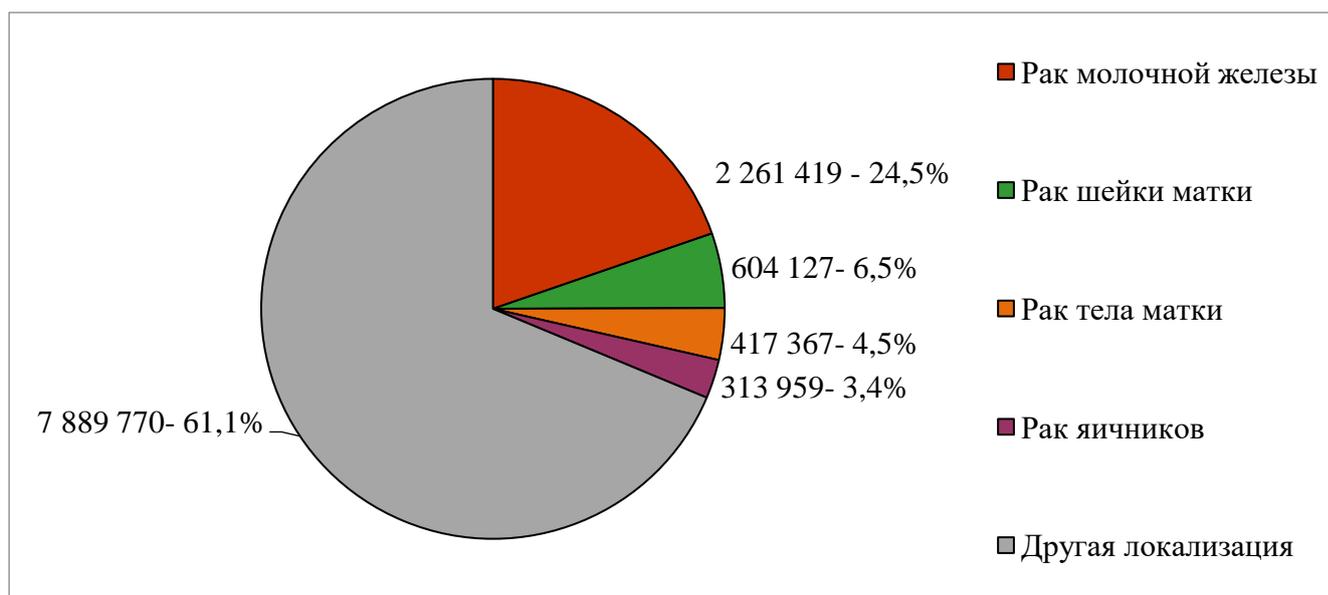
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ГОРМОНАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	13
1.1. Эпидемиологические аспекты онкологических заболеваний женских репродуктивных органов.....	13
1.2. Современные представления о роли комбинированных оральных контрацептивов в онкогенезе женских репродуктивных органов.....	15
1.3. Современные представления о роли препаратов менопаузальной гормональной терапии в онкогенезе женских репродуктивных органов.....	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	26
2.1. Дизайн и конечные точки исследования.....	27
2.2. Клиническая характеристика пациенток.....	29
2.2.1. Клиническая характеристика пациенток с диагнозом рак шейки матки.....	30
2.2.2. Клиническая характеристика пациенток с диагнозом рак тела матки.....	33
2.2.3. Клиническая характеристика пациенток с диагнозом рак яичников.....	36
2.2.4. Клиническая характеристика пациенток с диагнозом рак молочной железы.....	39
2.3. Методы обследования.....	41
2.4. Статистическая обработка данных.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	44
3.1. Особенности развития онкологических заболеваний женской репродуктивной системы у пациенток, принимавших комбинированные оральные контрацептивы .....	44
3.1.1. Особенности развития рака шейки матки у пациенток, принимавших комбинированные оральные контрацептивы .....	44
3.2. Особенности развития онкологических заболеваний женской репродуктивной системы у пациенток, принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии .....	48

3.2.1. Особенности развития рака тела матки у пациенток, принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии .....	48
3.2.2. Особенности развития рака яичников у пациенток, принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии .....	51
3.2.3. Особенности развития рака молочной железы у пациенток, принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии .....	54
3.3. Стратификация риска развития онкологических заболеваний женской репродуктивной системы у пациенток, принимавших комбинированные оральные контрацептивы.....	58
3.3.1. Стратификация риска развития рака шейки матки у пациенток, принимавших комбинированные оральные контрацептивы.....	58
3.4. Стратификация риска развития онкологических заболеваний женской репродуктивной системы у пациенток, принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии.....	62
3.4.1. Стратификация риска развития рака тела матки у пациенток, принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии.....	62
3.4.2. Стратификация риска развития рака яичников у пациенток, принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии.....	66
3.4.3. Стратификация риска развития рака молочной железы у пациенток, принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии.....	69
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	73
ВЫВОДЫ .....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Первостепенное значение ранней диагностики и профилактики онкологических заболеваний женской репродуктивной системы продолжает оставаться приоритетным направлением медицинской науки и практики ведущих стран мира. Учитывая, что рак – заболевание мультифакторное, изучение всевозможных факторов риска и формирование групп риска развития злокачественных новообразований женской репродуктивной системы среди женщин всех возрастных групп, позволит обеспечить своевременную первичную профилактику, а также выявить онкологические заболевания уже на ранней стадии. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) в 2020 г. в мире зарегистрировано 2 261 419 новых случаев рака молочной железы (РМЖ), 604 127 новых случаев рака шейки матки (РШМ), 417 367 – рака тела матки (РТМ), а также 313 959 – рака яичников (РЯ) [Рисунок 1].



**Рисунок 1 - Расчетное количество новых случаев рака среди женщин во всем мире за 2020 год**

К настоящему времени, исходя из анализа многочисленных исследований, установлено, что онкологический аспект заболеваний женской репродуктивной системы необходимо рассматривать в неразрывной связи с эндокринной составляющей. Согласно современным представлениям, метаболиты эстрогенов обладают разной способностью к активации пролиферативных процессов в тканях, а нарушение баланса метаболитов эстрогенов является основополагающим фактором, который стимулирует клетки эстрогензависимых тканей к патологическому росту [1].

Среди многообразия факторов, которые приводят к нарушению гормонального гомеостаза, а следовательно, выступают триггерами канцерогенеза выделяют: метаболические нарушения, раннее менархе, поздняя менопауза, бесплодие, гиперлипидемия, сахарный диабет, склерокистозные яичники, гипертоническая болезнь, а также прием тамоксифена. Немаловажную роль в канцерогенезе играют мутации генов BRCA1 и BRCA2, предопределяющие наследственную предрасположенность к развитию РМЖ, РЯ, РТМ, а также синдром Линча с мутациями в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Синдром Линча выявляется в 40–60% случаев рака эндометрия и наследственного неполипозного колоректального рака, а также в 9–12% РЯ.

Не стоит забывать про такие онкологические факторы риска как хронические воспалительные заболевания в органе-мишени, эстрогенпродуцирующие опухоли яичников, инфекционные факторы и определенные социальные тенденции, например, планирование беременностей и родов в позднем репродуктивном возрасте, увеличение интергенетических интервалов между рождением детей и отказ от лактации.

С другой стороны, в современных условиях прослеживается тенденция к широкому внедрению в клиническую практику назначения препаратов половых стероидов различных фармакологических групп женщинам разных возрастных периодов. При этом вне зависимости от возраста женщины, в ситуациях, когда предстоит назначение гормональных препаратов на длительный период времени возникает вопрос о возможных рисках, в особенности рисков онкологических.

Проблема особенно актуальна для нашей страны, так как, в клинической практике отсутствуют надежные алгоритмы принятия решений, касающиеся особенностей назначения гормональных препаратов и тактики ведения женщин, которые принимают гормональные препараты различных фармакологических групп, с учетом возможных факторов риска развития онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы. Также отсутствуют системные исследования о возможной роли гормональных препаратов в качестве самостоятельных триггеров или кофакторов развития онкологических заболеваний органов репродуктивной системы. Таким образом, оценка онкологических рисков при назначении препаратов половых стероидов представляет собой одну из самых сложных и противоречивых проблем. Это в свою очередь определяет вектор проведения исследований в данном направлении.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на то, что проблема гормонального канцерогенеза органов женской репродуктивной системы давно подвергается пристальному вниманию, исследования, посвященные изучению ассоциации приема гормональных препаратов, а именно комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и препараты менопаузальной гормональной терапии (МГТ), и рисков развития РШМ, РТМ, РЯ и РМЖ, на сегодняшний день немногочисленны и отличаются не системностью [2; 3; 4]. В современной литературе встречаются лишь единичные работы относительно ассоциации приема КОК, МГТ и риска развития РШМ, РТМ, РЯ и РМЖ [5; 6; 7].

На сегодняшний день отсутствуют системные исследования о влиянии приема препаратов КОК и МГТ на популяционные факторы риска формирования онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы. Научный интерес представляет изучение корреляции приема препаратов КОК и МГТ и рисков формирования рака органов женской репродуктивной системы в зависимости от индивидуальных факторов риска, морфологической картиной рака и длительности приема гормональных препаратов. Создание единого алгоритма обследования женщин, перед назначением КОК и МГТ, позволит выделить группы

риска по развитию онкопатологии женских репродуктивных органов, спланировать тактику динамического обследования в течение гормональной терапии и определить оптимальную длительность приема гормональных препаратов с целью снижения рисков развития рака женских репродуктивных органов.

### **Цель исследования**

Изучить частоту и особенности формирования онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы у пациенток, принимавших гормональные препараты половых стероидов, а именно КОК и МГТ.

### **Задачи исследования**

1. Установить частоту и структуру онкологических заболеваний женских репродуктивных органов у пациенток, принимавших препараты половых стероидов
2. Определить клинические и морфологические особенности онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы у пациенток, принимавших КОК
3. Оценить клинические и морфологические особенности онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы у пациенток, принимавших МГТ
4. Выявить факторы риска формирования онкологической патологии женских репродуктивных органов у пациенток, принимавших препараты половых стероидов
5. Сформировать математическую модель рисков возникновения онкологических заболеваний системы репродукции женщин в зависимости от вида гормональной терапии и длительности приема
6. Разработать практические рекомендации по ограничению приема препаратов половых стероидов различных фармакологических групп с целью снижения онкологических рисков

## **Научная новизна результатов диссертационной работы**

Определены клинические и морфологические особенности онкологических заболеваний женских репродуктивных органов в группах пациенток, которые принимали препараты половых стероидов.

Доказано, что длительный прием КОК у женщин с подтвержденной по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) персистенцией высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ), особенно 16 типа, ассоциирован с более высокими рисками развития РШМ.

Установлено, что длительный прием препаратов МГТ у женщин с сопутствующими метаболическими нарушениями ассоциирован с более высокими рисками развития РТМ, РЯ и РМЖ.

Выявлено, что длительный прием препаратов МГТ у женщин с сопутствующими метаболическими нарушениями ассоциирован с развитием эндометриоидной аденокарциномы с высокой и умеренной степенью дифференцировки.

Сформированы, на основе полученных данных, математические модели онкологических рисков среди женщин, которые принимают КОК и МГТ.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе доказана необходимость персонализированного подхода как на этапе назначения КОК или МГТ, так и на этапе ведения пациенток на протяжении всего периода приема препаратов. Выявлена тенденция к повышению онкологических рисков при длительном приеме КОК для РШМ, а при длительном приеме МГТ для РТМ, РЯ и РМЖ.

Установлено, что тенденция к повышению риска РШМ наблюдается у пациенток с подтвержденной методом ПЦР персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ, особенно 16 типа, и длительным приемом препаратов КОК с учетом значения индекса массы тела (ИМТ) кг/м<sup>2</sup>. Установлено, что тенденция к повышению риска РТМ наблюдается у пациенток с аденомиозом, гиперпластическими процессами эндометрия и гипертонической болезнью по данным анамнеза, длительным приемом МГТ с учетом значения ИМТ кг/м<sup>2</sup>.

Установлено, что тенденция к повышению риска РЯ наблюдается у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия по данным анамнеза, которые принимали препараты МГТ с учетом значения ИМТ кг/м<sup>2</sup>. Установлено, что тенденция к повышению риска РМЖ наблюдается у пациенток, длительно принимавшие МГТ с учетом значения ИМТ кг/м<sup>2</sup>.

Проведенное исследование показало, что тенденция к повышению онкологических рисков органов женской репродуктивной системы наблюдается при длительном приеме гормональных препаратов: КОК при РШМ суммарно более 7 лет; МГТ при РМЖ и РТМ суммарно более 6 лет; МГТ при РЯ суммарно более 9 лет.

Обоснована необходимость динамического наблюдения пациенток на протяжении всего периода приема КОК и МГТ. С учетом возможных факторов риска рака женских репродуктивных органов определен объём и частота проведения лабораторных и инструментальных методов обследования для динамического наблюдения пациенток, которые принимают гормональные препараты.

На основании полученных результатов разработаны алгоритмы дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении КОК и МГТ с позиции профилактики рака женских репродуктивных органов.

### **Методология и методы исследования**

Методология научно-исследовательской работы основана на изучении частоты и особенностей формирования онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы у пациенток, принимавших гормональные препараты, а именно КОК и МГТ. В ходе исследования были соблюдены принципы доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне ретроспективного когортного исследования, в ходе которого проводился сравнительный анализ данных соматического и репродуктивного анамнеза, клинико-морфологических особенностей онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы, указаний на прием КОК или МГТ и его длительность, и статистическая обработка данных.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Повышенный риск развития РШМ наблюдается у пациенток с подтвержденной персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ, особенно 16 типа, которые длительно принимают КОК.

2. Повышенный риск развития РТМ, РЯ и РМЖ наблюдается у пациенток с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, метаболическими нарушениями и гиперпластическими процессами эндометрия по данным анамнеза.

3. Группу дополнительного риска по развитию рака органов репродуктивной системы представляют пациентки, принимавшие КОК суммарно более 7 лет; МГТ суммарно более 6 лет.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

В настоящем исследовании достоверность данных подтверждается достаточным количеством пациенток, которые включены в исследование, объемом обследования, который соответствует целям и задачам исследования. Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения SPSS 23.0. С помощью теста Колмогорова-Смирнова определяли достоверность нормальности распределения параметров. Методы Спирмана и Пирсона применялись для оценки корреляционных взаимосвязей. Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ . Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

С целью определения влияния приема гормональных препаратов на развитие событий (рак) проводили многофакторный регрессионный логистический анализ. С помощью метода бинарной логистической регрессии были построены прогностические модели, позволяющие определить вероятность возникновения рака в зависимости от различных факторов риска.

### **Апробация диссертации**

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: XLIII итоговой научной конференции общества молодых ученых

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2021 (Москва, 2021); XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2021» (Москва, 2021); XIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 2021 в on-line формате (Казахстан, 2021); XV Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2022» и Пленуме Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2022); XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2022» (Москва, 2022).

Апробация работы состоялась на совместной научно-практической конференции кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского и кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол №11 от 28.06.2023).

### **Личный вклад автора**

Автором был самостоятельно проведен поиск и анализ данных литературы по теме диссертационной работы, на основании чего была сформулирована цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Сбор данных, создание компьютерной базы данных, статистическая обработка данных и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, а также ее написание выполнены автором лично.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.6 Онкология, лучевая терапия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 4, 5, 6

паспорта научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, 1, 3 пунктам паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

### **Реализация и внедрение результатов исследования в практику**

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологического отделения №1 федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты работы используются в процессе обучения студентов, ординаторов и аспирантов кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 9 - в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 113 страниц печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, посвященной результатам собственного исследования, и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 144 источника, из которых 25 отечественных и 119 зарубежных. Работа иллюстрирована 13 таблицами, 24 рисунками.

# ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ГОРМОНАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Эпидемиологическая характеристика онкологических заболеваний женской репродуктивной системы

Несмотря на постоянное совершенствование программ онкоскрининга и диспансерного наблюдения, широкая распространенность онкологических заболеваний женской репродуктивной системы среди женщин всех возрастных групп определяет необходимость детального изучения возможных факторов риска их развития и путей коррекции с целью стратификации риска развития неоплазий.

Согласно статистическим данным Российской Федерации за 2021 год 580 415 случаев злокачественных новообразований были выявлено впервые, из которых 315 376 у пациентов женского пола [8]. В сравнении с 2020 годом прирост данного показателя составил 4,4% [8]. Рак органов репродуктивной системы составляет наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин, достигая 39,9% [9].

По статистике в Российской Федерации в 2021 году было зарегистрировано 69054 случаев рака молочной железы, тела матки- 24705, шейки матки- 15010, яичников - 12566 [8]. При изучении распространенности онкологических заболеваний у женщин в различные возрастные периоды выявлено, что до 30 лет наиболее часто развиваются онкологические заболевания шейки матки (4,6%) и яичника (3,5%) [9].

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в возрасте 30-59 лет характеризуется наиболее частым развитием опухоли молочной железы (28,9%), шейки матки (10,4%), тела матки (8,6%), кожи с меланомой (10,5%), кожи (кроме меланомы) (6,7%), яичника (6,2%). В возрастной группе 60 лет и старше у женщин преобладают опухоли молочной железы (18,5%), кожи (кроме меланомы) (15,7%), ободочной кишки (9,1%), тела матки (7,9%).

Таким образом, у женщин всех возрастов в наибольшем проценте диагностируются злокачественные новообразования визуальных локализаций.

Степень распространенности опухолевого процесса на момент выявления является одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания. По данным статистики на стадии преинвазивного поражения РШМ диагностирован в 5 159 случаях (33,6 случаев на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки; 2020 год – 30,8); молочной железы – 1758 и 2,5, соответственно (2020 год – 2,0) [8].

При анализе степени распространенности опухолевого процесса на момент постановки диагноза стоит отметить, что РМЖ, РШМ и РТМ чаще диагностируются на I- II стадиях, чего нельзя сказать про РЯ (Таблица 1).

Таблица 1 - Показатели диагностики злокачественных новообразований женской репродуктивной системы за 2021 год

Локализация опухоли	Код по МКБ	Всего зарегистрировано	Стадии			
			I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
Молочная железа	C50	69054	27,7	44,8	19,0	8,1
Шейка матки	C53	15010	37,4	27,2	24,3	9,9
Тело матки	C54	24705	70,8	13,6	8,9	5,9
Яичники	C56	12566	31,0	11,4	37,0	19,9

Рак яичников рассматривается как опухоль с наиболее агрессивным течением среди всех онкогинекологических патологий и характеризуется самым высоким уровнем смертности [10]. Ежегодно количество таких больных увеличивается на 3% в год. Выживаемость пациентов с диагнозом РЯ зависит от стадии заболевания и своевременного начала лечения: при ранней диагностике выживаемость больных равна 90 %, пятилетняя – не более 50 %, а для III и IV стадий – 20 %. Статистические данные по заболеваемости раком яичников, а также показатель запущенности заболевания (выявление на III и IV стадиях) в Соединенных Штатах Америки

(США) и странах Европы во многих аспектах принципиально не отличаются от российских.

Приведенные статистические данные только подтверждают остроту проблемы и необходимость ее всестороннего изучения.

## **1.2. Современные представления о роли препаратов гормональной контрацепции в онкогенезе женских репродуктивных органов**

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2019 года, доля женщин, использующих высокоэффективные методы контрацепции (внутриматочные спирали и гормональные контрацептивы), составила 22,9% от числа женщин фертильного возраста. Таким образом, в результате широкого внедрения в клиническую практику препаратов гормональной контрацепции остро встали вопросы профиля безопасности данных препаратов, в особенности возможного повышения онкологических рисков.

Впервые о возможной ассоциации РМЖ с приемом КОК заговорили E. Fasal et.al. в 1975 году, исследователи пришли к выводу, что относительный риск (ОР) РМЖ для женщин, которые принимают КОК, может находиться в диапазоне от 1,1 до 2,5 и зависит от продолжительности приёма препаратов [11]. Однако в настоящее время результаты современных исследований не позволяют однозначно ответить на данный вопрос.

По результатам крупного проспективного когортного исследования, проведенного в Дании, прием КОК ассоциирован с повышением риска развития РМЖ (ОР 1,20; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,26) и тенденция меняется в зависимости от длительности приема препаратов [12]. При приеме КОК менее 1 года ОР развития рака молочной железе составляет 1,09 (95% ДИ 0,96–1,23) и возрастает до 1,38 (95% ДИ 1,26–1,51) при приеме препаратов более 10 лет ( $p=0,002$ ). Аналогичные результаты были получены при сравнении изменения ОР развития РМЖ при приеме трёхфазных (ОР 1,21; 95% ДИ 1,04–1,41) или монофазных препаратов (ОР 1,45; 95% ДИ 1,26–1,67), содержащих левоноргестрел (ЛНГ) [12; 13]. Таким образом, при приеме любого гормонального контрацептива

ОР развития РМЖ увеличивается на 20%. В случаях приема гормональных контрацептивов более 10 лет риск развития РМЖ возрастает до 38% и сохраняется высоким еще как минимум на протяжении 5 лет после отмены препарата.

Во всем мире достаточно давно известно, что мутации гена BRCA1 или BRCA2 являются основным фактором риска РМЖ. R.M. Brohet et. al. провели крупное когортное исследование, которое включало 1593 носительниц мутаций генов BRCA 1 и BRCA 2, относительный риск развития РМЖ составил 1,47 и увеличивался при использовании КОК более 5 лет: BRCA1 – 1,51 и BRCA2 – 2,27 [14]. По результатам 23 исследований, среди женщин, в анамнезе которых есть указания на прием КОК, наблюдается тенденция к повышению риска развития РМЖ (ОР 1,08; 95% ДИ 1,00–1,17), в особенности у носительниц мутации генов BRCA 1/2 (ОР 1,21; 95% ДИ 0,93–1,58) [15]. Важным фактором риска также является и длительность приема КОК. По результатам оценки длительного приема КОК от 5 лет и более обнаружено значительное возрастание относительного риска развития РМЖ до 2,06 для носительниц мутаций генов BRCA2 по сравнению с относительным риском равным 0,80 для BRCA1- носительниц [16].

Стоит отметить, что в мировой литературе имеются разноречивые данные в отношении влияния приема КОК на риск развития РМЖ у женщин с мутациями генов BRCA1 или BRCA2, многие исследователи считают, что данный риск схож с общепопуляционным [17].

В отношении рака эндометрия (РЭ) гормональные контрацептивы сегодня рассматриваются с позиции онкопротективного действия, наряду с высоким паритетом и физической активностью [18]. Точный механизм, как развития, так и протекции развития рака эндометрия при приеме гормональных контрацептивов не известен. В литературе также нет единого мнения являются ли препараты половых стероидов самостоятельными триггерами в отношении опухолевых клеток [19]. Согласно мнению исследователей на сегодняшний день, эстрогены оказывают пролиферативное действие на клетки, в которых уже запущен канцерогенный механизм, в то время как прогестагены оказывают антипролиферативное действие [19]. Механизм снижения риска развития РЭ обусловлен эффективностью

прогестагенного компонента КОК, благодаря которому достигается антипролиферативный эффект [20]. За счет прогестагенного компонента происходит остановка клеточного цикла, индукция клеточного апоптоза и регуляция экспрессии различных сигнальных путей, участвующих в канцерогенезе [21; 22]. Однако в настоящее время остается загадкой, как именно данные эффекты связаны с долгосрочным снижением риска развития рака эндометрия.

В большом количестве клинических исследований эти данные были подтверждены. По результатам крупного мета-анализа с участием 27 276 женщин с верифицированным РЭ и 115 743 женщин из группы контроля, обнаружено, что КОК оказывают онкопротективное действие в отношении РЭ [23]. Исследователи подсчитали, что снижение риска развития РЭ на  $\frac{1}{4}$  достигается за каждые 5 лет приема КОК, снижение онкологического риска на 50% достигается при приеме КОК в течение 10-15 лет, а после отмены препаратов онкопротективный эффект сохраняется как минимум в течение 30 лет. Схожие результаты были получены исследователями J.M. Gierisch et. al. (2013), L.S. Cook et. al. (2014) [18; 23]. Аналогично, в крупном исследовании случай–контроль проведенного в Китае в 2006 году, с участием 1204 женщин с впервые выявленными случаями РЭ и 1212 женщин без онкологического заболевания из контрольной группы было продемонстрировано, что прием КОК ассоциирован со снижением риска развития РЭ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,60–0,93), при этом онкопротективный эффект достоверно увеличивается с продолжительностью приема КОК (5 лет и более: ОР 0,50; 95% ДИ 0,30–0,85) [24].

При изучении состава гормональных контрацептивов, не было выявлено изменения онкопротективного эффекта в отношении РЭ [25]. При изучении различных морфологических вариантов РЭ обнаружено, что приём КОК ассоциирован с более выраженным снижением риска развития карцином эндометрия (ОР 0,69; 95% ДИ 0,66–0,71), чем сарком матки (ОР 0,83; 95% ДИ 0,67–1,04;  $p=0,02$ ) [26].

Ведущая роль в канцерогенезе шейки матки отводится инфицированию ВПЧ, который способен вызывать предопухолевую и опухолевую трансформацию

клеток экзоцервикса. До 70% инвазивного РШМ и предраковых поражений обусловлено стойкой персистенцией высокоонкогенных ВПЧ 16 и 18 типов, при этом у ВПЧ 16 типа отмечается наиболее высокий канцерогенный потенциал и выявляется в 60% всех случаев РШМ [27; 28]. ВПЧ отличается уникальным жизненным циклом, в котором важнейшая роль отводится «ранним» вирусным белкам- E1, E2, E6, E7 [29]. Репликация вирусного генома и транскрипция онкогенов E6 и E7 регулируется онкобелком E2 [30]. Интеграция ВПЧ в клеточный геном приводит к нарушению открытой рамки считывания E2, потере функции данного белка, усилению экспрессии онкобелков E6, E7, и прогрессированию эписомальной формы вируса [31]. Указанные белки действуют совместно и обеспечивают вирусную иммуноэвазию, способствуя тем самым развитию опухоли посредством взаимодействия с несколькими клеточными белками. E6 связывается с опухолевым супрессором p53 через убиквитинлигазу E6-AP и с проапоптотическими белками семейства Bcl2, а также ингибирует активацию про-каспазы-8 в результате чего нарушается клеточный апоптоз [32]. Белок E7 в основном влияет на факторы, которые участвуют в пролиферации клеток и регуляции клеточного цикла, такие как белок ретинобластомы (pRb), циклины и ингибиторы циклинзависимых киназ [32]. Благодаря постоянной экспрессии белков E6 и E7 высокоонкогенных типов ВПЧ сохраняется злокачественный фенотип, нестабильность генома и трансформация первичных кератиноцитов человека.

Эпителий шейки матки является гормональнозависимым, как эстрогены, так и прогестагены, связываются с соответствующими рецепторами шейки матки и меняют течение вируса папилломы [33]. Воздействие стероидных гормонов приводит к усилению экспрессии ВПЧ 16 типа онкогенов E6 и E7, инактивирующие супрессорные белки p53 и белок ретинобластомы, что в свою очередь приводит к повышению способности вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) трансформировать клетки и способствует онкогенной трансформации клеток, инфицированных вирусом папилломы человека [33; 34].

Как правило, в современных исследованиях риск развития РШМ при приеме КОК оценивают с учетом ВПЧ-статуса [35]. В исследовании P. Appleby et.al. (2007) было отмечено, что прием КОК от 5 лет и более ассоциирован с повышением относительного риска как инвазивного, так и преинвазивного РШМ практически в 2 раза (ОР 1,90; 95% ДИ 1,69–2,13) в сравнении с женщинами, которые никогда не использовали гормональные контрацептивы [36]. R. Samir et. al. высказали предположение, что механизм канцерогенеза шейки матки при использовании гормональных контрацептивов может быть связан с чрезмерной продукцией циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и значительным увеличением уровня интерлейкина-10 (ИЛ-10) [37]. В свою очередь, избыточная экспрессия ЦОГ-2 рассматривается как плохой прогностический маркер при РШМ, поскольку связан с повышенным риском развития рецидива и метастазирования опухоли [38]. Согласно результатам анализа 28 международных исследований, чем дольше прием препаратов КОК, тем значительно повышается риск цервикального рака, а после отмены приема препаратов данной группы наблюдается достоверное снижение риска РШМ [39]. J.S. Smith et al. (2003) отметили, что прием КОК более 5 лет ассоциирован с повышением ОР развития РШМ при наличии ВПЧ инфекции с 0,9 до 1,3, с возрастанием до 2,5 через 10 лет приема КОК [39]. В сравнении, у женщин с отрицательным статусом ВПЧ-инфекции наблюдается повышение ОР РШМ с 0,9 до 1,3 через 10 лет приема КОК [39].

Согласно результатам совместного исследования Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ассоциации неоплазии шейки матки и гормональных контрацептивов для женщин, которые когда-либо использовали КОК, ОР развития аденокарциномы шейки матки составляет 1,5 [40]. Стоит отметить и наличие исследований с противоположными результатами. В мета-анализе 16 исследований случай–контроль, не было отмечено взаимосвязи между приемом КОК и риском развития РШМ, также не было отмечено повышение риска развития РШМ у ВПЧ положительных женщин, которые принимали КОК [41]. Кроме того, было установлено, что прием КОК в течение 10 лет женщинами в возрасте 20–30 лет может быть ассоциирован с значительным повышением совокупной

заболеваемости инвазивным РШМ к 50 годам (ОР увеличивается с 7,3 до 8,3 на 1 тыс. человек в менее развитых странах и с 3,8 до 4,5 на 1 тыс. человек – в более развитых) [42].

РЯ продолжает оставаться наиболее сложной проблемой современной онкогинекологии, так как отличается длительным бессимптомным лечением и выявляемостью на поздних стадиях. Результаты исследований по изучению влияния КОК на риск развития РЯ малочисленны и в основном указывают на онкопротективный эффект [43].

В 2008 году V. Beral et. al. изучили результаты 45 эпидемиологических исследований, с участием 23 257 пациенток с РЯ и 87 303 женщин контрольной группы [44]. В исследуемых группах в среднем прием КОК отмечен в течение 4,4 и 5 лет, соответственно. Авторы отметили достоверное снижение риска РЯ при приеме КОК, при этом чем длительнее был отмечен прием КОК, тем более снижение риска РЯ наблюдалось ( $p < 0,0001$ ) [44]. После прекращения приема препаратов онкопротективный эффект сохранялся еще в течение 30 лет и более [44]. Достоверное снижение риска развития РЯ для женщин, принимающих КОК, было обнаружено в исследовании К.К. Tsilidis et. al. (2011): прием КОК более 10 лет ассоциирован со снижением риска развития РЯ на 45% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,41–0,75) [44]. По данным исследований, не было выявлено значительного влияния дозы эстрогенного компонента на риск развития РЯ [44; 45]. Не менее важно учитывать и морфологическую характеристику рака яичников: достоверное снижение рисков РЯ не сильно различается между различными морфологическими вариантами опухолей [44].

Если риски развития РШМ при приеме гормональных контрацептивов оцениваются с учетом ВПЧ-статуса, риски развития РЯ ученые изучают с учетом факторов риска, как модифицированных, так и немодифицированных [46]. Вне зависимости от модифицируемых факторов риска длительный прием КОК ассоциирован со снижением риска развития РЯ минимум на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47–0,76;  $p < 001$ ) [46].

В особую группу стоит отнести женщин, у которых выявлена мутация гена BRCA1 или BRCA2, ассоциированная с увеличением рисков РЯ на 56 и 27%, соответственно [47]. Анализ ряда исследований, в которых проводилось изучение взаимосвязи приема КОК и риска развития РЯ среди носителей мутации генов BRCA1/2, продемонстрировал возможное снижение онкологического риска в данной группе женщин, причём снижение риска овариального рака на 36% отмечалось за каждые дополнительные 10 лет приёма КОК [48; 49].

### **1.3. Современные представления о роли препаратов менопаузальной гормональной терапии в онкогенезе женских репродуктивных органов**

На сегодняшний день четко определены и отражены в клинических рекомендациях ряд противопоказаний для назначения МГТ: рак органов женской репродуктивной системы (молочной железы, эндометрия и яичников) на момент назначения или РМЖ (эстроген-положительные опухоли) и РЭ согласно анамнезу; менингиома (для гестагенов); кровотечение из половых путей неясного генеза; острый тромбоз глубоких вен; венозный тромбоз и эмболия по анамнезу; острая тромбоэмболия; острый гепатит; а также тяжелая дисфункция печени [50].

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по менопаузе, прием МГТ целесообразно начинать до 60 лет и при длительности менопаузы менее 10 лет. Согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе (2016 год), в настоящее время нет строгих ограничений по длительности приема МГТ. Продолжительность терапии в каждом конкретном случае определяется индивидуально [51]. Женщинам, которые находятся на терапии МГТ, показаны с одной стороны ежегодный мониторинг общего состояния, эффективности лечения, с другой - оценка потенциальных рисков [51]. Учитывая отсутствие ограничений длительности приема МГТ, закономерным возник вопрос о возможном влиянии препаратов данной группы на риск развития рака женских репродуктивных органов.

На сегодняшний день проведено лишь небольшое количество крупных, хорошо организованных исследований, в которых проводилось бы изучение

данной проблемы. Проблема взаимосвязи применения МГТ и риска развития РМЖ освещена в большем количестве исследований, о величине риска развития РЯ, РЭ и МГТ опубликовано меньше данных, кроме того, их статистическая значимость неоднозначна. О возможных рисках развития РШМ при применении МГТ опубликованы лишь единичные исследования.

По результатам крупного французского когортного исследования выявлено значительное повышение риска развития РМЖ ассоциировано с приемом комбинированных форм МГТ длительностью до 2 лет по сравнению с женщинами контрольной группой, не принимающих МГТ [52].

На сегодняшний день отмечается ряд факторов, наличие которых может быть ассоциировано с увеличением частоты выявления РМЖ у женщин, принимающих МГТ, к ним относят:

-стимуляция роста уже имеющихся опухолевых клеток молочной железы. По данным литературы к моменту наступления менопаузы около 40% женщин имеют «спящие» новообразования молочной железы [53]. Также не стоит забывать, что развитие злокачественной опухоли может характеризоваться длительной предклинической стадией [54];

-малая информативность маммографии на фоне приема МГТ. А. McTiernan et.al. выявили повышение заболеваемости РМЖ на 26% в группе женщин, получавших комбинированные формы МГТ (ОР 0,26; 95% ДИ 1,00-1,59) за счет увеличения маммографической плотности [55];

-особенного прогестагенного компонента, который входит в состав МГТ [56].

По результатам многочисленных исследований выявлено, что прием препаратов, содержащих дроспиренон в сочетании с эстрадиолом приводит к значительной пролиферации клеток молочной железы по сравнению с препаратами, которые содержат норэтистерон и эстрадиол [57].

По механизму медроксипрогестерона ацетат и норэтистерона ацетат способны стимулировать пролиферацию канцерогенных клеток молочной железы [58]. В отличие от левоноргестрела, который угнетает эстрогениндуцированную пролиферативную активность клеток рака молочной железы (линия MCF-7) [59].

По результатам современных исследований повышение риска РМЖ незначительно различается при сравнении приема препаратов содержащих прогестагены с андрогенной и антиандрогенной активностью и препаратов, содержащими микронизированный прогестерон и дидрогестерон [60].

По результатам когортного исследования с участием 59 216 женщин выявлена корреляция между повышением риска развития РМЖ и типом прогестагенного компонента препаратов МГТ [61]. Так, прием эстрадиола в комбинации с микронизированным прогестероном демонстрирует повышение ОР развития РМЖ до 1,08 (95 % ДИ 0,89–1,31). После отмены терапии МГТ наблюдается достаточно быстрое снижение онкологического риска [62]. По результатам исследования L. Weiss, риск развития РМЖ снижается примерно через 6 месяцев после окончания терапии МГТ [63].

В журнале «The Lancet» в 2019 году были опубликованы результаты крупного мета-анализа 58 исследований, с участием 143 887 женщин с морфологически подтвержденным инвазивным РМЖ и 424 972 женщин без онкологических заболеваний [64]. Согласно полученным результатам, относительный риск развития РМЖ повышался при приеме комбинированных форм МГТ и составил за первые 4 года приема 1,6 (95% ДИ 1,52–1,69). Авторы также отметили, что при пролонгации приема комбинированных форм МГТ от 5 до 14 лет ОР развития РМЖ достигал 2,08 (95% ДИ 2,02–2,15). Сравнение режимов приема препарата показало, что в случаях приема МГТ в течение 5-14 лет ОР развития РМЖ был выше для непрерывного режима в сравнении с циклическим и составил: ОР 2,30; 95% ДИ 2,21–2,40 для непрерывного режима и ОР 1,93; 95% ДИ 1,84–2,01 для циклического режима, соответственно.

Увеличение риска РМЖ также было характерно для монотерапии эстрогенами: ОР РМЖ при приеме МГТ в форме монотерапии за первые 4 года составил 1,17 (95% ДИ 1,10–1,26), с увеличением до 1,33 (95% ДИ 1,28–1,37) при приеме препаратов в течение 5–14 лет [64]. Однако, и подобные результаты нельзя назвать однозначными, поскольку есть исследования, в которых говорится о снижении риска развития РМЖ ассоциированного с монотерапией эстрогенами

или не существенном его повышении при приеме препаратов в течение 10–15 лет [65].

Согласно современным рекомендациям, при наличии мутаций генов BRCA1 и BRCA2 с целью снижения онкологического риска рекомендуют выполнение профилактической аднексэктомии, что приводит к развитию хирургической менопаузы. По результатам проспективного когортного исследования в группе женщин с отягощенной семейной наследственностью по раку молочной железы и мутациями генов BRCA1, BRCA2, назначение МГТ после профилактической овариэктомии не коррелировало с повышением частоты развития РМЖ (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,62–1,52;  $p=0,89$ ) по сравнению с женщинами, которые никогда не получали данную терапию [66].

Подобная противоречивость отмечена для исследований о возможной взаимосвязи приема МГТ и повышения риска развития РЯ.

По результатам серии исследований («случай–контроль») можно говорить о некотором повышении риска овариального рака при приеме МГТ в форме монотерапии (ОР 1,25) и об отсутствии такового при применении комбинированной терапии (ОР 1,04) [67]. Предполагается, что онкопротективный эффект прогестагенного компонента реализуется за счет усиления апоптоза в эпителиальных клетках яичников [67]. Согласно результатам крупного мета-анализа 36 исследований с участием 4 229 061 женщин, на фоне приема МГТ наблюдается значительное повышение риска развития РЯ (ОР 1,29; 95% ДИ 1,19–1,40) [68]. Однако, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании не наблюдалось повышение ОР РЯ, ассоциированного с приемом МГТ [69]. В 2015 году V. Beral et.al. представили результаты мета-анализа, согласно которым даже кратковременный прием МГТ менее 5 лет ассоциирован с увеличением частоты РЯ [70; 71]. По результатам проспективного наблюдения 12 110 женщин постменопаузального возраста у 6601 женщин (55%) был верифицирован РЯ, ассоциированный с приемом МГТ [70; 71].

Увеличение риска развития гиперплазии и РЭ было установлено у женщин, принимавших МГТ, при этом значительное повышение риска РЭ было отмечено

для режимов с длительными циклами [72]. Прогестагенный компонент способен сдерживать активное прогрессирование пролиферации клеток эндометрия, которая происходила под воздействием эстрогенов [73]. Анализ проведенного проспективного исследования 2022 года демонстрирует, что в подгруппе пациенток с ожирением, у которых отмечен прием комбинированных препаратов МГТ, достоверно чаще выявлялись более поздние стадии РЭ ( $p=0,012$ ) с низкой и умеренной степенью дифференцировки ( $p=0,001$ ) [74].

Результаты единичных исследований свидетельствуют о снижении риска РШМ среди женщин, которые принимают препараты МГТ, что логично объяснить более тщательным скринингом РШМ у таких пациенток [73; 75]. J. Lacey et.al. провели сравнительный анализ приема комбинированных форм МГТ и развития РШМ различных морфологических подтипов. По результатам анализа исследователи выявили тенденцию к повышению риска аденокарциномы шейки матки (отношение шансов (ОШ) 2,1; 95% ДИ 0,95-4,6) и тенденцию к снижению риска плоскоклеточного РШМ (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,34-2,1) [76]. F.R. Pérez-López опубликовали сопоставимые результаты ретроспективного регистрационного исследования: прием комбинированных форм МГТ был ассоциирован с повышением риска развития аденокарциномы шейки матки (стандартизованный коэффициент заболеваемости (СКЗ) 1,83; 95% ДИ 1,24-2,59) и снижением риска развития плоскоклеточного РШМ (СКЗ 0,34; 95% ДИ 0,16-0,65) [77].

Таким образом, изучив научную литературу последних лет, мы пришли к выводу, что проблема онкологической настороженности при назначении, как КОК, так и препаратов МГТ продолжает оставаться неоднозначной и противоречивой. Необходимо продолжить проведение крупных исследований по оценке возможных онкологических рисков развития рака женских репродуктивных органов при назначении гормональных препаратов для того, чтобы сформировать рекомендации по обследованию и отбору пациенток для назначения гормональных препаратов с целью минимизации онкологических рисков, что послужило основанием для настоящей работы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа проводилась в период с 2020 по 2023 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (заведующий кафедрой - д.м.н., профессор А.И. Ищенко), расположенной на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (главный врач – д.м.н. С.В. Царенко).

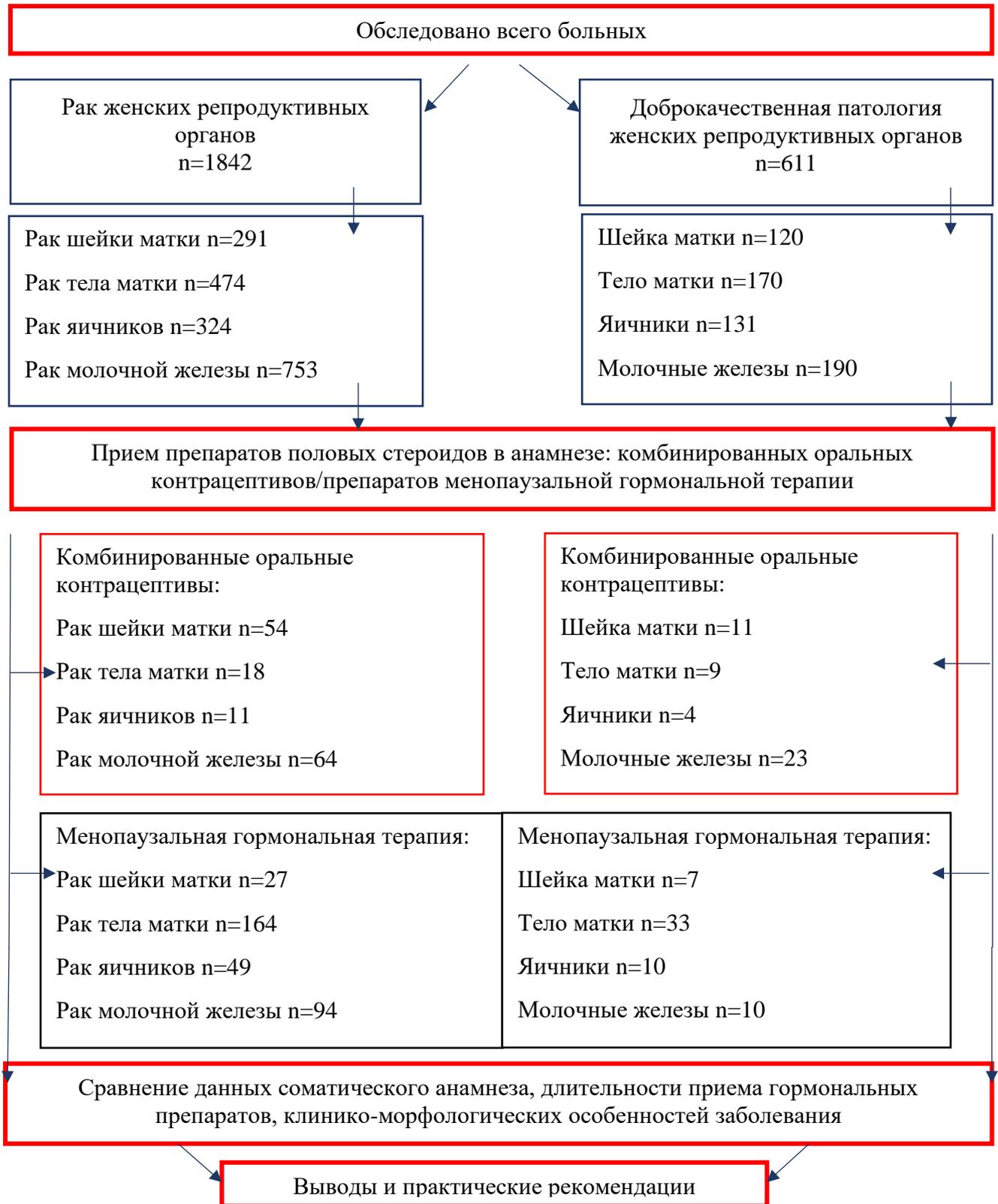
Проведение диссертационного исследования было одобрено Ученым советом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Выписка из приказа № 5114/ОП-32, 11.12.2020), Локальным этическим Комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Выписка из протокола ЛЭК от 11.02.2021 г. №03-21). Исследование было выполнено в соответствии с Федеральным Законом Российской Федерации от 27.07.2006 года № 152-ФЗ (с изменениями на 29.07.2017) «О персональных данных», с Федеральным Законом Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (статья 13 «Соблюдение врачебной тайны»).

## 2.1. Дизайн и конечные точки исследования

В ретроспективное когортное исследование были включены 1842 пациентки с верифицированным раком органов женской репродуктивной системы. Возраст всех пациентов составил от 26 до 83 лет (средний возраст  $51,98 \pm 10,3$  лет). По локализации онкологического процесса все пациентки были разделены на следующие исследуемые группы: в I группу включены 291 пациентки с верифицированным РШМ; во II группу включены 474 пациентки с верифицированным РТМ, в III группу были включены 324 пациентки с верифицированным РЯ; в IV группу - 753 пациентки с верифицированным РМЖ. Группу контроля составили 611 пациенток без онкологических заболеваний, у которых в анамнезе есть указания на прием гормональных препаратов указанных фармакологических групп. Был проведен сравнительный анализ соматического и репродуктивного анамнеза, клинико-морфологических особенностей онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы, указаний в анамнезе на прием КОК или МГТ и его длительность. Стадии РТМ, РЯ, РМЖ представлено согласно классификации TNM (T-tumor; N-nodes; M-metastasis) (8-е издание, 2017г.); РШМ - по TNM (2016г.). Степень дифференцировки обозначалась как: G1 - высокодифференцированные, G2 умеренно-дифференцированные, G3 низкодифференцированные. Степень дифференцировки для серозной карциномы яичников обозначалась как: low grade – низкая степень злокачественности, high grade – высокая степень злокачественности.

Из группы КОК все пациентки отмечали прием низкодозированных препаратов, в которых эстрогенный компонент представлен в виде этинилэстрадиола или эстрадиола валерата не более 30-35 мкг/сутки. Препараты МГТ все пациентки получали в виде комбинированной терапии в циклическом режиме, а также в монофазной комбинированной терапии в непрерывном режиме. В процессе исследования оценивались следующие конечные точки: гистологическая верификация патологии шейки матки, тела матки, яичников и

молочной железы, наличие в анамнезе указаний на прием КОК и препаратов МГТ более 1 года. Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.



**Рисунок 2 – Дизайн исследования**

Определение степени нарушения жирового обмена проводилось по ИМТ кг/м<sup>2</sup>: избыточная масса тела более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 30 кг/м<sup>2</sup>; ожирение I степени более 30 кг/м<sup>2</sup> и менее 35 кг/м<sup>2</sup>; ожирение II степени более 35 кг/м<sup>2</sup> и менее 40 кг/м<sup>2</sup>; ожирение III степени более 40 кг/м<sup>2</sup>.

Для реализации поставленных задач в исследование были включены пациентки, которые соответствовали следующим критериям.

Критериями включения пациенток в исследование были:

- возраст от 18 лет и старше;
- верифицированный РШМ, РТМ, РЯ и РМЖ;
- морфология эндометриоидной аденокарциномы тела матки;
- прием гормональных препаратов от 1 года и более по данным анамнеза.

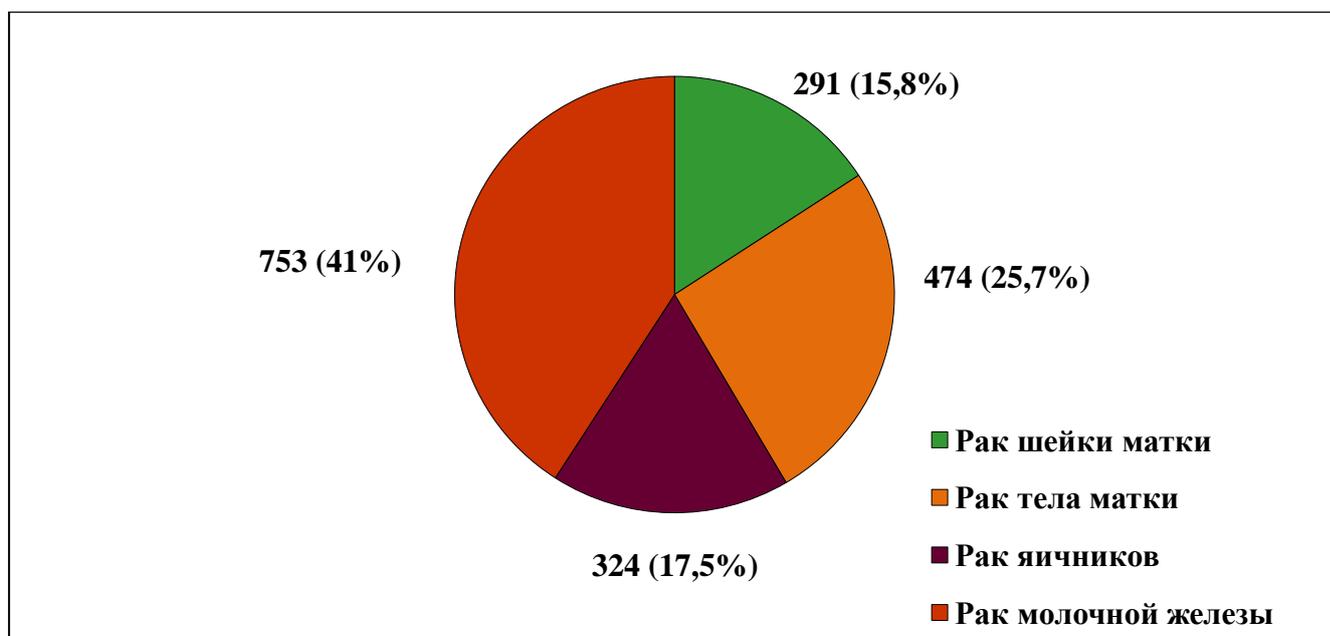
Критериями невключения были:

- возраст до 18 лет;
- беременность и/или кормление грудью;
- верифицированный первично-множественный рак;
- верифицированный рак других локализаций;
- РТМ с морфологической характеристикой неэндометриоидной аденокарциномы, мезенхимальной и смешанной эпителиальной опухолей;
- прием гормональных препаратов менее 1 года по данным анамнеза;
- случаи РТМ при указании в анамнезе на прием «Тамоксифена»;
- наличие внутриматочной гормональной системы по данным анамнеза;
- сочетанный прием КОК и МГТ.

## **2.2. Клиническая характеристика пациенток**

Изучение клинико-anamнестических данных пациенток проводилось в зависимости от локализации рака. Все исследуемые группы были сопоставимы по возрасту.

Распределение пациенток с верифицированным раком женских репродуктивных органов представлено на Рисунке 3.



**Рисунок 3 - Распределение пациенток с верифицированным раком женских репродуктивных органов**

### 2.2.1. Клиническая характеристика пациенток с диагнозом рак шейки матки

Согласно результатам гистологического исследования у 291 пациентки (15,8%) был верифицирован РШМ. Данные пациентки были включены в I группу. Клинико-anamnestические данные пациенток исследуемых групп представлены в Таблице 2. Средний возраст пациенток в I группе составил  $48,55 \pm 9,94$ , в группе контроля  $47,09 \pm 9,17$ .

Таблица 2 - Клинико-anamnestические данные пациенток исследуемых групп

Клинико-anamnestические данные	I группа рак шейки матки	Группа контроля	p
Количество пациентов	291 (100%)	120 (100%)	-
Возраст в годах	$48,55 \pm 9,94$	$47,09 \pm 9,17$	0,334
ВПЧ 16 тип	61 (21%)	7 (5,8%)	<0,001*
ВПЧ 18 тип	24 (8,2%)	5 (4,1%)	0,142
ВПЧ 31 тип	17 (5,8%)	5 (4,1%)	0,493
ВПЧ 39 тип	15 (5,1%)	5 (4,1%)	0,672
ВПЧ 52 тип	10 (3,4%)	5 (4,1%)	0,720
TisN0M0	63 (21,6%)	-	-
T1a1N0M0	42 (14,4%)	-	-
T1a2N0M0	37 (12,7%)	-	-
T1b1N0M0	36 (12,3%)	-	-
T1b2N0-1M0	29 (10%)	-	-

Продолжение Таблицы 2

T2a1N0-1M0	34 (11,7%)	-	-
T2a2N0-1M0	19 (6,5%)	-	-
T2bN0-1M0	21 (7,2%)	-	-
T3aN0-1M0	6 (2%)	-	-
T3bN1M0-1	4 (1,4%)	-	-
Плоскоклеточный рак	287 (98,6%)	-	-
Аденокарцинома	4 (1,4%)	-	-
G1	254 (87,2%)	-	-
G2	33 (11,3%)	-	-
G3	4 (1,4%)	-	-
Наследственность отягощена	9 (3,1%)	3 (2,5%)	0,746
Возраст менархе своевременный	290 (99,6%)	119 (99,1%)	0,517
Регулярный менструальный цикл	285 (97,9%)	116 (96,6%)	0,447
Бесплодие	6 (2%)	2 (1,6%)	0,792
Беременность - Me, [Q25-Q75]	2,56 [1; 4]	2,81 [2; 4]	0,106
Роды - Me, [Q25-Q75]	1,26 [1; 2]	1,45 [1; 2]	0,036*
Аборты - Me, [Q25-Q75]	1,31 [0; 2]	1,35 [0; 2]	0,657
Менопауза	110 (37,8%)	50 (41,6%)	0,465
Поздняя менопауза	5 (1,7%)	1 (0,8%)	0,434
Длительность менопаузы в годах	7,88 ± 5,11	5,3 ± 2,18	0,005*
ИМТ - Me, [Q25-Q75] кг/м <sup>2</sup>	23,98 [20,4; 26,1]	22,44 [19,65; 24,3]	0,001*
Избыточная масса тела	52 (17,8%)	8 (6,6%)	0,003*
Ожирение I степени	19 (6,5%)	4 (3,3%)	0,201
Ожирение II степени	11 (3,8%)	0 (0%)	0,031*
Ожирение III степени	1 (0,3%)	0 (0%)	0,521
Эрозия шейки матки	19 (6,5%)	10 (8,3%)	0,517
Лейкоплакия шейки матки	12 (4,1%)	5 (4,1%)	0,984
Разрывы шейки матки в родах	24 (8,2%)	8 (6,6%)	0,587
Дисплазия шейки матки легкой степени	13 (4,5%)	3 (2,5%)	0,349
Дисплазия шейки матки средней и тяжелой степени	16 (5,5%)	1 (0,8%)	0,031*
Вирус простого герпеса 1,2	10 (3,4%)	3 (2,5%)	0,622
Trichomonas vaginalis	3 (1%)	1 (0,8%)	0,853
Neisseria gonorrhoeae	2 (0,7%)	0 (0%)	0,363
Chlamydia trachomatis	12 (4,1%)	4 (3,3%)	0,707
Mycoplasma genitalium	4 (1,4%)	3 (2,5%)	0,423
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	4 (1,4%)	0 (0%)	0,197
Бронхиальная астма	5 (1,7%)	2 (1,6%)	0,971
Дислипидемия	5 (1,7%)	3 (2,5%)	0,602
Хронический пиелонефрит	6 (2%)	4 (3,3%)	0,447
Желчнокаменная болезнь	7 (2,4%)	4 (3,3%)	0,597
Хронический гастрит	16 (5,5%)	4 (3,3%)	0,354
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	6 (2%)	2 (1,6%)	0,792

## Продолжение Таблицы 2

Язвенная болезнь желудка	4 (1,4%)	0 (0%)	0,197
Гипотиреоз	7 (2,4%)	5 (4,1%)	0,336
Сахарный диабет 2 типа	4 (1,4%)	1 (0,8%)	0,649
Гипертоническая болезнь	9 (3,1%)	5 (4,1%)	0,586
Прием комбинированных оральных контрацептивов	54 (29,8%)	11 (15,7%)	0,023*
Длительность приема КОК в годах	3,04 ± 5,09	1,24 ± 2,99	0,011*
Прием менопаузальной гормональной терапии	27 (24,5%)	7 (14%)	0,131
Длительность приема МГТ в годах	1,95 ± 3,69	0,82 ± 2,14	0,081

**Примечание:** \* - связь фактора риска с вероятностью развития РШМ – статистически значима ( $p < 0,05$ ); Me – mean – среднее значение; Q25, Q75 – квантили 25 и 75

При изучении данных соматического анамнеза отмечены достоверные различия между изучаемыми группами по величине ИМТ ( $p=0,001$ ). У пациенток I группы достоверно чаще встречались избыточная масса тела 52 (17,8%), чем в контрольной группе 8 (6,6%) ( $p=0,003$ ) и ожирение II степени 11 (3,8%) против 0 (0%) ( $p=0,031$ ).

Репродуктивный анамнез пациенток изучаемых групп характеризовался достоверными различиями по паритету ( $p=0,036$ ). В особенности стоит отметить полученные достоверные различия между группами при изучении факторов риска предраковых изменений шейки матки по данным анамнеза. Достоверно чаще дисплазия шейки матки средней и тяжелой степени встречалась в I группе 16 (5,5%), чем в группе контроля 1 (0,8%) ( $p=0,031$ ). У 127 (43,6%) пациенток РШМ был ассоциирован с персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ. Достоверно чаще у пациенток основной группы случаи РШМ были ассоциированы с персистенцией ВПЧ 16 типа по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

Из 181 пациентки репродуктивного периода с верифицированным РШМ прием КОК был отмечен у 54 (29,8%), в группе контроля прием препаратов был отмечен у 11 (15,7%) пациенток из 70. Достоверно чаще прием КОК был отмечен у пациенток с морфологически подтвержденным РШМ ( $p=0,023$ ), также у пациенток данной группы отмечен достоверно более длительный прием препаратов КОК по сравнению с группой контроля ( $p=0,011$ ). Среди 110 пациенток менопаузального периода основной группы прием МГТ был отмечен у 27 (24,5%), в группе контроля

прием препаратов был отмечен у 7 (14%) из 50 пациенток, достоверных различий между группами выявлено не было ( $p=0,131$ ).

### 2.2.2. Клиническая характеристика пациенток с диагнозом рак тела матки

РТМ по данным гистологических исследований операционного материала был выявлен у 474 пациенток (25,7%), которые составили II группу. Средний возраст пациенток этой группы составил  $58,86 \pm 10,14$ , в группе контроля  $51,77 \pm 10,86$ . Клинико-anamнестические данные пациенток исследуемых групп представлены в Таблице 3. Изучение данных анамнеза жизни пациенток позволило выявить характерные различия в группах.

Таблица 3 - Клинико-anamнестические данные пациенток исследуемых групп

Клинико-anamнестические данные	II группа рак тела матки	Группа контроля	p
Количество пациентов	474 (100%)	170 (100%)	-
Возраст в годах	$58,86 \pm 10,14$	$51,77 \pm 10,86$	0,524
TisN0M0	13 (2,7%)	-	-
T1aN0M0	345 (72,7%)	-	-
T1bN0M0	79 (16,6%)	-	-
T2N0-1M0	31 (6,5%)	-	-
T3aN0-1M0	2 (0,4%)	-	-
T3bN0-1M0	4 (0,8%)	-	-
G1	279 (59%)	-	-
G2	175 (37%)	-	-
G3	20 (4,2%)	-	-
Наследственность отягощена	69 (14,5%)	17 (10%)	0,134
Возраст менархе своевременный	469 (98,9%)	168 (98,8%)	0,896
Нерегулярный менструальный цикл	274 (57,8%)	149 (31,4%)	<0,001*
Бесплодие	3 (0,6%)	4 (2,4%)	0,064
Беременность - Me, [Q25-Q75]	2,68 [1; 4]	2,79 [1; 4]	0,061
Роды - Me, [Q25-Q75]	1,28 [1; 2]	1,35 [1; 2]	0,922
Аборты - Me, [Q25-Q75]	1,45 [0; 2]	1,34 [0; 2]	0,003*
Менопауза	380 (80,1%)	110 (64,7%)	<0,001*
Менопауза, возраст в годах	$52,51 \pm 2,51$	$51,94 \pm 3,11$	0,037*
Длительность менопаузы в годах	$10,37 \pm 6,25$	$6,72 \pm 4,81$	<0,001*
Поздняя менопауза	7 (1,4%)	2 (1,1%)	0,775
ИМТ - Me, [Q25-Q75] кг/м <sup>2</sup>	33,34 [26,4 – 35,5]	22,95 [19; 24,6]	<0,001*
Избыточная масса тела	106 (22,3%)	19 (11,2%)	0,002*

## Продолжение Таблицы 3

Ожирение I степени	85 (18%)	11 (6,5%)	<0,001*
Ожирение II степени	40 (8,4%)	3 (1,8%)	0,003*
Ожирение III степени	138 (29,1%)	3 (1,8%)	<0,001*
Синдром поликистозных яичников	3 (0,6%)	4 (2,3%)	0,065
Хронический сальпингоофорит	111 (23,4%)	10 (5,9%)	<0,001*
Аденомиоз	224 (47,2%)	17 (10%)	<0,001*
Образования яичников	43 (9%)	14 (8,2%)	0,742
Миома матки	248 (52,3%)	27 (15,8%)	<0,001*
Гиперпластические процессы эндометрия	129 (27,2%)	24 (14,1%)	<0,001*
Пароксизмальная форма фибрилляции	8 (1,7%)	2 (1,2%)	0,644
Бронхиальная астма	5 (1%)	3 (1,8%)	0,476
Дислипидемия	82 (17,3%)	5 (3%)	<0,001*
Хронический пиелонефрит	8 (1,7%)	10 (5,9%)	0,004*
Желчнокаменная болезнь	141 (29,7%)	9 (5,3%)	<0,001*
Хронический гастрит	244 (51,5%)	12 (7%)	<0,001*
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	4 (0,8%)	4 (2,3%)	0,128
Язвенная болезнь желудка	3 (0,6%)	3 (1,8%)	0,189
Гипотиреоз	127 (26,7%)	26 (15,3%)	0,003*
Сахарный диабет 2 типа	53 (11,2%)	5 (3%)	0,001*
Гипертоническая болезнь	216 (45,5%)	17 (10%)	<0,001*
Прием комбинированных оральных контрацептивов	18 (19,1%)	9 (15%)	0,510
Длительность приема КОК в годах	1,52 ± 2,96	0,89 ± 2,2	0,214
Прием менопаузальной гормональной терапии	164 (43,1%)	33 (30%)	<0,014*
Длительность приема МГТ в годах	3,63 ± 4,41	1,91 ± 3,03	<0,001*

**Примечание:** \* - связь фактора риска с вероятностью развития РТМ – статистически значима ( $p < 0,05$ ); Me – mean – среднее значение; Q25, Q75 – квартили 25 и 75

У пациенток с верифицированным РТМ достоверно чаще были выявлены метаболические нарушения. Подсчет ИМТ показал, что у пациенток II группы достоверно чаще встречалась избыточная масса тела 106 (22,3%), в отличие от группы контроля 19 (11,2%) ( $p=0,002$ ). Достоверные различия также были обнаружены при оценке распределения трех степеней ожирения, которые встречались достоверно чаще в группе пациенток с РТМ: ожирение I степени 85 (18%), II степени 40 (8,4%), III степени 138 (29,1%), в группе контроля 11 (6,5%) I степени, 3 (1,8%) и 3 (1,8%) для II, III степеней, соответственно ( $p < 0,001$ ;  $p=0,003$ ;  $p < 0,001$ ).

Сахарный диабет 2 типа встречался у 53 (11,2%) пациенток II группы и у 5 пациенток (3%) в группе контроля. Достоверно чаще сахарным диабетом 2 типа были отягощены пациентки с верифицированным РТМ по сравнению с группой контроля ( $p=0,001$ ). Гипертонической болезнью страдали 216 (45,5%) пациенток II группы и 17 (10%) пациенток группы контроля. У пациенток с морфологически подтвержденным РТМ гипертоническая болезнь встречалась достоверно чаще ( $p < 0,001$ ). Дислипидемия достоверно чаще была выявлена у пациенток с РТМ 82 (17,3%), группа контроля 5 (3%) ( $p < 0,001$ ).

Обращают на себя внимание достоверные различия соматического анамнеза в изучаемых группах. Желчнокаменная болезнь встречалась у 141 (29,7%) пациентки II группы и у 9 (5,3%) пациенток группы контроля. Достоверно наиболее часто желчнокаменная болезнь встречалась в группе пациенток с верифицированным РТМ ( $p < 0,001$ ). 244 (51,5%) пациентки II группы были отягощены хроническим гастритом по сравнению с группой контроля 12 (7%). Хронический гастрит достоверно чаще встречался в группе пациенток с диагнозом РТМ по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Также 127 (26,7%) пациенток II группы отмечали в анамнезе гипотиреоз по сравнению с группой контроля, в которой данная патология была отмечена у 26 (15,3%). Достоверно чаще гипотиреоз встречался у пациенток II группы, чем в группе контроля ( $p=0,003$ ).

Репродуктивный анамнез пациенток в исследуемых группах также различался. Жалобы на нерегулярный менструальный цикл чаще предъявляли пациентки из II группы 274 (57,8%) и 149 (31,4%) пациенток в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Прерывания беременности в анамнезе было отмечено 1,34 [0; 2] в основной группе и 1,45 [0; 2] в группе контроля ( $p=0,003$ ). РЭ достоверно чаще был верифицирован у пациенток менопаузального возраста ( $p < 0,001$ ). Для пациенток основной группы длительность менопаузы составила  $10,37 \pm 6,25$  лет, в группе контроля  $6,72 \pm 4,81$  лет, различия были статистически значимы ( $< 0,001$ ). Хронический сальпингоофорит был отмечен у 111 (23,4%) пациенток основной группы и у 10 (5,9%) группы контроля. Достоверно наиболее часто хронический сальпингоофорит был выявлен у пациенток с верифицированным РТМ чем в

группе контроля ( $p < 0,001$ ). Патология матки также чаще была характерна для пациенток II группы. Гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе отмечали 129 (27,2%) пациенток основной группы и 24 (14,1%) пациентки группы контроля, различия были статистически значимы ( $p < 0,001$ ). У пациенток II группы достоверно чаще наблюдались аденомиоз и миома матки ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ).

Из 94 пациенток репродуктивного периода с верифицированным РТМ прием КОК был отмечен у 18 (19,1%), в группе контроля прием препаратов был отмечен у 9 (15%) пациенток из 60, достоверных различий между группами выявлено не было ( $p=0,510$ ). Среди 380 пациенток основной группы менопаузального периода прием МГТ был отмечен у 164 (43,1%), в группе контроля прием препаратов был отмечен у 33 (30%) из 110 пациенток. Достоверно чаще прием препаратов МГТ был отмечен у пациенток с морфологически подтвержденным РТМ ( $p < 0,014$ ), также у пациенток данной группы отмечен достоверно более длительный прием препаратов МГТ по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

### 2.2.3. Клиническая характеристика пациенток с диагнозом рак яичников

РЯ морфологически подтвержден у 324 пациенток (17,5%), которые составили III группу. Средний возраст пациенток в III группе составил  $53,18 \pm 9,03$ , в группе контроля  $51,02 \pm 10,95$ . Клинико-анамнестические данные пациенток исследуемых групп представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Клинико-анамнестические данные пациенток исследуемых групп

Клинико-анамнестические данные	III группа рак яичников	Группа контроля	p
Количество пациентов	324 (100%)	131 (100%)	-
Возраст	$53,18 \pm 9,03$	$51,02 \pm 10,95$	0,133
T1aN0M0	29 (10,5%)	-	-
T1bN0M0	46 (13,6%)	-	-
T1c1-3N0M0	53 (14,8%)	-	-
T2aN0M0	66 (20,4%)	-	-

Продолжение Таблицы 4

T2bN0M0	115 (35,5%)	-	-
T3aN1M0	10 (3,1%)	-	-
T3bN1M0-1	5 (3,4%)	-	-
Серьезная карцинома	279 (86,1%)	-	-
low grade	39 (14%)	-	-
high grade	240 (86%)	-	-
Светлоклеточная карцинома	22 (6,8%)	-	-
Недифференцированная карцинома	3 (1%)	-	-
Муцинозная аденокарцинома	4 (1,2%)	-	-
Опухоль Бреннера	2 (0,6%)	-	-
Эндометриоидная карцинома	14 (4,3%)	-	-
Наследственность отягощена	8 (2,5%)	2 (1,5%)	0,535
Возраст менархе своевременный	324 (100%)	131 (100%)	-
Нерегулярный менструальный цикл	79 (24,3%)	22 (16,8%)	0,078
Бесплодие	5 (1,5%)	0 (0%)	0,153
Беременность - Me, [Q25-Q75]	2,71 [1; 4]	2,97 [1; 4]	0,261
Роды - Me, [Q25-Q75]	1,32 [1; 2]	1,49 [1; 2]	0,148
Аборты - Me, [Q25-Q75]	1,39 [0; 2]	1,5 [0; 2]	0,422
Многоплодная беременность	3 (1%)	1 (0,8%)	0,867
Первые роды старше 35 лет	9 (2,7%)	7 (5,3%)	0,179
Лактация	313 (96,6%)	124 (94,6%)	0,335
Менопауза	198 (61,1%)	76 (58%)	0,542
Длительность менопаузы в годах	8,34 ± 5,07	8,36 ± 4,52	0,773
Поздняя менопауза	0 (0%)	0 (0%)	-
ИМТ - Me, [Q25-Q75] кг/м <sup>2</sup>	29,67 [22,7; 33,5]	24,1 [20,2; 26,9]	<0,001*
Избыточная масса тела	62 (19,1%)	42 (32%)	0,003*
Ожирение I степени	41 (12,6%)	8 (6,1%)	0,042*
Ожирение II степени	25 (7,7%)	2 (1,5%)	0,011*
Ожирение III степени	61 (18,8%)	0 (0%)	<0,001*
Синдром поликистозных яичников	0 (0%)	0 (0%)	-
Новообразования яичников	74 (22,8%)	26 (19,8%)	0,486
Резекция яичников по данным анамнеза	36 (11,1%)	29 (22,1%)	0,002*
Эндометриоидные кисты яичников по данным анамнеза	13 (4%)	13 (10%)	0,014*
Хронический сальпингоофорит	17 (5,2%)	9 (6,8%)	0,5
Гиперпластические процессы эндометрия	68 (21%)	20 (15,2%)	0,162
Хронический гастрит	16 (5%)	9 (7%)	0,413
Неспецифический язвенный колит	1 (0,3%)	0 (0%)	0,525
Хронический пиелонефрит	11 (3,4%)	4 (3%)	0,854
Язвенная болезнь желудка	6 (1,8%)	3 (2,3%)	0,761

## Продолжение Таблицы 4

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	3 (1%)	1 (0,7%)	0,867
Гипотиреоз	13 (4%)	8 (6,1%)	0,336
Сахарный диабет 2 типа	3 (1%)	1 (0,7%)	0,867
Гипертоническая болезнь	38 (11,7%)	19 (14,5%)	0,419
Прием комбинированных оральных контрацептивов	11 (8,7%)	4 (7,2%)	0,744
Длительность приема КОК в годах	9 ± 2,41	6,5 ± 2,08	0,086
Прием менопаузальной гормональной терапии	49 (24,7%)	10 (13,1%)	0,037*
Длительность приема МГТ в годах	9,35 ± 2,86	9,09 ± 2,3	0,708

**Примечание:** \* - связь фактора риска с вероятностью развития РЯ – статистически значима ( $p < 0,05$ ); Me – mean – среднее значение; Q25, Q75 – квартили 25 и 75

По данным соматического анамнеза отмечены достоверные различия между изучаемыми группами по величине ИМТ ( $p < 0,001$ ). У 62 (19,1%) пациенток с верифицированным РЯ достоверно чаще была выявлена избыточная масса тела, в группе контроля 42 (32%) ( $p = 0,003$ ) и ожирение I-III степеней: I степени 41 (12,6%); 8 (6,1%) ( $p = 0,042$ ), II степени 25 (7,7%); 2 (1,5%) ( $p = 0,011$ ), III степени 61 (18,8%); 0 (0%) ( $p < 0,001$ ). По результатам гинекологического анамнеза отмечено, что у пациенток с верифицированным РЯ достоверно чаще встречались эндометриоидные кисты яичников по данным анамнеза 13 (4%) и 13 (10%) в группе контроля ( $p = 0,014$ ). Также в анамнезе пациенток III группы достоверно чаще встречались оперативные вмешательства на придатках в объеме резекции яичников 36 (11,1%) против 29 (22,1%) в группе контроля ( $p = 0,002$ ).

Из 126 пациенток репродуктивного периода с верифицированным РЯ прием КОК был отмечен у 11 (8,7%), в группе контроля прием препаратов был отмечен у 4 (7,2%) пациенток из 55, достоверных различий между группами выявлено не было ( $p = 0,744$ ). Среди 198 пациенток основной группы менопаузального периода прием МГТ был отмечен у 49 (24,7%), в группе контроля прием препаратов был отмечен у 10 (13,1%) из 76 пациенток. Достоверно чаще прием препаратов МГТ был отмечен у пациенток с морфологически подтвержденным РЯ ( $p = 0,037$ ).

## 2.2.4. Клиническая характеристика пациенток с диагнозом рак молочной железы

По результатам гистологического исследования РМЖ был верифицирован у 753 пациенток (41%), которые были включены в IV группу. Клинико-anamнестические данные пациенток исследуемых групп представлены в Таблице 5. Средний возраст пациенток в IV группе составил  $50,24 \pm 8,5$ , в группе контроля  $48,91 \pm 11,12$ .

Таблица 5 – Клинико-anamнестические данные пациенток исследуемых групп

Клинико-anamнестические данные	IV группа рак молочной железы	Группа контроля	p
Количество пациентов	753 (100%)	190 (100%)	-
Возраст в годах	$50,24 \pm 8,5$	$48,91 \pm 11,12$	0,136
T1aN0M0	148 (19,6%)	-	-
T1bN0-1M0	279 (37%)	-	-
T1cN0-1M0	91 (12%)	-	-
T2N0-2M0	222 (29,5%)	-	-
T3N1-2M0	13 (1,7%)	-	-
Инвазивная протоковая карцинома неспецифицированная	323 (43%)	-	-
Инвазивная дольковая карцинома неспецифицированная	283 (37,6%)	-	-
Внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией	147 (19,5%)	-	-
G1	124 (16,5%)	-	-
G2	521 (69,1%)	-	-
G3	108 (14,3%)	-	-
Люминальный А	242 (32,1%)	-	-
Люминальный В HER2 отрицательный	281 (37,3%)	-	-
Люминальный В HER2 положительный	118 (15,7%)	-	-
HER2 положительный (нелюминальный)	101 (13,4%)	-	-
Базальноподобный	11 (1,5%)	-	-
Мутации гена BRCA1	7 (1%)	-	-
Мутации гена BRCA2	5 (0,6%)	-	-
Мутации гена CHECK	15 (2%)	-	-
Наследственность отягощена	26 (3,5%)	7 (3,7%)	0,877
Возраст менархе своевременный	752 (99,8%)	190 (100%)	0,615

Продолжение Таблицы 5

Нерегулярный менструальный цикл	504 (67%)	55 (29%)	<0,001*
Бесплодие	0 (0%)	0 (0%)	-
Беременность - Me, [Q25-Q75]	2,7 [1; 4]	2,76 [1; 4]	0,525
Роды - Me, [Q25-Q75]	1,33 [1; 2]	1,34 [1; 2]	0,725
Аборты - Me, [Q25-Q75]	1,43 [0; 2]	1,38 [0; 2]	0,473
Многоплодная беременность	3 (0,4%)	1 (0,5%)	0,809
Первые роды старше 35 лет	56 (7,4%)	17 (9%)	0,487
Лактация	606 (80,5%)	156 (82,1%)	0,611
Менопауза	348 (46,2%)	90 (47,4%)	0,776
Длительность менопаузы в годах	7,47 ± 4,16	8,96 ± 11,62	0,350
Поздняя менопауза	3 (0,4%)	0 (0%)	0,377
ИМТ - Me, [Q25-Q75] кг/м <sup>2</sup>	26,54 [21,3; 29,4]	23,77 [20,2; 26,1]	0,001*
Избыточная масса тела	123 (16,3%)	39 (20,5%)	0,171
Ожирение I степени	70 (9,3%)	15 (7,9%)	0,544
Ожирение II степени	32 (4,2%)	3 (1,6%)	0,082
Ожирение III степени	77 (10,2%)	2 (1%)	<0,001*
Синдром поликистозных яичников	0 (0%)	0 (0%)	-
Новообразования яичников	95 (12,6%)	20 (10,5%)	0,432
Фиброзно-кистозная мастопатия с пролиферацией	53 (7%)	7 (3,7%)	0,091
Фиброзно-кистозная мастопатия без пролиферации	37 (5%)	11 (5,8%)	0,624
Аденомиоз	56 (7,4%)	14 (7,4%)	0,974
Миома матки	92 (12,2%)	13 (6,8%)	0,035*
Гиперпластические процессы эндометрия	77 (10,2%)	16 (8,4%)	0,456
Хронический гастрит	36 (4,8%)	15 (7,9%)	0,090
Хронический пиелонефрит	28 (3,7%)	9 (4,7%)	0,518
Язвенная болезнь желудка	7 (0,9%)	1 (0,5%)	0,588
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	4 (0,5%)	1 (0,5%)	0,993
Гипотиреоз	29 (3,8%)	11 (5,8%)	0,236
Сахарный диабет 2 типа	5 (0,7%)	3 (1,6%)	0,219
Гипертоническая болезнь	48 (6,4%)	19 (10%)	0,082
Прием комбинированных оральных контрацептивов	64 (15,8%)	23 (12,1%)	0,088
Длительность приема КОК в годах	7,38 ± 2,65	6,13 ± 2,83	0,062
Прием менопаузальной гормональной терапии	94 (27%)	10 (5,2%)	0,005*
Длительность приема МГТ в годах	7,68 ± 2,92	4,8 ± 2,04	0,002*

**Примечание:** \* - связь фактора риска с вероятностью развития РМЖ – статистически значима ( $p < 0,05$ ); Me – mean – среднее значение; Q25, Q75 – квартили 25 и 75

При изучении метаболических нарушений были выявлены достоверные различия по ИМТ у пациенток исследуемых групп ( $p=0,001$ ). У пациенток IV группы достоверно чаще встречалось ожирение III степени 77 (10,2%) в сравнении с группой контроля 2 (1%) ( $p < 0,001$ ).

При изучении гинекологического анамнеза были обнаружены достоверные различия по частоте встречаемости нерегулярного менструального цикла и миомы матки в исследуемых группах. У пациенток IV группы достоверно чаще отмечен нерегулярный менструальный цикл 504 (67%), по сравнению с группой контроля 55 (29%) ( $p < 0,001$ ). Также у пациенток основной группы достоверно чаще встречалась патология миометрия с формированием миоматозных узлов 92 (12,2%), чем в группе контроля 13 (6,8%) ( $p=0,035$ ).

Из 405 пациенток репродуктивного периода с верифицированным РМЖ прием КОК был отмечен у 64 (15,8%), в группе контроля прием препаратов был отмечен у 23 (23%) пациенток из 100, достоверных различий между группами выявлено не было ( $p=0,088$ ). Среди 348 пациенток основной группы менопаузального периода прием МГТ был отмечен у 94 (27%), в группе контроля прием препаратов был отмечен у 10 (11,1%) из 90 пациенток. Достоверно чаще прием препаратов МГТ был отмечен у пациенток с морфологически подтвержденным раком молочной железы ( $p=0,005$ ), также у пациенток данной группы отмечен достоверно более длительный прием препаратов МГТ по сравнению с группой контроля ( $p=0,002$ ).

### **2.3. Методы обследования**

Ретроспективно проводилось изучение медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни) пациенток за период 2012-2021 гг. Основываясь на медицинской документации, мы провели сравнительный анализ данных соматического и репродуктивного анамнеза, клинико-морфологических особенностей заболеваний, указаний на прием КОК или МГТ и его длительность.

## 2.4. Статистическая обработка данных

В исследовании статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения SPSS 23.0. С помощью теста Колмогорова-Смирнова определяли достоверность нормальности распределения параметров. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической  $M$  и ее среднеквадратического отклонения  $\pm \sigma$ . При нормальности распределения параметра определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего. Если распределение параметра было отлично от нормального определяли квартильный интервал (25-ый, 50-ый и 75-ый процентиля). Методы Спирмана и Пирсона применялись для оценки корреляционных взаимосвязей. Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ . Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки  $p < 0,05$ , что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

С целью определения влияния приема гормональных препаратов на развитие событий (рак) проводили многофакторный регрессионный логистический анализ. ROC – анализ выполняли с целью оценки чувствительности и специфичности маркера.

Величина площади под кривой (area under the curve, AUC) характеризовала качество проведенного ROC – анализа в соответствии с эмпирическим правилом Хосмера и Лемешоу:

0,5 - крайне низкое;

0,5-0,7 – плохое;

0,7-0,8- приемлемое;

0,8-0,9 - очень хорошее;

>0,9 – превосходное.

С помощью метода бинарной логистической регрессии нами была построена прогностическая модель, позволяющая определить вероятность возникновения рака яичников в зависимости от различных факторов риска. Отбор факторов для модели выполнялся методом исключения по методу Вальда. Пороговое значение логистической функции  $P$  было определено с помощью ROC-анализа. С помощью величины точки отсечения (cut-off) проверяли риски развития рака как показатели выше или ниже данной точки отсечения, затем рассчитывали специфичность, чувствительность и точность теста.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Особенности развития онкологических заболеваний женской репродуктивной системы у пациенток, принимавших комбинированные оральные контрацептивы

В нашей работе проводилась оценка частоты встречаемости и морфологических характеристик рака органов женской репродуктивной системы, клиничко-anamnestических данных у пациенток, которые принимали КОК. По результатам изучения анамнеза пациенток онкогинекологического профиля нами был выявлен достоверно более частый прием КОК в группе пациенток с морфологически подтвержденным РШМ по сравнению с группой контроля ( $p=0,023$ ).

#### 3.1.1. Особенности развития рака шейки матки у пациенток, принимавших комбинированные оральные контрацептивы

Морфологические характеристики РШМ в зависимости от указаний на прием КОК, представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Морфологические характеристики РШМ в зависимости от указаний на прием КОК

Морфологические характеристики РШМ	Пациентки с верифицированным РШМ		p
	Отмечен прием КОК (54 – 100%)	Не отмечен прием КОК (237 – 100%)	
Возраст	44,21± 5,33	47,52 ± 7,94	0,072
TisN0M0	17 (31,5%)	46 (19,4%)	0,052
T1a1N0M0	9 (16,6%)	33 (14%)	0,605
T1a2N0M0	14 (26%)	23 (9,7%)	0,002*
T1b1N0M0	11 (20,3%)	25 (10,5%)	0,048*
T1b2N0-1M0	0 (0%)	29 (12,2%)	0,007*
T2a1N0-1M0	2 (3,7%)	32 (13,5%)	0,044*
T2a2N0-1M0	1 (1,8%)	18 (7,6%)	0,124
T2bN0-1M0	0 (0%)	21 (8,8%)	0,024*
T3aN0-1M0	0 (0%)	6 (2,5%)	0,238
T3bN1M0-1	0 (0%)	4 (1,6%)	0,335

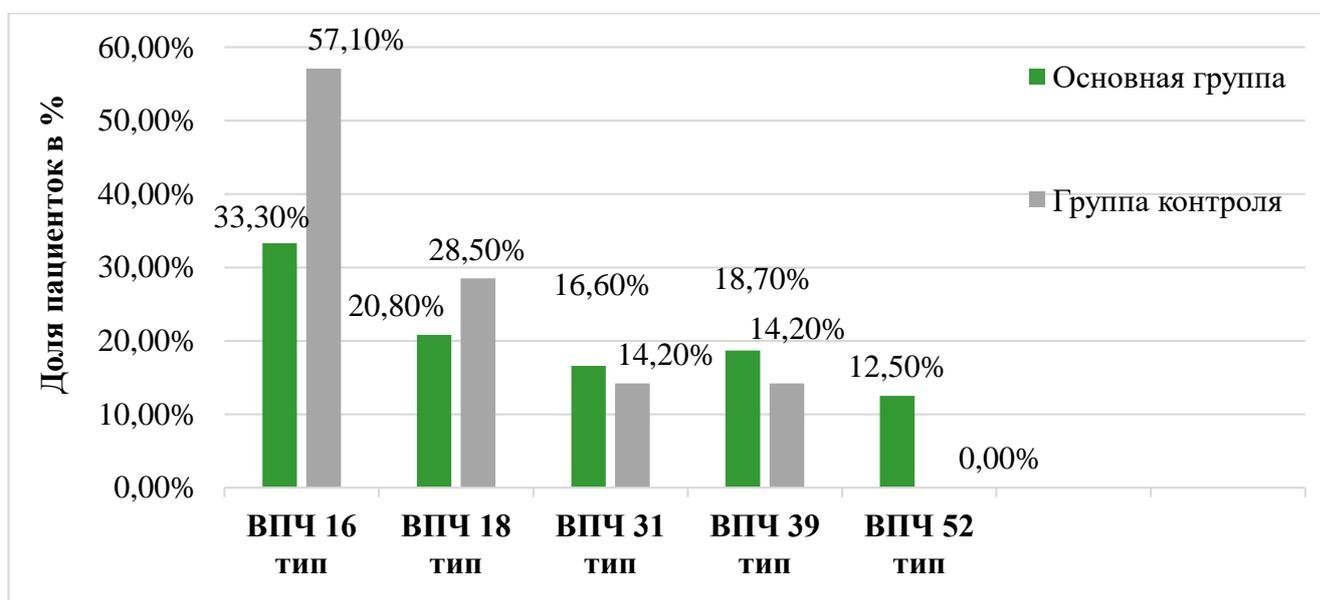
## Продолжение Таблицы 6

Плоскоклеточный рак	54 (100%)	233 (98,3%)	0,337
Аденокарцинома	0 (0%)	4 (1,6%)	0,335
G1	45 (83,1%)	209 (88,1%)	0,335
G2	9 (16,6%)	24 (10,1%)	0,172
G3	0 (0%)	4 (1,6%)	0,337

**Примечание:** \* статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

В группе пациенток, принимавших КОК, РШМ чаще был верифицирован на стадиях TisN0M0 17 (31,5%), T1a2N0M0 14 (26%), T1b1N0M0 11 (20,3%). Статистически значимые различия между группами были получены по частоте встречаемости стадий T1a2N0M0, T1b1N0M0 ( $p=0,002$ ;  $p=0,048$ ). В группе пациенток, принимавших КОК, РШМ по морфологической картине был представлен плоскоклеточным раком 54 (100%) с высокой 45 (83,3%) и умеренной степенью дифференцировки 9 (16,6%). Статистически значимых различий между группами по морфологическим характеристикам получено не было ( $p > 0,05$ ).

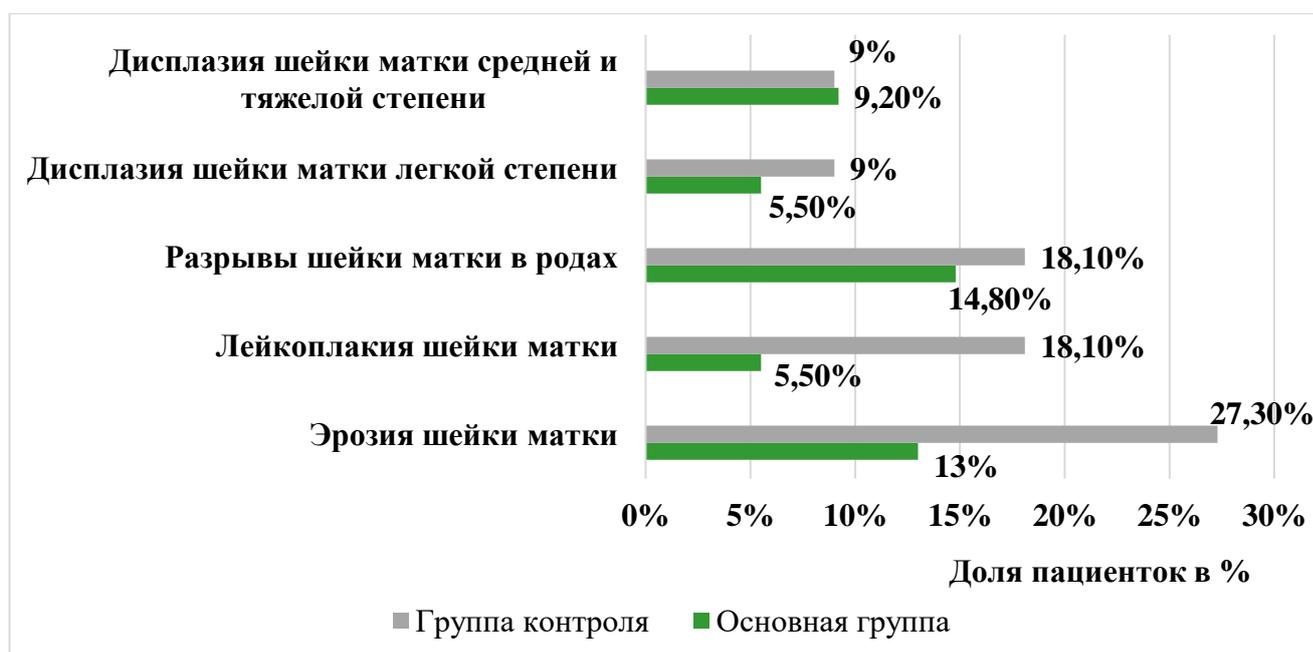
Частота встречаемости высокоонкогенных типов ВПЧ у пациенток основной и контрольной группы, которые принимали КОК представлена на Рисунке 4.



**Рисунок 4 – Частота встречаемости высокоонкогенных типов ВПЧ у пациенток основной и контрольной группы, которые принимали КОК**

ВПЧ высокоонкогенных типов достоверно чаще встречались в группе пациенток с верифицированным РШМ, принимавшие КОК, по сравнению с пациентками, у которых прием КОК отсутствовал ( $p=0,035$ ). Однако, при детальном анализе частоты встречаемости каждого типа ВПЧ в исследуемых группах достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

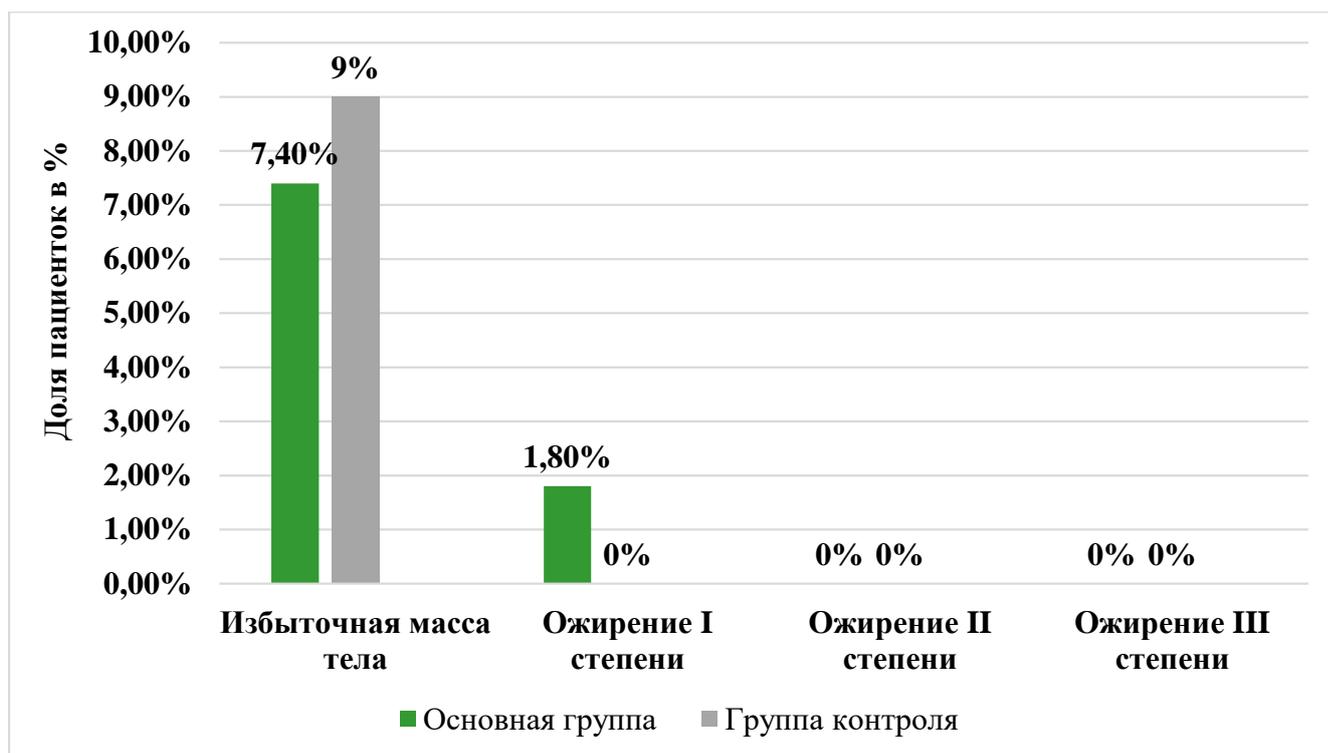
Частота встречаемости патологии шейки матки у пациенток основной и контрольной группы, которые принимали КОК, представлена на Рисунке 5.



**Рисунок 5 - Частота встречаемости патологии шейки матки у пациенток основной и контрольной группы, которые принимали КОК**

Статистически значимых различий по частоте встречаемости патологии шейки матки в исследуемых группах выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При изучении частоты встречаемости нарушения жирового обмена у пациенток основной и контрольной группы, которые принимали КОК, выявлена избыточная масса тела у 7,4% пациенток основной группы и у 9% пациенток группы контроля, ожирение I степени 1,8% у пациенток основной группы ( $p > 0,05$ ) [Рисунок 6].

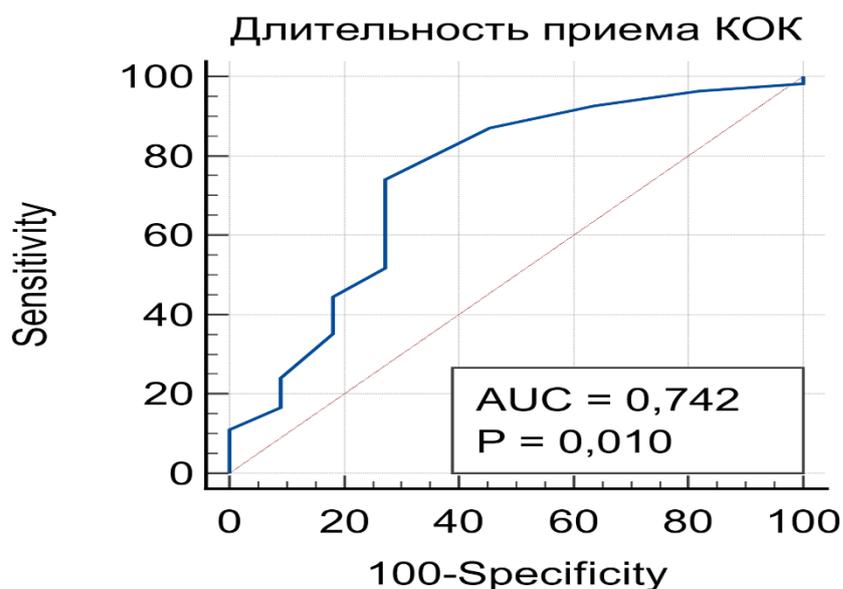


**Рисунок 6 – Распределение пациенток основной и контрольной группы, которые принимали КОК, в зависимости от степени нарушения жирового обмена**

По результату многофакторного анализа нами выявлено, что длительный прием КОК ассоциирован с повышением риска развития РШМ (ОР 1,230; 95% ДИ 1,064-1,423;  $p=0,018$ ).

Прием препаратов КОК обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РШМ ( $AUC=0,742$ ); чувствительность этого предиктора составляет 74,07%, специфичность 72,73% (Рисунок 7).

При изучении динамики риска развития РШМ в зависимости от длительности приема КОК мы обнаружили, что прием КОК суммарно более 7 лет был ассоциирован с тенденцией к повышению риска РШМ (ОР 1,68; 95% ДИ 1,1–2,5;  $p=0,010$ ).



**Рисунок 7 - ROC-кривая риска развития РШМ, у пациенток принимавших КОК**

### **3.2. Особенности развития онкологических заболеваний женской репродуктивной системы у пациенток, принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии**

В нашей работе проводилась оценка частоты встречаемости и морфологических характеристик рака органов женской репродуктивной системы, клинико-анамнестических данных у пациенток, которые принимали МГТ. По результатам изучения анамнеза пациенток онкогинекологического профиля нами был выявлен достоверно более частый прием МГТ в группе пациенток с морфологически подтвержденным РТМ ( $p < 0,014$ ), РЯ ( $p=0,037$ ), РМЖ ( $p=0,005$ ).

#### **3.2.1. Особенности развития рака тела матки у пациенток, принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии**

Морфологические характеристики РТМ в зависимости от указаний на прием МГТ, представлены в Таблице 7.

Таблица 7 - Морфологические характеристики РТМ в зависимости от указаний на прием МГТ

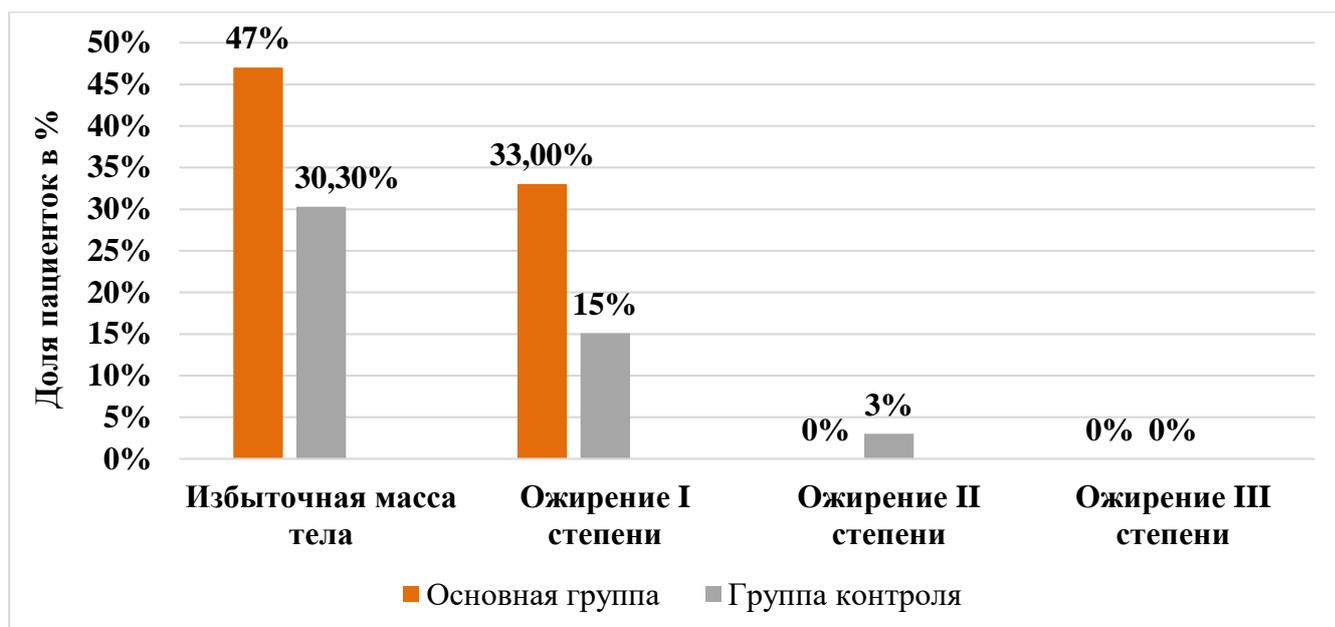
Морфологические характеристики РТМ	Пациентки с верифицированным РТМ		p
	Отмечен прием МГТ (164 – 100%)	Не отмечен прием МГТ (310 – 100%)	
Возраст	56,87± 4,16	54,41 ± 10,14	0,078
TisN0M0	1 (0,6%)	12 (3,8%)	0,039*
T1aN0M0	127 (77,4%)	218 (70,3%)	0,098
T1bN0M0	31 (19%)	48 (15,4%)	0,343
T2N0-1M0	4 (2,4%)	27 (8,7%)	0,009*
T3aN0-1M0	0 (0%)	2 (0,6%)	0,303
T3bN0-1M0	1 (0,6%)	3 (0,9%)	0,686
G1	82 (50%)	197 (63,5%)	0,005*
G2	78 (47,5%)	97 (31,2%)	<0,001*
G3	4 (2,4%)	16 (5,1%)	0,161

**Примечание:** \* статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

В группе пациенток, принимавших МГТ, РТМ чаще был верифицирован на стадиях T1aN0M0 127 (77,4%), T1bN0M0 31 (19%), что было статистически не значимо для исследуемых групп ( $p=0,098$ ;  $p=0,343$ ). Все случаи РТМ по морфологической картине представлены эндометриоидной аденокарциномой высокой 82 (50%) и умеренной степеней дифференцировки 78 (47,5%), что было статистически значимо ( $p=0,005$ ;  $p < 0,001$ ).

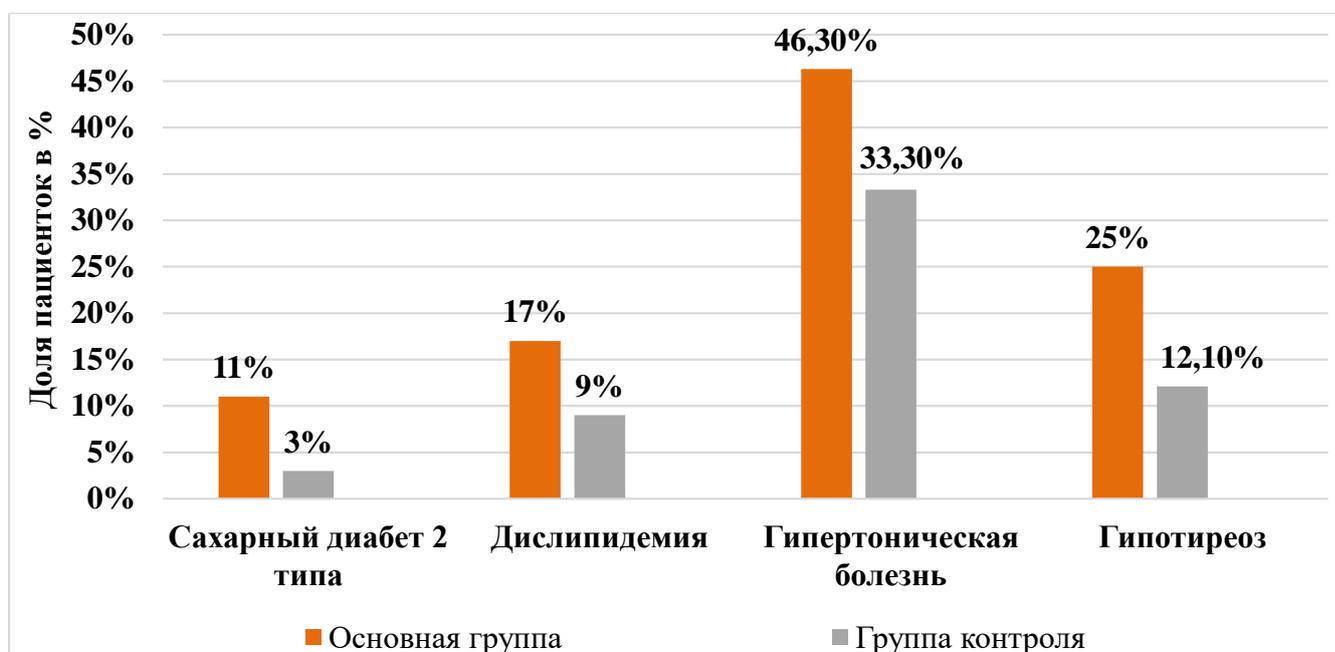
В основной группе у 77 (47%) пациенток была отмечена избыточная масса тела, ожирение I степени у 54 (33%) пациенток, в группе контроля 9 (30,3%) и 5 (15,1%), соответственно. Были выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости избыточной массы тела и ожирения I степени у пациенток основной и контрольной группы, принимавших МГТ ( $p=0,038$ ;  $p=0,042$ ). Распределение пациенток основной и контрольной группы, которые принимали МГТ, в зависимости от индекса массы тела представлено на Рисунке 8.

По результату многофакторного анализа нами выявлено, что длительный прием препаратов МГТ ассоциирован с повышением риска развития РТМ (ОР 1,29; 95% ДИ 1,029–1,239;  $p < 0,001$ ).



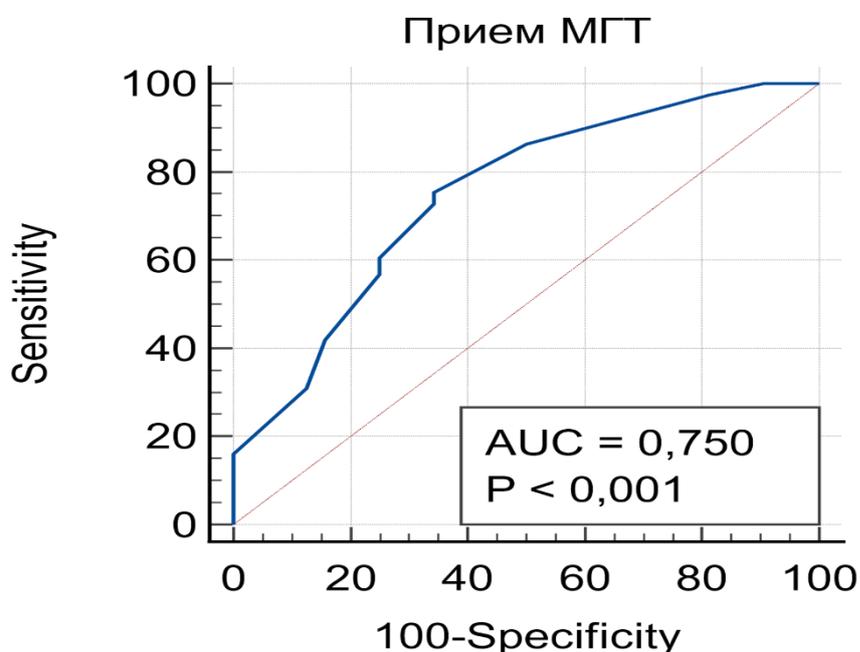
**Рисунок 8 - Распределение пациенток основной и контрольной группы, которые принимали МГТ, в зависимости от индекса массы тела**

В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий по частоте встречаемости метаболических нарушений и гипотиреоза у пациенток основной и контрольной группы, которые принимали МГТ ( $p > 0,05$ ) [Рисунок 9].



**Рисунок 9 - Частота встречаемости метаболических нарушений и гипотиреоза у пациенток основной и контрольной группы, которые принимали МГТ**

При проведении ROC-анализа выявлено, что прием МГТ обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РТМ ( $AUC=0,750$ ); чувствительность этого предиктора составляет 75,31%, специфичность 65,62% (Рисунок 10).



**Рисунок 10 - ROC-кривая риска развития РТМ у пациенток, которые принимали МГТ**

При изучении динамики риска развития РТМ в зависимости от длительности приема МГТ мы обнаружили, что прием МГТ суммарно более 6 лет был ассоциирован с тенденцией к повышению риска РТМ ( $OR\ 1,432$ ; 95% ДИ 1,172–1,750;  $p < 0,001$ ).

### **3.2.2. Особенности развития рака яичников у пациенток, принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии**

Морфологические характеристики РЯ в зависимости от указаний на прием МГТ, представлены в Таблице 8.

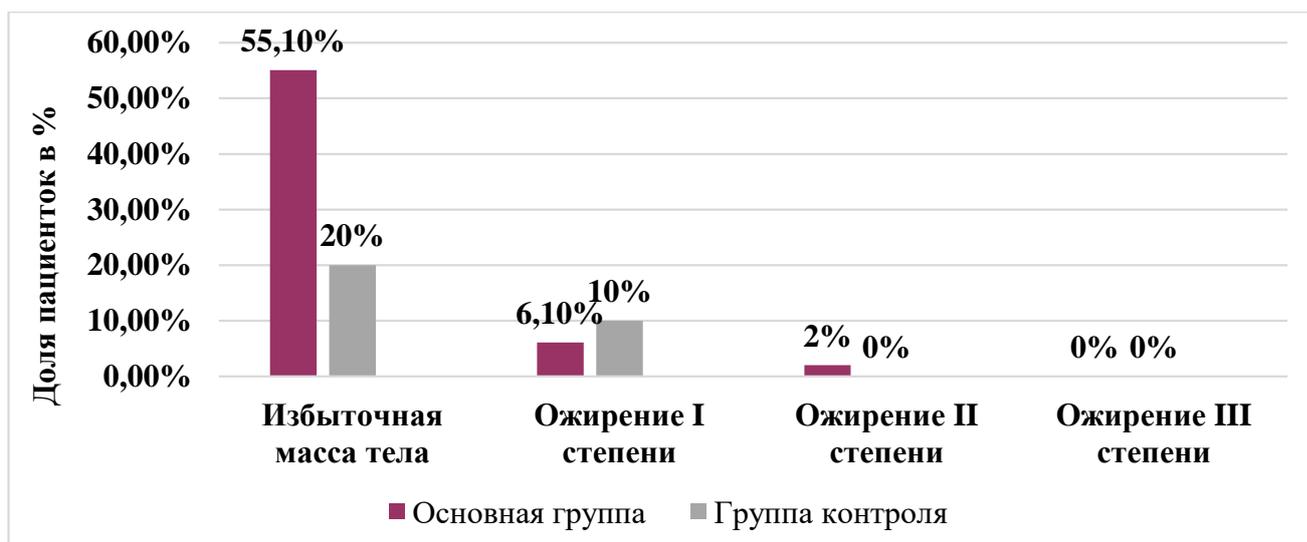
Таблица 8 - Морфологические характеристики РЯ в зависимости от указаний на прием МГТ

Морфологические характеристики РЯ	Пациентки с верифицированным РЯ		p
	Отмечен прием МГТ (49-100%)	Не отмечен прием МГТ (275-100%)	
Возраст	51,67± 3,71	49,44 ± 7,12	0,085
T1aN0M0	5 (10,2%)	24 (8,7%)	0,739
T1bN0M0	8 (16,3%)	38 (13,8%)	0,644
T1c1-3N0M0	10 (20,4%)	43 (15,6%)	0,406
T2aN0M0	13 (26,5%)	53 (19,2%)	0,246
T2bN0M0	11 (22,4%)	104 (37,8%)	0,032*
T3aN1M0	2 (4%)	8 (3%)	0,662
T3bN1M0-1	0 (0%)	5 (1,8%)	0,342
Серозная карцинома	45 (91,8%)	234 (85%)	0,209
low grade	9 (20%)	30 (12,8%)	0,204
high grade	36 (80%)	204 (74,1%)	0,204
Светлоклеточная карцинома	2 (4%)	20 (7,2%)	0,414
Недифференцированная карцинома	0 (0%)	3 (1%)	0,463
Муцинозная аденокарцинома	0 (0%)	4 (1,4%)	0,396
Опухоль Бреннера	0 (0%)	2 (0,7%)	0,550
Эндометриоидная карцинома	2 (4%)	12 (4,3%)	0,929

**Примечание:** \* статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

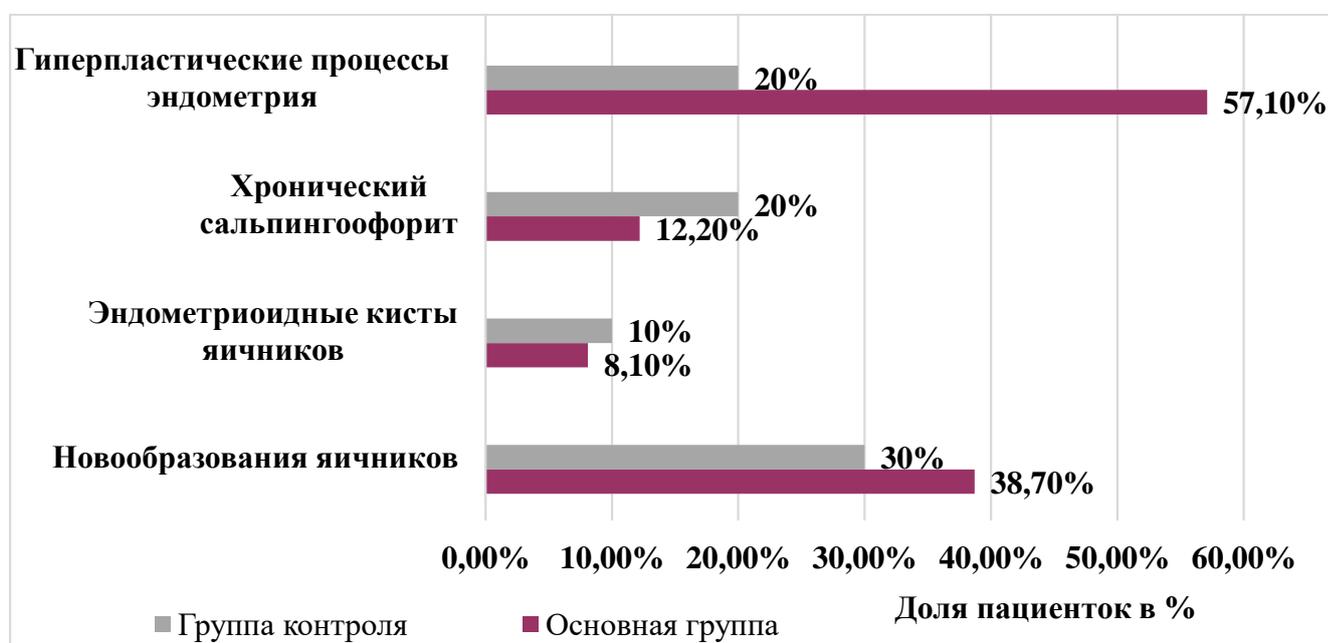
В группе пациенток, принимавших МГТ, РЯ чаще был верифицирован на стадии T2bN0M0 11 (22,4%), что было статистически значимо для исследуемых групп ( $p=0,032$ ). По морфологической характеристике РЯ ассоциированный с приемом МГТ чаще был представлен серозной карциномой 45 (91,8%) high grade 36 (80%). Статистически значимых различий между группами по морфологическим характеристикам получено не было ( $p > 0,05$ ).

При анализе распределения пациенток исследуемых групп в соответствии со степенью нарушения жирового обмена были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости избыточной массы тела у 27 пациенток в основной группе (55,1%) и у 2 пациенток группы контроля (20%) ( $p=0,044$ ) [Рисунок 11].



**Рисунок 11 - Распределение пациенток основной и контрольной группы, которые принимали МГТ, в зависимости от индекса массы тела**

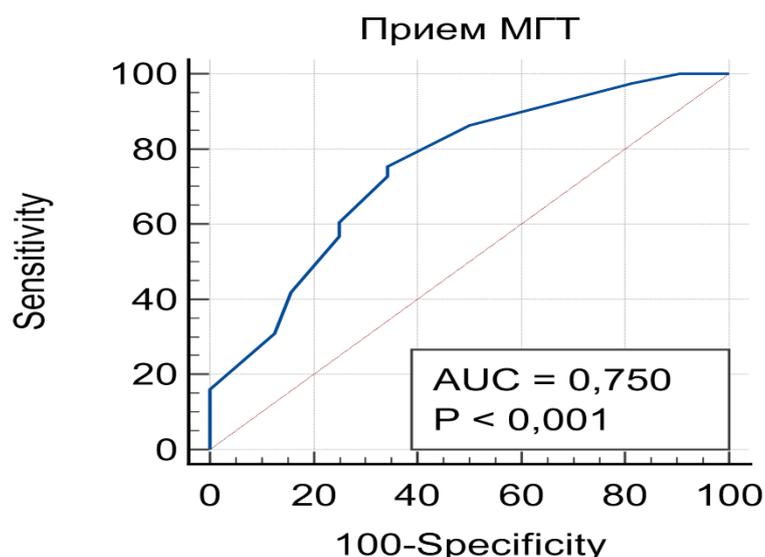
В нашем исследовании было выявлено достоверное различие по частоте встречаемости гиперпластических процессов эндометрия по данным анамнеза у пациенток основной и контрольной группы, которые принимали МГТ ( $p=0,033$ ) [Рисунок 12].



**Рисунок 12 - Частота встречаемости патологии женских репродуктивных органов у пациенток основной и контрольной группы, которые принимали МГТ**

По результату многофакторного анализа нами выявлено, что длительный прием МГТ ассоциирован с повышением риска развития РЯ (ОР 1,21; 95% ДИ 1,062–1,422;  $p=0,004$ ).

При проведении ROC-анализа выявлено, что прием МГТ обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РЯ ( $AUC=0,750$ ); чувствительность этого предиктора составляет 77,5%, специфичность 79% (Рисунок 13).



**Рисунок 13 - ROC-кривая риска развития РЯ у пациенток, которые принимали МГТ**

При изучении динамики риска развития РЯ в зависимости от длительности приема МГТ мы обнаружили, что прием МГТ суммарно более 9 лет был ассоциирован с тенденцией к повышению риска РЯ (ОР 1,65; 95% ДИ 1,2–2,3;  $p=0,010$ ).

### **3.2.3. Особенности развития рака молочной железы у пациенток, принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии**

Морфологические характеристики РМЖ в зависимости от указаний на прием МГТ, представлены в Таблице 9.

Таблица 9 - Морфологические характеристики РМЖ в зависимости от указаний на прием МГТ

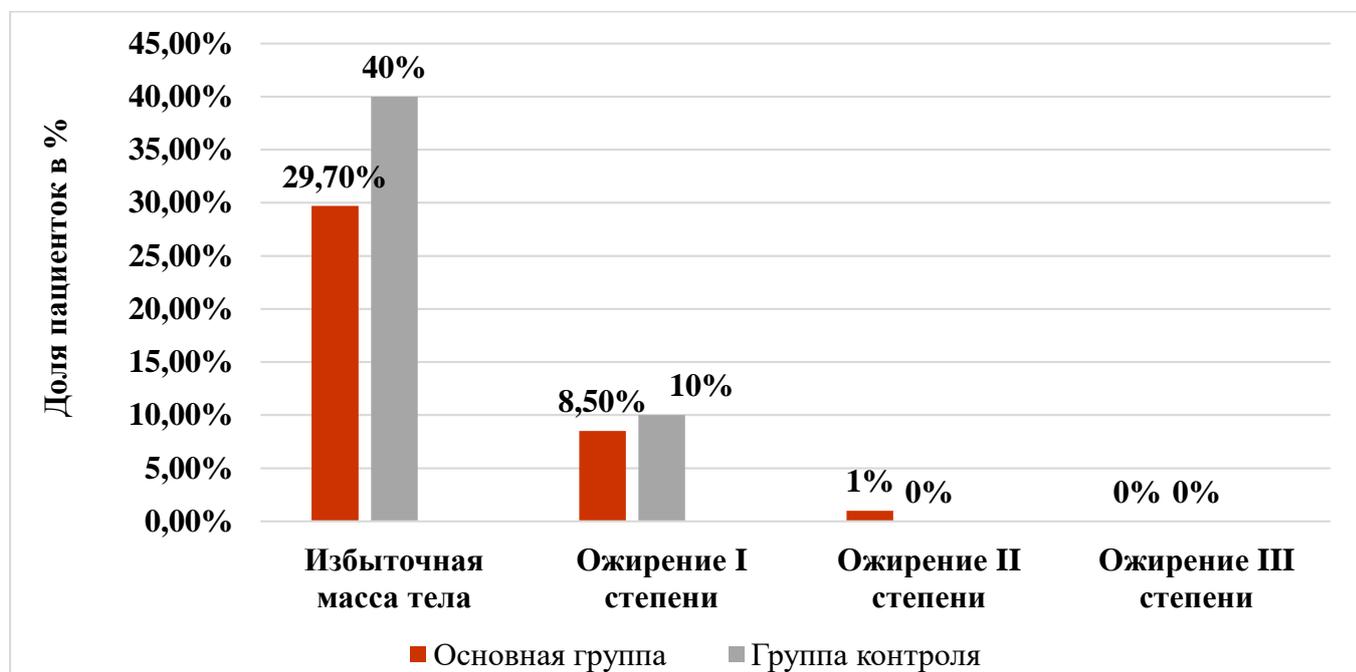
Морфологические характеристики РМЖ	Пациентки с верифицированным РМЖ		p
	Отмечен прием МГТ (94 – 100%)	Не отмечен прием МГТ (659 – 100%)	
Возраст	47,24 ± 7,5	49,33 ± 5,1	0,521
T1aN0M0	20 (21,2%)	128 (19,2%)	0,673
T1bN0-1M0	37 (39,3%)	242 (36,7%)	0,621
T1cN0-1M0	17 (18%)	74 (11,2%)	0,057
T2N0-2M0	18 (19,1%)	204 (31%)	0,019*
T3N1-2M0	2 (2,1%)	11 (1,6%)	0,750
Инвазивная протоковая карцинома неспецифицированная	51 (54,2%)	272 (41,2%)	0,018*
Инвазивная дольковая карцинома неспецифицированная	34 (36,1%)	249 (37,7%)	0,763
Внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией	9 (9,5%)	138 (21%)	0,010*
G1	65 (69,1%)	59 (9%)	<0,001*
G2	27 (28,7%)	494 (75%)	0,005*
G3	2 (2,1%)	106 (16%)	<0,001*
Люминальный А	10 (10,6%)	232 (35,2%)	<0,001*
Люминальный В HER2 отрицательный	76 (80,8%)	205 (31,1%)	<0,001*
Люминальный В HER2 положительный	7 (7,4%)	111 (16,8%)	0,020*
HER2 положительный (нелюминальный)	1 (1%)	100 (15,1%)	<0,001*
Базальноподобный	0 (0%)	11 (1,6%)	0,207

**Примечание:** \* статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

В группе пациенток, принимавших МГТ, РМЖ чаще был верифицирован на стадиях T1aN0M0 20 (21,2%), T1bN0-1M0 37 (39,3%), T2N0-2M0 18 (19,1%). Статистически значимые различия между группами были получены по частоте встречаемости стадии T2N0-2M0 ( $p=0,019$ ). В группе пациенток, принимавших МГТ, РМЖ по морфологической картине был представлен инвазивной протоковой карциномой неспецифицированной 51 (54,2%) с высокой 65 (69,1%) степенью дифференцировки, что было статистически значимо ( $p=0,018$ ;  $p < 0,001$ ).

Из молекулярно-биологических подтипов РМЖ, ассоциированный с приемом МГТ, чаще был представлен люминальным В HER2 отрицательным 76 (80,8%), что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ).

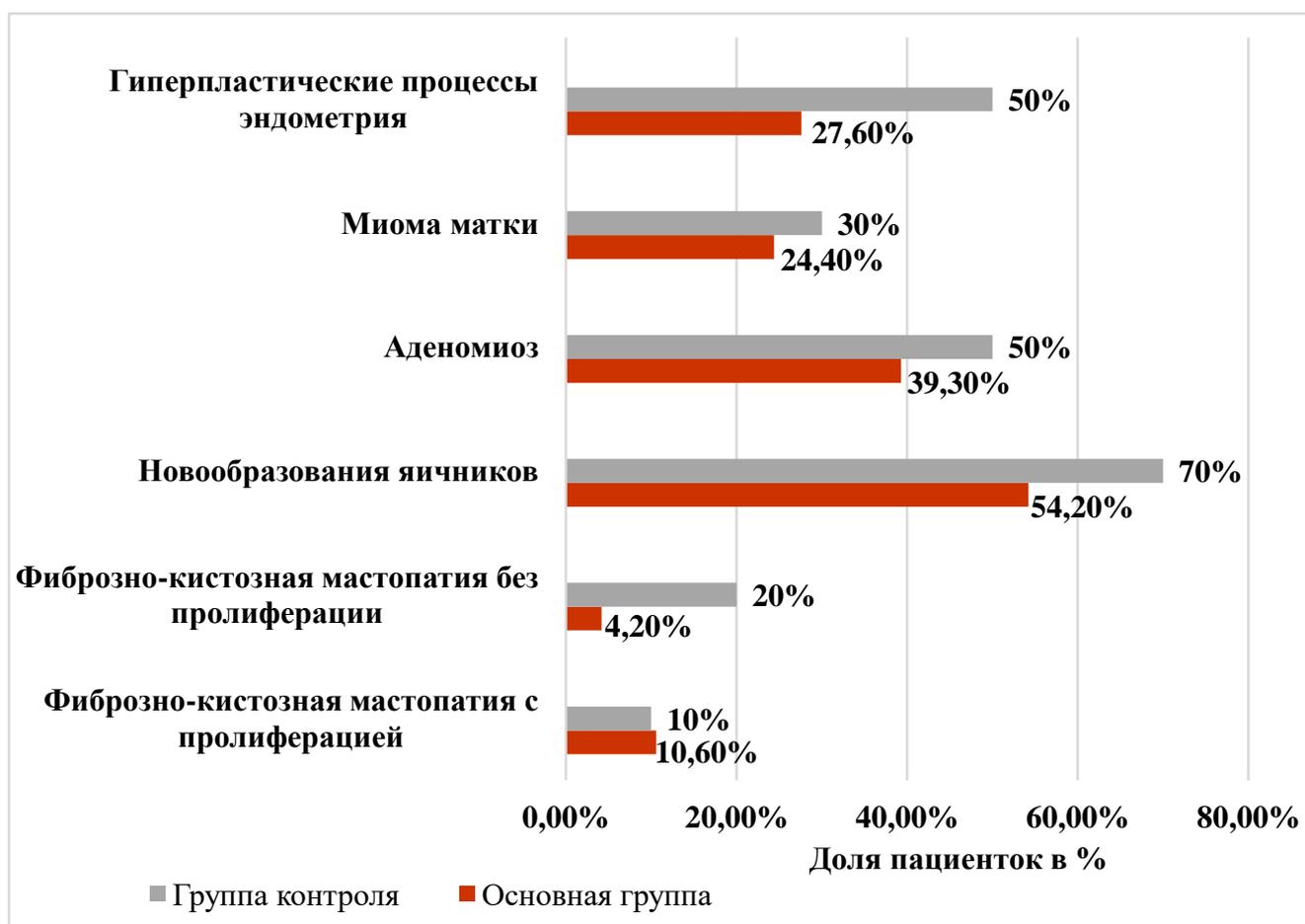
В целом, при анализе распределения пациенток исследуемых групп в соответствии со степенью нарушения жирового обмена достоверных различий получено не было ( $p > 0,05$ ) [Рисунок 14].



**Рисунок 14 - Распределение пациенток основной и контрольной группы, которые принимали МГТ, в зависимости от индекса массы тела**

По результату многофакторного анализа нами выявлено, что длительный прием препаратов МГТ ассоциирован с повышением риска развития РМЖ (ОР 1,22; 95% ДИ 1,120–1,338;  $p=0,004$ ).

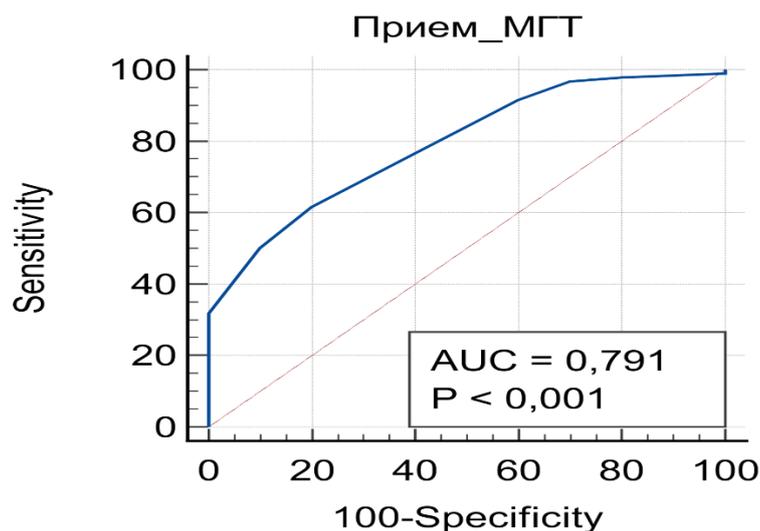
В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий по частоте встречаемости патологии женских репродуктивных органов у пациенток основной и контрольной группы, которые принимали МГТ ( $p > 0,05$ ) [Рисунок 15].



**Рисунок 15 - Частота встречаемости патологии женских репродуктивных органов у пациенток основной и контрольной группы, которые принимали МГТ**

При проведении ROC-анализа выявлено, что прием МГТ обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РМЖ ( $AUC=0,791$ ); чувствительность этого предиктора составляет 61,7%, специфичность 80% (Рисунок 16).

При изучении динамики риска развития РМЖ в зависимости от длительности приема МГТ мы обнаружили, что прием МГТ суммарно более 6 лет был ассоциирован с тенденцией к повышению риска РМЖ ( $OR\ 1,18$ ; 95% ДИ 1,02–1,36;  $p < 0,001$ ).



**Рисунок 16 - ROC-кривая риска развития РМЖ у пациенток, которые принимали МГТ**

### **3.3. Стратификация риска развития онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, у женщин принимавших комбинированные оральные контрацептивы**

#### **3.3.1. Стратификация риска развития рака шейки матки**

По методу бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель, позволяющая определить вероятность возникновения РШМ в зависимости от различных факторов риска. С использованием метода Вальда проводили отбор факторов риска для модели. Полученная регрессионная функция представлена ниже:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (1)$$

$$z = -2,23 + 1,68 * X_{16\text{тип ВПЧ}} + 0,19 * X_{\text{ИМТ}} + 0,10 * X_{\text{длит.приема КОК}},$$

где  $P$  – вероятность возникновения рака шейки матки,

$e$  – основание натуральных логарифмов, иррациональная константа, приблизительно равно 2,71828,

$X_{16\text{тип}}$  – ВПЧ 16 тип,

$X_{\text{ИМТ}}$  – индекс массы тела  $\text{кг}/\text{м}^2$ ,

$X_{\text{длит.приема КОК}}$  – длительность приема КОК в годах.

В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии, тенденция к повышению риска развития РШМ ассоциирована с такими факторами как: персистенция ВПЧ 16 типа, величина ИМТ  $\text{кг}/\text{м}^2$  и длительность приема КОК.

Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (1), с вероятностью развития РШМ, представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (1), с вероятностью развития РШМ

Факторы риска рака шейки матки	AOR**; 95% ДИ	p
ВПЧ 16 тип	5,39; 1,81–16,03	0,002*
ИМТ $\text{кг}/\text{м}^2$	1,13; 1,04–1,22	0,004*
Длительность приема КОК годы	1,11; 1,02–1,20	0,015*

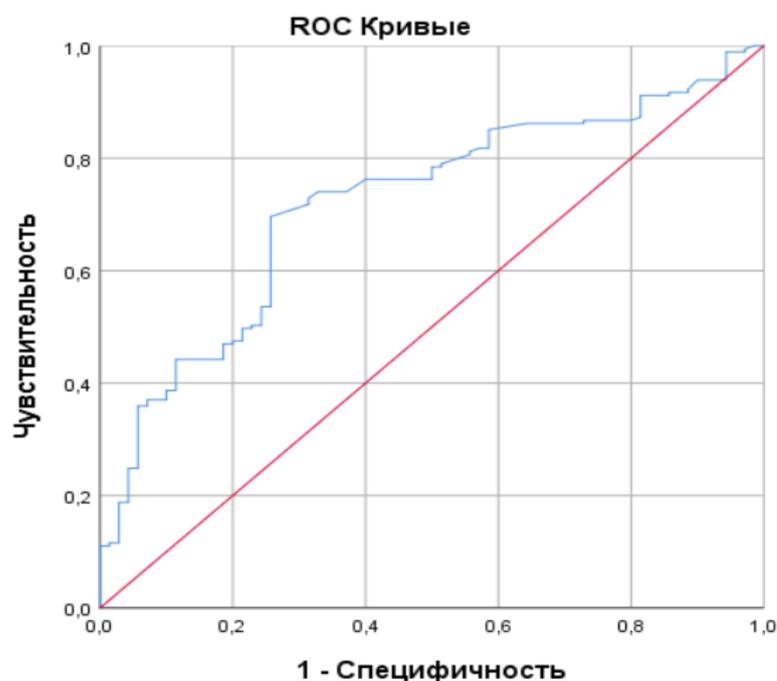
**Примечание:** \* - связь фактора риска с вероятностью развития РШМ – статистически значима ( $p < 0,05$ ); \*\* - отношение скорректированных шансов (adjusted odds ratio, AOR)

Прогностическая модель (1) характеризовалась коэффициентом детерминации  $R^2$  Найджелкера, равным 0,66, то есть в модели учитывалось 66,0% факторов, которые оказывали влияние на вероятность развития РШМ, модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

С помощью ROC-анализа определяли пороговое значение логистической функции P (Рисунок 17).

ROC-кривая характеризовалась значением  $AUC=0,72\pm 0,34$  (95% ДИ 0,65–0,79).

Величина прогностической функции P в точке cut-off соответствовала уровню 0,659. При значениях функции 0,659 и выше прогнозировался высокий риск развития РШМ. При значениях ниже 0,659 – низкий риск РШМ.



**Рисунок 17 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития рака шейки матки от значений логистической функции P**

При полученной пороговой величине функции P чувствительность модели составила 72,9%, специфичность – 68,6%, положительное прогностическое значение – 83%, отрицательное прогностическое значение – 31,5%, точность – 79,3%.

Основываясь на полученных данных о факторах риска РШМ, мы разработали алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении КОК с позиции профилактики РШМ (Рисунок 18).

Разработанный нами алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении КОК с позиции профилактики РШМ демонстрирует с одной стороны тактику динамического наблюдения пациенток с этапа назначения КОК и в течение всего периода приема препаратов, а с другой - позволяет выделить группу повышенного риска развития РШМ.



**Рисунок 18 – Алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении КОК с позиции профилактики РШМ**

### 3.4. Стратификация риска развития онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, у женщин принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии

#### 3.4.1. Стратификация риска развития рака тела матки

По методу бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель, позволяющая определить вероятность возникновения РТМ в зависимости от различных факторов риска. С использованием метода Вальда проводили отбор факторов риска для модели. Полученная регрессионная функция представлена ниже:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (2)$$

$$z = -12,95 + 0,24 * X_{\text{ИМТ}} + 3,99 * X_{\text{аденомиоз}} + 1,29 * X_{\text{гипер.пр.энд.}} + 2,63 * X_{\text{ГБ}} + 0,16 * X_{\text{длит.приема МГТ}},$$

где P – вероятность возникновения рака тела матки,

e – основание натуральных логарифмов, иррациональная константа, приблизительно равно 2,71828,

$X_{\text{ИМТ}}$  – индекс массы тела кг/м<sup>2</sup>,

$X_{\text{аденомиоз}}$  – аденомиоз,

$X_{\text{гипер.пр.энд.}}$  – гиперпластические процессы эндометрия,

$X_{\text{ГБ}}$  – гипертоническая болезнь,

$X_{\text{длит.приема}}$  – длительность приема МГТ в годах.

В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии, тенденция к повышению риска развития РТМ ассоциирована с такими факторами как: величина ИМТ кг/м<sup>2</sup>, гиперпластические процессы эндометрия и гипертоническая болезнь по данным анамнеза, аденомиоз, длительность приема МГТ.

Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (2), с вероятностью развития РТМ, представлены в Таблице 11.

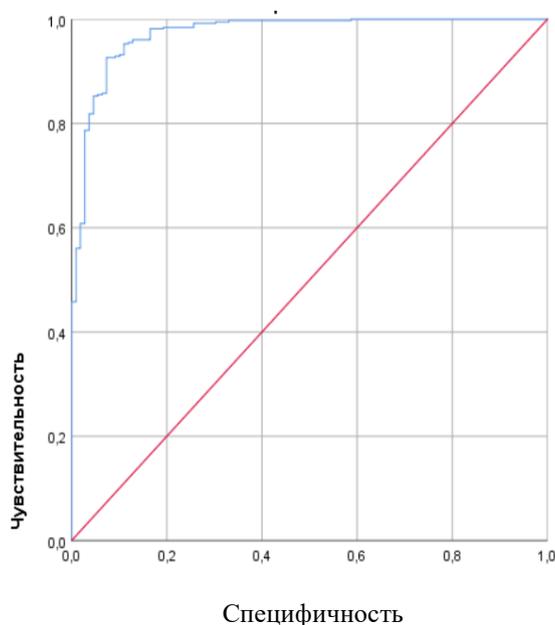
Таблица 11 – Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (2), с вероятностью развития РТМ

Факторы риска рака тела матки	AOR; 95% ДИ	p
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	1,27; 1,18–1,36	0,001*
Аденомиоз	54,02; 18,48–157,94	0,001*
Гиперпластические процессы эндометрия	3,62; 1,27–10,33	0,016*
Гипертоническая болезнь	13,90; 5,16–37,44	0,001*
Длительность приема МГТ в годах	1,17; 1,04–1,32	0,009*

**Примечание:** \* - связь фактора риска с вероятностью развития РТМ – статистически значима ( $p < 0,05$ )

Прогностическая модель (2) характеризовалась коэффициентом детерминации  $R^2$  Найджелкера, равным 0,80, то есть в модели учитывалось 82,0% факторов, которые оказывали влияние на вероятность развития РТМ, модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

С помощью ROC-анализа определяли пороговое значение логистической функции P (Рисунок 19).



**Рисунок 19 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития РТМ от значений логистической функции P**

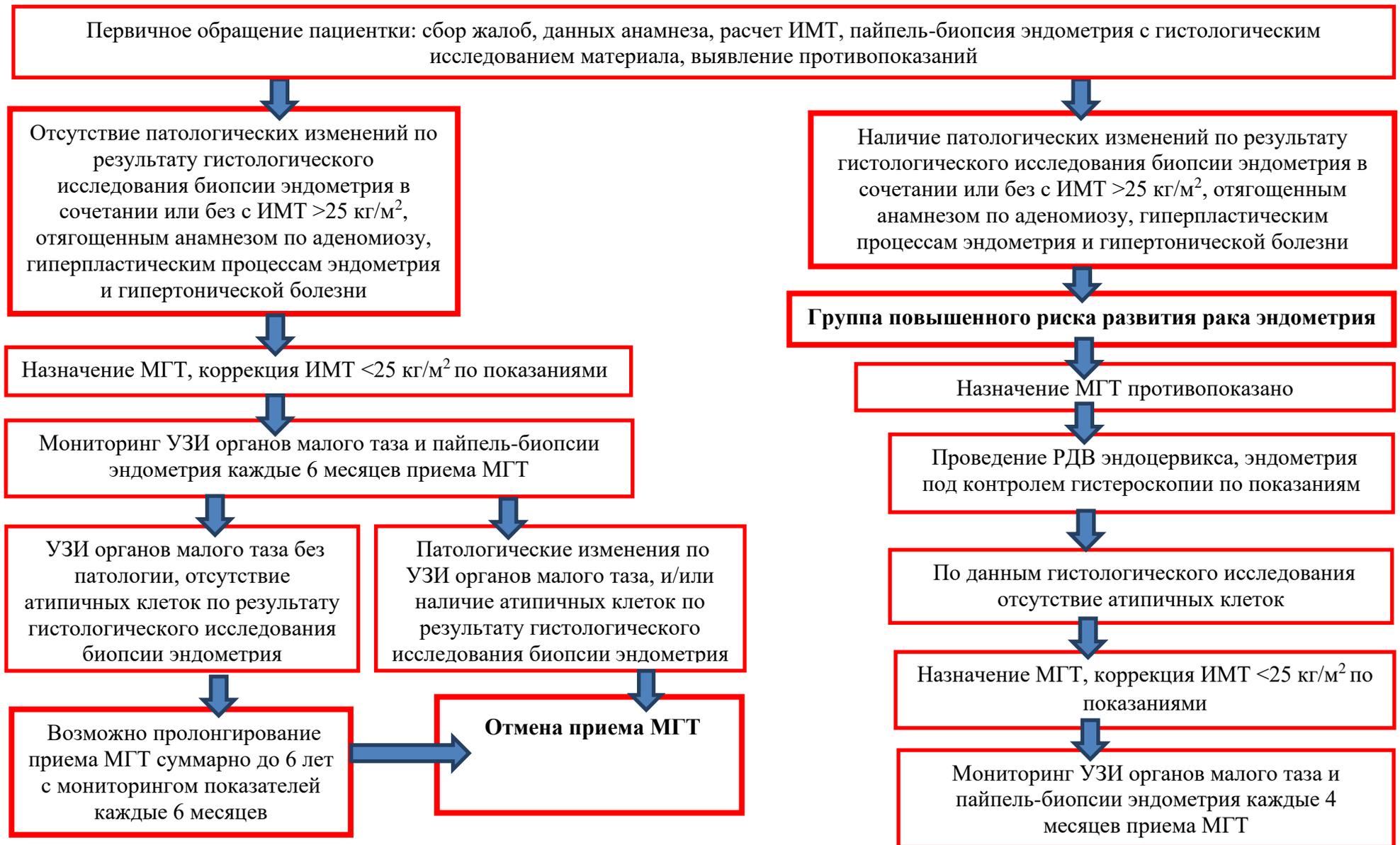
ROC-кривая характеризовалась значением  $AUC=0,97\pm 0,01$  (95% ДИ 0,96–0,99). Величина прогностической функции Р в точке cut-off соответствовала уровню 0,733. При значениях функции 0,733 и выше прогнозировался высокий риск возникновения РТМ. При значениях ниже 0,733 – низкий риск РТМ.

При полученной пороговой величине функции Р чувствительность модели составила 92,9%, специфичность – 90,8%, положительное прогностическое значение – 83,2%, отрицательное прогностическое значение – 65,7%, точность – 85,3%.

Основываясь на полученных данных о факторах риска РТМ, мы разработали алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении МГТ с позиции профилактики РТМ (Рисунок 20).

Разработанный нами алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении МГТ с позиции профилактики РТМ демонстрирует с одной стороны тактику динамического наблюдения пациенток с этапа назначения МГТ и в течение всего периода приема препаратов, а с другой - позволяет выделить группу повышенного риска развития РТМ.

Динамическое наблюдение пациенток в течение всего периода приема МГТ позволит своевременно диагностировать возникшие противопоказания и отменить прием МГТ до момента коррекции выявленных противопоказаний.



**Рисунок 20 – Алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении МГТ с позиции профилактики РТМ**

### 3.4.2. Стратификация риска развития рака яичников

По методу бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель, позволяющая определить вероятность возникновения РЯ в зависимости от различных факторов риска. С использованием метода Вальда проводили отбор факторов риска для модели. Полученная регрессионная функция представлена ниже:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (3)$$

$$z = -6,85 - 1 * X_{\text{гипер.пр.энд.}} + 1,05 * X_{\text{МГТ}} + 0,28 * X_{\text{ИМТ}}$$

где P – вероятность возникновения рака яичников,

e – основание натуральных логарифмов, иррациональная константа, приблизительно равно 2,71828,

$X_{\text{гипер.пр.энд.}}$  – гиперпластические процессы эндометрия,

$X_{\text{МГТ}}$  – прием МГТ,

$X_{\text{ИМТ}}$  – индекс массы тела кг/м<sup>2</sup>.

В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии, тенденция к повышению риска развития РЯ ассоциирована с такими факторами как: гиперпластические процессы эндометрия по данным анамнеза, величина ИМТ кг/м<sup>2</sup> и прием МГТ.

Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (3), с вероятностью развития РЯ, представлены в Таблице 12.

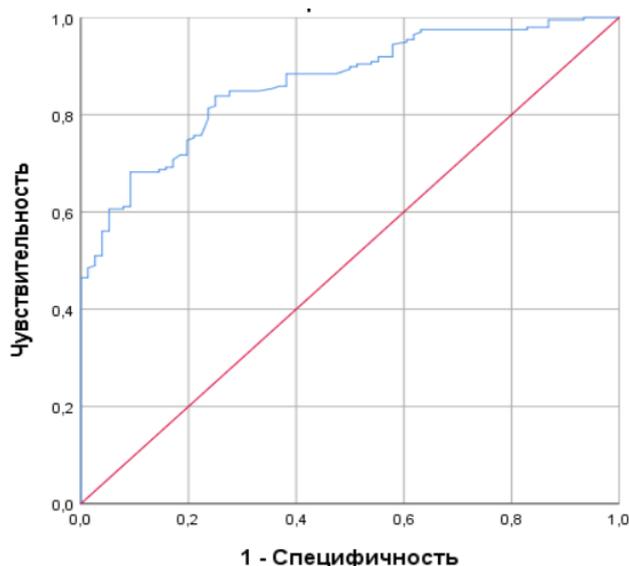
Таблица 12 – Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (3), с вероятностью развития РЯ

Факторы риска рака яичников	AOR; 95% ДИ	p
Гиперпластические процессы эндометрия	0,37; 0,15–0,93	0,035*
Прием МГТ	2,85; 1,16–6,98	0,022*
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	1,32; 1,22–1,43	0,001*

**Примечание:** \* - связь фактора риска с вероятностью развития РЯ – статистически значима (p<0,05)

Прогностическая модель (3) характеризовалась коэффициентом детерминации  $R^2$ Найджелкера, равным 0,76, то есть в модели учитывалось 74,0% факторов, которые оказывали влияние на вероятность развития РЯ, модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

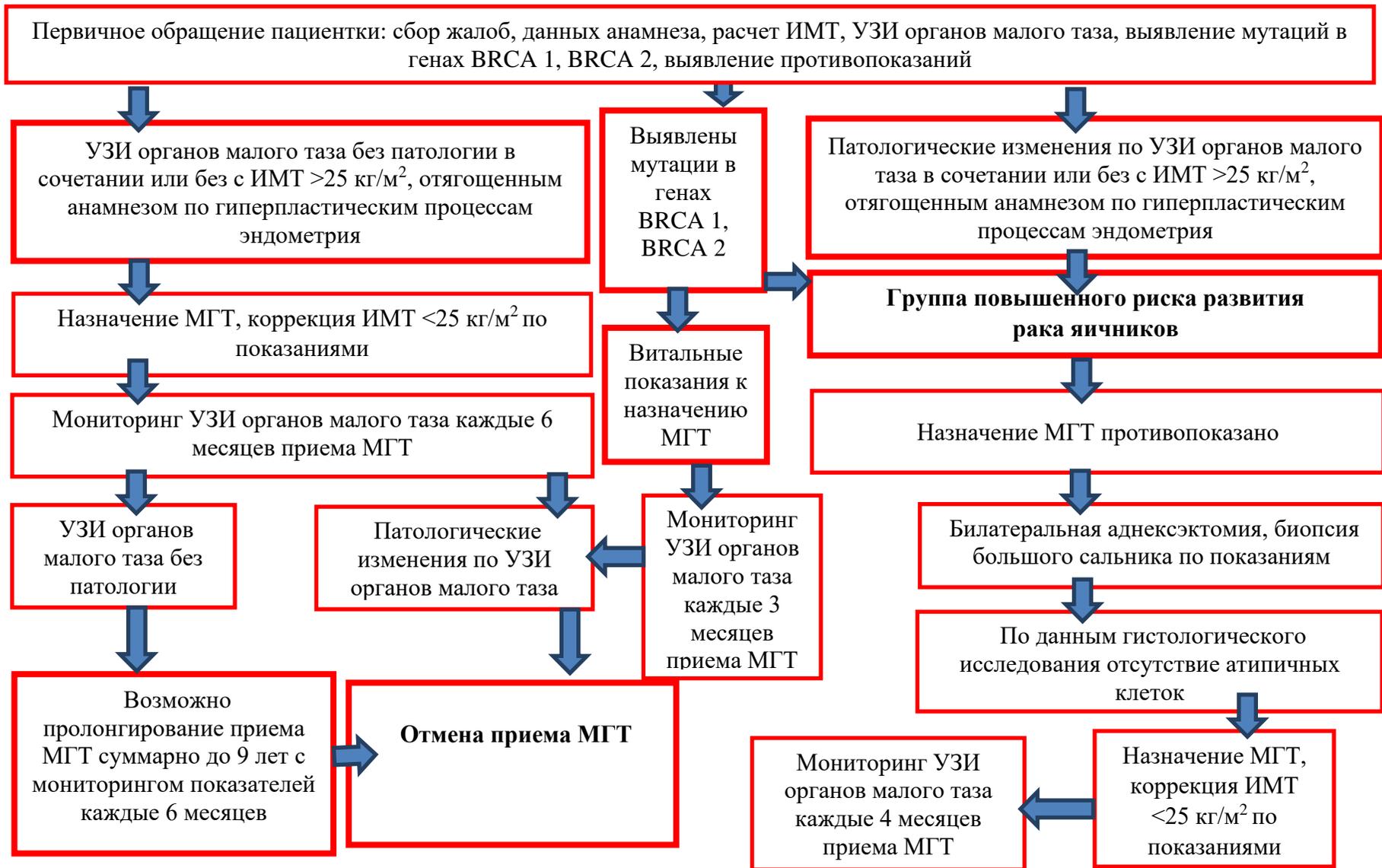
С помощью ROC-анализа определяли пороговое значение логистической функции P (Рисунок 21).



**Рисунок 21 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития РЯ от значений логистической функции P**

ROC-кривая характеризовалась значением  $AUC=0,87\pm 0,02$  (95% ДИ 0,82–0,91). Величина прогностической функции P в точке cut-off соответствовала уровню 0,734. При значениях функции 0,734 и выше прогнозировался высокий риск возникновения РЯ. При значениях ниже 0,734 – низкий риск РЯ. При полученной пороговой величине функции P чувствительность модели составила 71,7%, специфичность – 81,6%, положительное прогностическое значение – 83%, отрицательное прогностическое значение – 60,5%, точность – 77,3%.

Основываясь на полученных данных о факторах риска РЯ, мы разработали алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении МГТ с позиции профилактики РЯ (Рисунок 22).



**Рисунок 22 – Алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении МГТ с позиции профилактики РЯ**

Разработанный нами алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении МГТ с позиции профилактики РЯ демонстрирует с одной стороны тактику динамического наблюдения пациенток с этапа назначения МГТ и в течение всего периода приема препаратов, а с другой - позволяет выделить группу повышенного риска развития РЯ.

Динамическое наблюдение пациенток в течение всего периода приема МГТ позволит своевременно диагностировать возникшие противопоказания и отменить прием МГТ до момента коррекции выявленных противопоказаний.

### 3.4.3. Стратификация риска развития рака молочной железы

По методу бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель, позволяющая определить вероятность возникновения РМЖ в зависимости от различных факторов риска. С использованием метода Вальда проводили отбор факторов риска для модели. Полученная регрессионная функция представлена ниже (4):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (4)$$

$$z = -2,34 + 0,13 * X_{\text{ИМТ}} + 0,20 * X_{\text{длит.приема МГТ}},$$

где P – вероятность возникновения рака молочных желез,

e – основание натуральных логарифмов, иррациональная константа, приблизительно равно 2,71828,

$X_{\text{ИМТ}}$  – индекс массы тела кг/м<sup>2</sup>,

$X_{\text{длит.приема}}$  – длительность приема МГТ в годах.

В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии, тенденция к повышению риска развития РМЖ ассоциирована с такими факторами как: величина ИМТ кг/м<sup>2</sup> и длительность приема МГТ.

Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (4), с вероятностью развития РМЖ, представлены в Таблице 13.

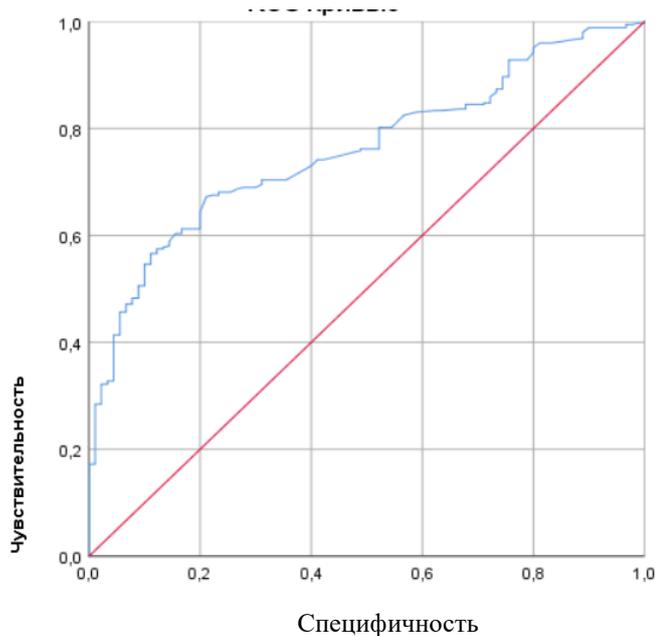
Таблица 13 – Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (4), с вероятностью развития РМЖ

Факторы риска рака молочной железы	AOR; 95% ДИ	p
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	1,14; 1,09–1,19	0,001*
Длительность приема МГТ в годах	1,22; 1,09–1,38	0,001*

**Примечание:** \* - связь фактора риска с вероятностью развития РМЖ – статистически значима ( $p < 0,05$ )

Прогностическая модель (4) характеризовалась коэффициентом детерминации  $R^2$  Найджелкера, равным 0,63, то есть в модели учитывалось 63,0% факторов, которые оказывали влияние на вероятность развития РМЖ, модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

С помощью ROC-анализа определяли пороговое значение логистической функции P (Рисунок 23).



**Рисунок 23 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития РМЖ от значений логистической функции P**

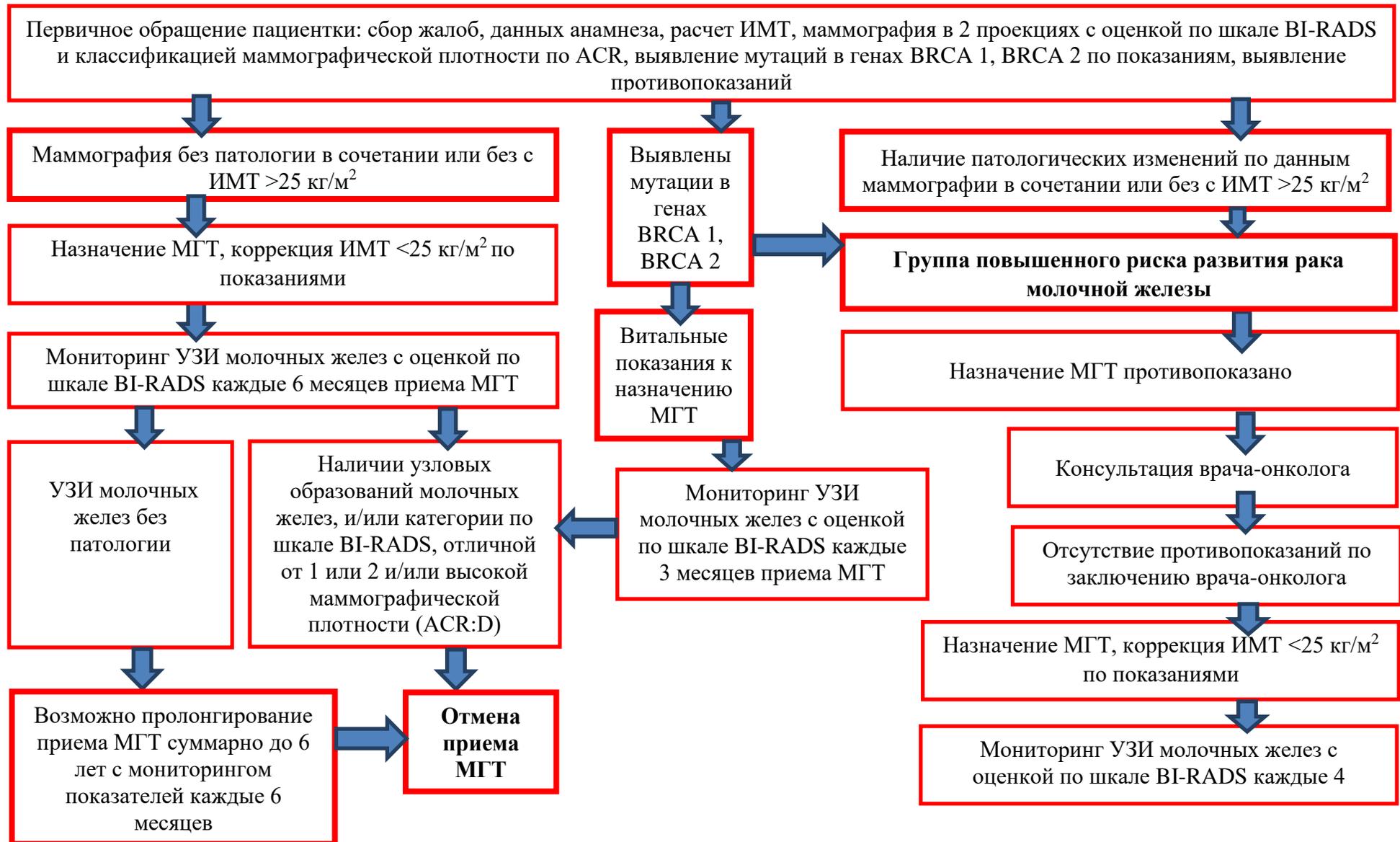
ROC-кривая характеризовалась значением  $AUC=0,76\pm 0,02$  (95% ДИ 0,71-0,81). Величина прогностической функции P в точке cut-off соответствовала уровню 0,745. При значениях функции 0,745 и выше прогнозировался высокий риск возникновения РМЖ. При значениях ниже 0,745 – низкий риск РМЖ.

При полученной пороговой величине функции Р чувствительность модели составила 70,4%, специфичность – 68,9%, положительное прогностическое значение – 90,3%, отрицательное прогностическое значение – 78,5%, точность – 80,3%.

Основываясь на полученных данных о факторах риска РМЖ, мы разработали алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении МГТ с позиции профилактики РМЖ (Рисунок 24).

Разработанный нами алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении МГТ с позиции профилактики РМЖ демонстрирует с одной стороны тактику динамического наблюдения пациенток с этапа назначения МГТ и в течение всего периода приема препаратов, а с другой - позволяет выделить группу повышенного риска развития РМЖ.

Динамическое наблюдение пациенток в течение всего периода приема МГТ позволит своевременно диагностировать возникшие противопоказания и отменить прием МГТ до момента коррекции выявленных противопоказаний.



**Рисунок 24 – Алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении МГТ с позиции профилактики РМЖ**

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день общемировая тенденция такова, что высокая распространенность онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы среди женщин всех возрастных групп, диктует необходимость пристального изучения факторов риска их развития и путей коррекции с целью стратифицировать риски развития неоплазий. Онкологический процесс это необратимый, персистентный рост атипичных клеток, который происходит в результате нарушения согласованного взаимодействия прото- и антионкогенов [78]. Именно активация клеточного деления является одним фундаментальных составляющих онкогенеза.

Активное развитие теории гормонального канцерогенеза дает возможность дифференцировать органы женской репродуктивной системы с прямой и косвенной гормональной зависимостью, а именно: прямой гормональной зависимостью обладают молочная железа, яичники и эндометрий; косвенная гормональная зависимость в большей степени характерна для шейки матки.

В настоящее время доказано, что факторы риска развития онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы гетерогенны и среди множества возможных факторов риска выделяют возраст, наследственную предрасположенность, инфекционные, иммунологические факторы, а также гормональные факторы, в том числе и прием препаратов половых стероидов [79; 80; 81; 82]. Повышенный интерес к возможной взаимосвязи приема препаратов половых стероидов и развития рака органов женской репродуктивной системы обусловлен не только высокой частотой распространенности онкологических заболеваний, но и широким внедрением в клиническую практику назначения препаратов половых стероидов таких фармакологических групп как КОК и МГТ.

Однако, не смотря на всесторонний интерес к проблеме гормонального канцерогенеза, отсутствуют современные, крупные, системные исследования, посвященные изучению ассоциации приема КОК или МГТ и рисков развития РШМ, РТМ, РЯ и РМЖ., не определены частота и структура, клинические и

морфологические особенности РШМ, РТМ, РЯ и РМЖ у пациенток, принимавших КОК или МГТ.

В наше исследование было включено 1842 пациентки с верифицированным раком органов женской репродуктивной системы, а именно: РМШ 291 пациентка, РТМ 474 пациентки, РЯ 324 пациентки и РМЖ 753 пациентки. Группу контроля составили 611 пациенток без онкологических заболеваний, у которых в анамнезе есть указания на прием гормональных препаратов указанных фармакологических групп. Был проведен сравнительный анализ соматического и репродуктивного анамнеза, клинико-морфологических особенностей онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы, указаний в анамнезе на прием КОК или МГТ и его длительность. Все исследуемые группы были сопоставимы по возрасту.

По результату анализа мы обнаружили, что РШМ наиболее часто был диагностирован у пациенток, принимавших КОК 54 (29,8%), что согласуется с результатами ряда исследований [83; 84; 85; 86]. Длительность приема КОК в годах в группе пациенток с верифицированным РШМ составила  $3,04 \pm 5,09$ .

Однако, результаты ряда исследований, опубликованных на сегодняшний день, о влиянии приема КОК на шейку матки и риски развития РШМ достаточно разноречивы [87; 88; 89; 90; 91]. Подобная разноречивость может быть связана с гетерогенностью изучаемых групп, отсутствием четких критериев включения и невключения, применения различных по составу гормональных препаратов и отличия в продолжительности приема.

Важная роль ВПЧ в процессе цервикального онкогенеза доказана и не вызывает сомнений, но в последние годы исследователи по всему миру все чаще проводят исследования об ассоциации приема гормональных препаратов и повышения риска РШМ, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией.

В нашем исследовании у 127 (43,6%) пациенток РШМ был ассоциирован с персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ. Аналогично, по данным L.A. Torre et. al. около 95% женщин с верифицированным раком шейки матки инфицированы одним или несколькими высокоонкогенными подтипами ВПЧ, причем частота выявления ВПЧ 16 типа достигает 50-61%, а ВПЧ 18 типа - 10-15% [92].

Достоверно чаще у пациенток, принимавших КОК, случаи РШМ были ассоциированы с персистенцией ВПЧ 16 типа по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Также ВПЧ высокоонкогенных типов достоверно чаще встречались в группе пациенток с верифицированным РШМ, принимавшие КОК, по сравнению с пациентками с верифицированным РШМ, у которых прием КОК отсутствовал ( $p=0,035$ ), что не вызывает разночтений по данным исследований о повышении риска РШМ у пациенток, принимавших КОК, при положительном статусе высокоонкогенных типов ВПЧ [93; 94; 95].

V. Moreno et al. объединили данные 8 исследований случай-контроль с участием пациенток с верифицированным РШМ, ассоциированным с ВПЧ и пришли к выводу, что постоянный прием КОК ассоциирован с тенденцией к повышению развития инвазивных форм РШМ (ОР 1,29; 95% ДИ 0,88-1,91) и РШМ *in situ* (ОР 2,54; 95% ДИ 0,95-6,78) [96]. После проведения поправки на длительность приема препаратов, исследователи выявили, что прием КОК в течение 5-9 лет при наличии ВПЧ-инфекции значительно увеличивает риск РШМ (ОР 2,82; 95% ДИ, 1,46-5,42); в течение 10 лет (ОР 4,03; 95% ДИ, 2,09-8,02).

С одной стороны, в клетках шейки матки в результате воздействия онкогена или вирусов, как в случае с ВПЧ, происходит мутация дезоксирибонуклеиновой кислотой, а под влиянием избытка экзогенных и эндогенных эстрогенов происходит увеличение числа таких клеток [97]. По мнению X. Castellsague et.al. состояние гиперэстрогении приводит к усилению пролиферативной активности парабазального эпителиального слоя шейки матки, а значит является одним из важных факторов, который индуцирует цервикальный канцерогенез [98]. Воздействие эстрогенов приводит к повышению митотической активности клеток, что в свою очередь может приводить к увеличению вероятности возникновения и накопления в клетках случайных мутаций и развитию рака [99]. Подтверждением того, что эстрогены и их метаболиты являются кофакторами избыточного клеточного деления является доказанная роль гиперэстрогении в развитии дисгормональных заболеваний и рака женских репродуктивных органов [100]. Таким образом, нельзя пренебрегать вкладом ожирения в риски развития РШМ, как

одного из наиболее распространенных состояний, которое приводит к развитию гиперэстрогении.

При изучении данных соматического анамнеза нами были отмечены достоверные различия между изучаемыми группами по величине ИМТ ( $p=0,001$ ). У пациенток с верифицированным РШМ достоверно чаще встречались избыточная масса тела 52 (17,8%), чем в контрольной группе 8 (6,6%) ( $p=0,003$ ) и ожирение II степени 11 (3,8%) против 0 (0%) ( $p=0,031$ ).

И.И. Фролова при изучении иммуногистохимических биоптатов шейки матки без патологии обнаружила наличие ЭР в неизмененном эпителии. ЭР в шейке матки были локализованы в ядрах базального и парабазального клеточных слоев, митотическая активность которых возрастает по мере увеличения уровня эстрогенов в крови [101]. По мнению современных исследователей патологический рост эстрогензависимых тканей обусловлен не столько уровнем эстрогенов, сколько нарушением баланса его метаболитов, а именно 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1) и 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена (16 $\alpha$ -OHE1) [102]. У здоровых женщин соотношение 2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1 составляет меньше 2:1. Нарушение баланса метаболитов эстрогенов наблюдается при состоянии гиперэстрогении, а также в случае экзогенного введения эстрогенов при приеме комбинированных оральных контрацептивов, препаратов менопаузальной гормональной терапии и при индукции овуляции. Следовательно, соотношение метаболитов эстрогенов может рассматриваться в качестве диагностического критерия для определения риска и прогноза канцерогенеза в эстрогензависимых органах [103; 104]. Однако, ввиду достаточно высокой стоимости лабораторной диагностики метаболитов эстрогенов вопрос включения данного исследования в рутинную клиническую практику остается достаточно сложным.

Таким образом, интеграция ВПЧ в клетки шейки матки с продукцией онкобелков способствует образованию агрессивных метаболитов эстрогенов и развитию РШМ. По мнению О.Н. Чуруксаевой и соавт. в дальнейшем это может быть учтено при назначении этиопатогенетических препаратов, блокирующих ключевые механизмы канцерогенеза, в комбинированном лечении РШМ [105].

Наряду с метаболитами эстрогенов, определение онкобелков E6, E7 является достаточно перспективным биомаркером при определении риска развития РШМ. Однако, проблема возможного внедрения в широкую клиническую практику лабораторной диагностики онкобелков остается нерешенной, ввиду высокой стоимости методики.

Научно доказано, что почти в 90% случаев ВПЧ-инфекция элиминируется в течение 2 лет с момента заражения и сохраняются только примерно у 10% женщин [106]. Однако только одна десятая всех инфекций становится персистирующей, и у этих женщин могут развиваться предраковые поражения шейки матки и рак шейки матки.

В нашем исследовании репродуктивный анамнез пациенток изучаемых групп характеризовался достоверными различиями по паритету ( $p=0,036$ ). В особенности стоит отметить полученные достоверные различия между группами при изучении факторов риска предраковых изменений шейки матки по данным анамнеза. Согласно нашим результатам достоверно чаще дисплазия шейки матки средней и тяжелой степени встречалась в I группе 16 (5,5%), чем в группе контроля 1 (0,8%) ( $p=0,031$ ).

По данным нашей работы в группе пациенток, принимавших КОК, РШМ чаще был верифицирован на стадиях TisN0M0 17 (31,5%), T1a2N0M0 14 (26%), T1b1N0M0 11 (20,3%). Статистически значимые различия между группами были получены по частоте встречаемости стадий T1a2N0M0, T1b1N0M0 ( $p=0,002$ ;  $p=0,048$ ). В группе пациенток, принимавших КОК, РШМ по морфологической картине был представлен плоскоклеточным раком 54 (100%) с высокой 45 (83,3%) и умеренной степенью дифференцировки 9 (16,6%).

Аналогичные результаты были представлены в крупном когортном исследовании, проведенном в Дании, с участием 3643 пациенток с верифицированным РШМ, в котором авторы также выявили статистически значимое повышение риска при приеме КОК (ОР 1,19; 95% ДИ 1,10-1,29) по сравнению с теми женщинами, которые данные препараты не принимали [107]. При поправке на морфологию РШМ авторы также наблюдали повышения риска

плоскоклеточного РШМ (ОР 1,31; 95% ДИ 1,19-1,44) и, кроме того, аденокарциномы (ОР 1,29; 95% ДИ 1,05-1,60), при этом риск повышался пропорционально увеличению длительности приема препаратов [107; 84].

В последние годы в мировых исследованиях все чаще упоминается о том, что при приеме комбинированных форм МГТ наблюдается тенденция к повышению риска развития РТМ, несмотря на более ранние работы с противоположными данными [108; 72; 73; 109; 110; 111].

По нашим данным среди 380 пациенток основной группы менопаузального периода прием МГТ был отмечен у 164 (43,1%), в группе контроля прием препаратов был отмечен у 33 (30%) из 110 пациенток. Достоверно чаще прием препаратов МГТ в виде комбинированной терапии был отмечен у пациенток с морфологически подтвержденным РТМ ( $p < 0,014$ ). Длительность приема МГТ в годах у пациенток с диагнозом РТМ составила  $3,63 \pm 4,41$ .

У пациенток с верифицированным РТМ достоверно чаще были выявлены метаболические нарушения. Подсчет ИМТ показал, что у пациенток II группы достоверно чаще встречалась избыточная масса тела 106 (22,3%), в отличие от группы контроля 19 (11,2%) ( $p=0,002$ ). Достоверные различия также были обнаружены при оценке распределения трех степеней ожирения, которые встречались достоверно чаще в группе пациенток с РТМ: ожирение I степени 85 (18%), II степени 40 (8,4%), III степени 138 (29,1%), в группе контроля 11 (6,5%) I степени, 3 (1,8%) и 3 (1,8%) для II, III степеней, соответственно ( $p < 0,001$ ;  $p=0,003$ ;  $p < 0,001$ ). Полученные нами данные не противоречат результатам общемировых исследований. Согласно данным крупного мета-анализа с участием 282 137 пациентов, повышение ИМТ на  $5 \text{ кг/м}^2$  ассоциировано с повышением риска РТМ (ОР 1,59; 95% ДИ 1,50-1,68) у женщин в менопаузальном периоде [177]. F. Bianchini et. al. также выявили линейное увеличение риска РТМ на 200-400% у лиц с ИМТ выше  $25 \text{ кг/м}^2$  [112]. По результатам исследования Национального института онкологии в США при каждом повышении ИМТ на 5 единиц риск развития РТМ повышается на 50% [113].

В нашем исследовании сахарный диабет 2 типа встречался у 53 (11,2%) пациенток с диагнозом РТМ и у 5 пациенток (3%) в группе контроля. Достоверно чаще были выявлены следующие метаболические нарушения: сахарным диабетом 2 53 (11,2%)/5 (3%); гипертоническая болезнь 216 (45,5%)/17 (10%); дислипидемия 82 (17,3%)/5 (3%) ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты также не противоречат ранее опубликованным данным. В мета-анализе E. Friberg et.al. было выявлено, что сахарный диабет 2 типа статистически значимо связан с повышенным риском РЭ (ОР 2,10; 95% ДИ 1,75-2,53) [114]. Согласно данным M.J. Gunter et.al. уровень инсулина коррелирует с риском развития эндометриоидной аденокарциномы (ОР 2,33; 95% ДИ 1,13-4,82) среди женщин, не получавших гормональную терапию, после корректировки на возраст и уровень эстрадиола в плазме крови [115].

По мнению ряда исследователей, риск РТМ, ассоциированный с избыточной массой тела и ожирением может быть опосредованно связан с нарушением метаболизма половых гормонов, инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [116]. L.R. Howe et al. считают, что инсулин и ИФР-1 с одной стороны ингибируют синтез глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению биологически активных стероидов в плазме крови; с другой стороны, данные гормоны способны ингибировать апоптоз, стимулировать пролиферацию клеток и усиливать ангиогенез [117; 118].

Характерной особенностью для пациенток с ожирением и сахарным диабетом 2 типа является дислипидемия. В исследовании J.C. Melvin et.al. сообщается, что повышенный уровень общего холестерина, циркулирующих триглицеридов и пониженный уровень холестерина ЛПВП ассоциированы с повышением риска развития рака на 18%, 15% и 20%, соответственно [119].

Репродуктивный анамнез пациенток в исследуемых группах также отличался преобладанием патологических процессов матки, ассоциированных с гиперэстрогенией. Гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе отмечали 129 (27,2%) пациенток основной группы и 24 (14,1%) пациентки группы контроля,

различия были статистически значимы ( $p < 0,001$ ). У пациенток II группы достоверно чаще наблюдались аденомиоз и миома матки ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ).

По результатам нашего исследования обращают на себя клинико-морфологические характеристики РТМ у пациенток, принимавших МГТ. Так, в группе пациенток, принимавших МГТ, РТМ чаще был верифицирован на стадиях T1aN0M0 127 (77,4%), T1bN0M0 31 (19%), что было статистически не значимо для исследуемых групп ( $p=0,098$ ;  $p=0,343$ ). Все случаи РТМ по морфологической картине представлены эндометриоидной аденокарциномой высокой 82 (50%) и умеренной степеней дифференцировки 78 (47,5%), что было статистически значимо ( $p=0,005$ ;  $p < 0,001$ ).

Анализ проведенного проспективного исследования 2022 года демонстрирует, что в подгруппе пациенток с ожирением, у которых отмечен прием комбинированных препаратов МГТ, достоверно чаще выявлялись более поздние стадии РЭ ( $p=0,012$ ) с низкой и умеренной степенью дифференцировки ( $p=0,001$ ) [74].

Изучение группы пациенток с верифицированным диагнозом РЯ показало нам, что из 198 пациенток основной группы менопаузального периода прием МГТ был отмечен у 49 (24,7%), в группе контроля прием препаратов был отмечен у 10 (13,1%) из 76 пациенток. Достоверно чаще прием препаратов МГТ в виде комбинированной терапии был отмечен у пациенток с морфологически подтвержденным РЯ ( $p=0,037$ ). Средний возраст пациенток основной группы составил  $53,18 \pm 9,03$ , в группе контроля  $51,02 \pm 10,95$ . Полученные результаты согласуются с результатами других авторов [120; 121; 122].

Так, в крупном исследовании В. Trabert et.al. оценивали риск развития РЯ у 92 601 женщин постменопаузального возраста, у которых отмечен прием препаратов МГТ, с учетом типа препарата, дозировки прогестагенного компонента, длительности приема и гистологический подтипа РЯ [120]. Группу контроля составили женщины, которые никогда не принимали препараты МГТ. В группе женщин, которые перенесли гистерэктомию, прием МГТ в форме монотерапии эстрагенов был ассоциирован с повышением риска РЯ (ОР 1,69; 95% ДИ 1,05-2,71).

Риск РЯ был значительно выше при приеме МГТ более 10 лет (ОР 2,151; 95% ДИ 1,30-3,57). Прием комбинированных препаратов МГТ также был ассоциирован с повышением риска РЯ (ОР 1,43; 95% ДИ 1,09-1,86), причем значительное повышение риска было отмечено при длительности приема более 10 лет (ОР 1,68; 95% ДИ 1,13-2,49). При внесении поправки на дозировку прогестогена 5 мг и 10 мг риск РЯ был повышен, но не достигал статистической значимости (5 мг - ОР 1,60; 95% ДИ 0,95-2,68; 10 мг - ОР 1,58; 95% ДИ 0,90-2,79). Оценка режимов приема комбинированных форм МГТ также продемонстрировала повышение риска РЯ как для циклического, так и для непрерывного режимов (ОР 1,60; 95% ДИ 1,10-2,33; ОР 1,43; 95% ДИ 1,03-2,01, соответственно).

У пациенток с верифицированным РЯ в нашем исследовании достоверно чаще была выявлена избыточная масса тела 62 (19,1%), в группе контроля 42 (32%) ( $p=0,003$ ) и ожирение I-III степеней: I степени 41 (12,6%); 8 (6,1%) ( $p=0,042$ ), II степени 25 (7,7%); 2 (1,5%) ( $p=0,011$ ), III степени 61 (18,8%); 0 (0%) ( $p < 0,001$ ). Подобные результаты получены в мета-анализе Jun Wang et.al. изучали онкологические риски с поправкой на менопаузальный статус и обнаружили, что риск РЯ значительно повышался у женщин с ожирением в период пременопаузы по сравнению с постменопаузальным периодом (ОР 1,10 против ОР 1,01 в период постменопаузы,  $p < 0,05$ ) [123].

Однако, по данным нескольких исследований ОР РЯ повышается также при наличии сопутствующих метаболических нарушениях: у пациенток с сахарным диабетом 2 типа ОР составил 1,20 (95% ДИ 1,10-1,31), 1,08 (95% ДИ 0,77-1,53) для исследований случай-контроль и 1,22 (95% ДИ 1,11-1,33) для когортных исследований; по результатам другого исследования наличие сахарного диабета или гипертонической болезни ассоциировано с высоким риском развития РЯ (ОР 2,13; 95% ДИ 1,40-3,23), (ОР 2,85; 95% ДИ 1,64-4,98) [124; 125]. В нашем исследовании подобной корреляции выявлено не было.

При изучении клинико-морфологических особенностей РЯ у пациенток, принимавших МГТ, мы выявили, что РЯ чаще был верифицирован на стадии T2bN0M0 11 (22,4%), что было статистически значимо для исследуемых групп

( $p=0,032$ ). По морфологической характеристике РЯ ассоциированный с приемом МГТ чаще был представлен серозной карциномой 45 (91,8%) high grade 36 (80%). В опубликованных ранее исследованиях отмечаются аналогичные результаты, прием МГТ ассоциирован с повышенным риском развития серозной карциномы яичников [120; 122].

Мы также изучили вопрос возможной ассоциации рисков развития РМЖ у пациенток, принимавших МГТ. В наше исследование было включено 348 пациенток менопаузального периода, из которых прием МГТ в виде комбинированной терапии был отмечен у 94 (27%), что было статистически значимо ( $p=0,002$ ). Средний возраст пациенток в IV группе составил  $50,24 \pm 8,5$ , в группе контроля  $48,91 \pm 11,12$ . Наши результаты также нашли подтверждение в других опубликованных, современных исследованиях.

В исследование Y. Vinogradova и соавт. было включено 33 703 женщин с морфологически подтвержденным раком молочной железы и 134 391 женщин контрольной группы, среди которых проводилось изучение возможной ассоциации риска РМЖ при приеме МГТ в форме монотерапии эстрогенами и комбинированной форме [126]. При длительном приеме препаратов МГТ более 5 лет выявлен повышенный риск РМЖ для препаратов обеих групп: монотерапия эстрогенами (ОР 1,15; 95% ДИ 1,09-1,21) и (ОР 1,79; 95% ДИ 1,73-1,85) при применении комбинированных препаратов. Исследователи также отметили, что риск РМЖ был самым высоким для норэтистерона (ОР 1,88; 95% ДИ 1,79-1,99) и самым низким для дидрогестерона (ОР 1,24; 95% ДИ 1,03-1,48). В завершении авторы пришли к выводу, что в случае терапии моноэстрагенами возможно ожидать от 3 до 8 дополнительных случаев РМЖ на 10 000 женщин; при терапии комбинированными препаратами МГТ от 2 до 8 дополнительных случаев РМЖ на 10 000 женщин.

В одном из крупных рандомизированных исследований США также было выявлено на повышение риска РМЖ ассоциированного с приемом комбинированных форм МГТ [127]. В исследовании J.E. Rossouw et.al. приняли участие 161 809 женщин в возрасте от 50 лет, которые принимали МГТ в

комбинированной форме длительностью в среднем 5,6 лет, по результатам исследователи обнаружили, что прием комбинированных форм МГТ непрерывно в течение 6 лет ассоциирован с повышением риска РМЖ (ОР 1,26; 95% ДИ 1,00-1,59) [127].

Изменения онкологических рисков молочной железы ассоциированные с приемом МГТ многие авторы также отмечают в зависимости от длительности гормональной терапии и режимов приема препаратов. В одном крупнейшем исследовании, которое включало 143 887 женщин постменопаузального возраста с верифицированным РМЖ и 424 972 женщин без РМЖ, риск РМЖ был ассоциирован с приемом комбинированных форм МГТ и повышался пропорционально с увеличением длительности гормональной терапии, составив: уже в первые 4 года приема (ОР 1,6; 95% ДИ 1,52-1,69), с тенденцией к повышению при приеме более 5 лет (5-14 лет) (ОР 2,08; 95% ДИ 2,02-2,15) [128]. Исследователи также сравнили риск РМЖ при непрерывном и циклическом режимах приема МГТ и значительное повышение риска РМЖ именно для непрерывного режима (ОР 2,30; 95% ДИ 2,21-2,40 и ОР 1,93; 95% ДИ 1,84-2,01, соответственно).

Однако, есть и исследования, авторы которых не выявили повышения риска РМЖ при приеме МГТ как в комбинированной форме, так и в форме монотерапии [129; 130].

Проблема взаимосвязи ожирения и рака молочной железы многогранна и сложна. При изучении метаболических нарушений в исследуемых группах было выявлено достоверные различия по ИМТ у пациенток исследуемых групп ( $p=0,001$ ). У пациенток с диагнозом РМЖ достоверно чаще встречалось ожирение III степени 77 (10,2%) в сравнении с группой контроля 2 (1%) ( $p < 0,001$ ).

Исследователи объясняют это тем, что как при РТМ, так и при РМЖ онкологический риск, ассоциированный с избыточной массой тела и ожирением может быть опосредованно связан с нарушением метаболизма половых гормонов, инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [116]. Согласно А.М. Mulligan et.al. в ткани РМЖ выявляются значительно более высокие уровни рецепторов к инсулину по сравнению с нормальной тканью молочной железы,

авторы также отметили, что экспрессия рецепторов к инсулину при РМЖ не снижается в условиях гиперинсулинемии [131]. В исследовании Y. Chen, et al. выявлено, что у женщин в постменопаузе при ожирении наблюдается увеличение общего относительного риска РМЖ до 1,33, главным образом гормонозависимого (положительная экспрессия рецепторов к эстрогену, ЭР+) [132]. Однако, по мнению других исследователей ожирение ассоциировано с повышением частоты и прогрессирования тройного негативного РМЖ для женщин в постменопаузальный период [133; 134].

По нашим данным клинико-морфологические характеристики РМЖ у пациенток, принимавших МГТ, также имеют ряд отличий. В группе пациенток, принимавших МГТ, РМЖ чаще был верифицирован на стадиях T1aN0M0 20 (21,2%), T1bN0-1M0 37 (39,3%), T2N0-2M0 18 (19,1%). В группе пациенток, принимавших МГТ, РМЖ по морфологической картине был представлен инвазивной протоковой карциномой неспецифицированной 51 (54,2%) с высокой 65 (69,1%) степенью дифференцировки, что было статистически значимо ( $p=0,018$ ;  $p < 0,001$ ). Из молекулярно-биологических подтипов РМЖ, ассоциированный с приемом МГТ, чаще был представлен люминальным В HER2 отрицательным 76 (80,8%), что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ).

По данным литературы на сегодняшний день прием МГТ в большей степени ассоциирован с риском развития дольковой карциномы, чем с протоковой [135]. A. Fournier et.al. провели крупное исследование с участием 80 391 женщин постменопаузального возраста, в котором изучали риски развития РМЖ различных молекулярных подтипов, ассоциированных с приемом комбинированных форм МГТ [136]. В результатах было выявлено, что прием комбинированных форм МГТ в составе эстроген + дидрогестерон ассоциирован со значительным повышением риска развития лобулярной карциномы (ОР 1,7; 95% ДИ 1,1-2,6); эстроген + другие прогестагены – с риском протоковой карциномы (ОР 1,6; 95% ДИ 1,3-1,8) и лобулярной карциномы (2,0; 95% ДИ 1,5-2,7). При изучении ассоциации приема МГТ с рецепторным статусом опухоли молочной железы исследователи выявили корреляцию приема МГТ в составе эстроген + другие прогестагены с риском

развития ЭР позитивных карцином молочной железы, рецепторы к эстрогену (ЭР+)/рецепторы к прогестерону (ПР+) (ОР 1,8; 95% ДИ 1,5–2,1) и ЭР+/ПР- (ОР 2,6; 95% ДИ 1,9–3,5).

Достаточно давно известно, что мутации в генах BRCA1, BRCA2 являются важнейшим фактором риска для развития РМЖ и РЯ. Закономерно, когда возникает потребность назначения МГТ пациентка с отягощенной наследственностью по РЯ и РМЖ, появляется вопрос увеличиваются ли онкологические риски при приеме МГТ у пациенток данных групп?

Пациентки с выявленными мутациями генов BRCA1, BRCA2 представляют собой достаточно сложную группу при решении вопроса о возможностях назначения гормональных препаратов, в том числе и МГТ [137].

В нашем исследовании мы выявили наличие мутаций генов BRCA1 у 7 (1%) пациенток, BRCA2 у 5 (0,6%).

Большинство существующих данных не подтверждают повышения риска РМЖ при приеме МГТ у носительниц мутаций BRCA1, BRCA2, а по результатам некоторых исследований отмечено снижение риска развития РМЖ от 43% до 48% [138].

J. Kotsopoulos et al. изучали безопасно ли применение менопаузальной гормональной терапии у 432 женщин с наследственной мутацией BRCA1 в отношении риска РМЖ [139]. Исследователи не обнаружили ассоциации между риском развития РМЖ и приемом МГТ для данной группы (ОР 0,80; 95% ДИ 0,55–1,16;  $p=0,24$ ).

R.E. Nappi et.al. изучали параметры риск/польза у носительниц мутаций генов BRCA1, BRCA2 после проведения профилактической аднексэктомии и выявили достаточно большое количество положительных эффектов от приема менопаузальной гормональной терапии, таких как: заметное улучшение качества жизни, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, при этом не было отмечено повышение рисков РМЖ [140].

Для РМЖ отмечено множество факторов риска и величина риска РМЖ, ассоциированного с приемом МГТ, достаточно незначительна и достигает 0,1% в

год, с частотой менее 1 случая на 1000 женщин. Подобная величина повышения риска вполне сопоставима с уже хорошо известными факторами: ранее менархе и поздняя менопауза, отсутствие беременностей и родов, низкая физическая активность и связанные с ней ожирение и метаболические нарушения [141; 142; 143]. Исследователи также отмечают, что МГТ может стимулировать рост уже существующих клеток РМЖ, но рак в данном случае диагностируется на более ранних стадиях с высокой степенью дифференцировки, что значительно улучшает прогноз лечения [144].

Кроме того, остаются нерешенными тактические вопросы частоты и объёма динамического обследования пациенток на протяжении всего периода приема КОК и МГТ; критерии формирования групп риска по развитию рака женских репродуктивных органов у пациенток, которым предстоит назначение гормональных препаратов или тех, кто уже принимает препараты данных фармакологических групп, также не определена возможная продолжительность приема КОК и МГТ с учетом популяционных факторов риска с позиции онкологической профилактики развития РШМ, РТМ, РЯ и РМЖ.

По результату многофакторного анализа нами выявлено, что длительный прием КОК ассоциирован с повышением риска развития РШМ (ОР 1,230; 95% ДИ 1,064-1,423;  $p=0,018$ ). При изучении динамики риска развития РШМ в зависимости от длительности приема КОК мы обнаружили, что прием КОК суммарно более 7 лет был ассоциирован с тенденцией к повышению риска РШМ (ОР 1,68; 95% ДИ 1,1–2,5;  $p=0,010$ ).

По методу бинарной логистической регрессии нами была построена прогностическая модель, позволяющая определить вероятность возникновения РШМ в зависимости от наличия таких факторов риска как: персистенция ВПЧ 16 типа, величина ИМТ  $\text{кг}/\text{м}^2$  и длительность приема КОК.

Основываясь на полученных данных о факторах риска РШМ, мы разработали алгоритм дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении КОК с позиции профилактики РШМ.

Так, мы считаем, что пациенткам репродуктивного периода для снижения риска РШМ перед назначением КОК рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего оценку ИМТ, цитологическое исследование соскобов экзо и эндоцервикса, ПЦР диагностику высокоонкогенных типов ВПЧ. Пациенткам репродуктивного периода с ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  и/или подтвержденной персистенцией ВПЧ высокоонкогенных типов, по нашим данным, рекомендуется воздержаться от начала приема КОК, учитывая повышенный риск развития РШМ. Назначение КОК возможно суммарно не более 7 лет после коррекции ИМТ и получения отрицательного теста ПЦР на ВПЧ высокоонкогенных типов.

В отношении приема МГТ по результату многофакторного анализа нами выявлено, что длительный прием препаратов МГТ ассоциирован с повышением риска развития РТМ (ОР 1,29; 95% ДИ 1,029–1,239;  $p < 0,001$ ).

При изучении динамики риска развития РТМ в зависимости от длительности приема МГТ мы обнаружили, что прием МГТ суммарно более 6 лет был ассоциирован с тенденцией к повышению риска РТМ (ОР 1,432; 95% ДИ 1,172–1,750;  $p < 0,001$ ).

По методу бинарной логистической регрессии нами была построена прогностическая модель, позволяющая определить вероятность возникновения РТМ в зависимости от наличия таких факторов риска как: величина ИМТ  $\text{кг/м}^2$ , гиперпластические процессы эндометрия и гипертоническая болезнь по данным анамнеза, аденомиоз, длительность приема МГТ.

По результату многофакторного анализа нами выявлено, что риск развития РЯ также повышается у пациенток, длительно принимавших МГТ (ОР 1,21; 95% ДИ 1,062–1,422;  $p=0,004$ ).

При изучении динамики риска развития РЯ в зависимости от длительности приема МГТ мы обнаружили, что прием МГТ суммарно более 9 лет был ассоциирован с тенденцией к повышению риска РЯ (ОР 1,65; 95% ДИ 1,2–2,3;  $p=0,010$ ).

По методу бинарной логистической регрессии нами была построена прогностическая модель, позволяющая определить вероятность возникновения РЯ

в зависимости от наличия таких факторов риска как: гиперпластические процессы эндометрия по данным анамнеза, величина ИМТ кг/м<sup>2</sup> и прием МГТ.

Проведенные нами результаты многофакторного анализа также показали, что длительный прием препаратов МГТ ассоциирован с повышением риска развития РМЖ (ОР 1,22; 95% ДИ 1,120–1,338; p=0,004). При изучении динамики риска развития РМЖ в зависимости от длительности приема МГТ мы обнаружили, что прием МГТ суммарно более 6 лет был ассоциирован с тенденцией к повышению риска РМЖ (ОР 1,18; 95% ДИ 1,02–1,36; p < 0,001).

По методу бинарной логистической регрессии нами была построена прогностическая модель, позволяющая определить вероятность возникновения РМЖ в зависимости от наличия таких факторов риска как: величина ИМТ кг/м<sup>2</sup> и длительность приема МГТ.

Основываясь на полученных данных о факторах риска РТМ, РЯ и РМЖ, мы разработали алгоритмы дифференциального подхода к ведению пациенток при назначении МГТ с позиции профилактики рака данных локализаций.

Так, мы считаем, что пациенткам перименопаузального периода для снижения риска РМЖ, РТМ и РЯ перед назначением МГТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего оценку ИМТ и метаболических нарушений, цитологическое исследование соскобов экзо и эндоцервикса, УЗИ органов малого таза и молочных желез, пайпель-биопсию эндометрия по показаниям. В алгоритм обследования пациенток с повышенным семейным риском по развитию РМЖ и РЯ перед назначением МГТ, целесообразно включать исследование носительства мутаций генов BRCA 1, BRCA 2, ассоциированных с данными видами патологий. Пациенткам перименопаузального периода с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и/или гиперпластическими процессами эндометрия и/или гипертонической болезнью по данным анамнеза рекомендуется провести коррекцию данных показателей перед назначением МГТ с последующим ограничением приема препаратов суммарно до 6 лет.

Таким образом, проведенное нами исследование, посвященное изучению частоты и особенностей формирования онкологических заболеваний органов

женской репродуктивной системы у пациенток, принимавших КОК или МГТ, обосновало необходимость персонализированного подхода при назначении КОК или МГТ, динамического контроля на протяжении всего периода приема данных препаратов, а также ограничения длительности приема препаратов данных групп с учетом индивидуальных факторов риска развития рака женских репродуктивных органов. Основываясь на полученных результатах, учет всех возможных факторов риска рака женских репродуктивных органов, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования при динамическом наблюдении на протяжении всего периода приема гормональных препаратов, позволит не только верифицировать рак органов женской репродуктивной системы на ранних стадиях, но и провести индивидуальную онкопрофилактику путем ограничения длительности приема КОК или МГТ.

## ВЫВОДЫ

1. Прием препаратов половых стероидов не оказывает существенного влияния на частоту развития онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы: при РШМ прием КОК отмечен у 18,6% пациенток, при РТМ прием МГТ – у 34,6%, при РЯ прием МГТ – у 15,1%, при РМЖ прием МГТ – у 12,5%.

2. Морфологическая характеристика РШМ у пациенток, принимавших КОК, соответствовала плоскоклеточной карциноме с высокой (83,3%) и умеренной степенью дифференцировки (16,6%). У 43,6% пациенток РШМ был ассоциирован с персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ.

3. РТМ у пациенток, принимавших МГТ, чаще был диагностирован на стадиях T1aN0M0 (77,4%), T1bN0M0 (19%); морфологически был представлен эндометриоидной аденокарциномой высокой (50%) и умеренной степеней дифференцировки (47,5%). РЯ у пациенток, принимавших МГТ, чаще был диагностирован на стадиях T2aN0M0 (26,5%), T2bN0M0 (22,4%); морфологически был представлен серозной карциномой (91,8%) high grade. РМЖ у пациенток, принимавших МГТ, чаще был диагностирован на стадии T1bN0-1M0 (39,3%); морфологически был представлен инвазивной протоковой карциномой неспецифицированной (54,2%) с высокой (69,1%) степенью дифференцировки. РМЖ, ассоциированный с приемом МГТ, по молекулярно-биологической характеристике чаще был представлен люминальным В HER2 отрицательным подтипом (80,8%).

4. Факторами риска развития онкологических заболеваний женской репродуктивной системы являются:

- РШМ - подтвержденная персистенция ВПЧ высокоонкогенных типов, особенно 16 типа, прием КОК суммарно более 7 лет;

- РТМ - гормонально-метаболические нарушения, гиперпластические процессы эндометрия по данным анамнеза, аденомиоз, прием МГТ суммарно более 6 лет;

- РЯ - избыточная масса тела (ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>), гиперпластические процессы эндометрия по данным анамнеза, прием МГТ суммарно более 9 лет;

- РМЖ - избыточная масса тела (ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>), прием МГТ суммарно более 6 лет.

5. Прогностическая модель, построенная с помощью метода бинарной логистической регрессии, позволяет определить вероятность возникновения следующих видов рака женских половых органов:

- РШМ у пациенток с подтвержденной персистенцией ВПЧ 16 типа и длительным приемом препаратов КОК с учетом значения ИМТ кг/м<sup>2</sup>;
- РТМ у пациенток с аденомиозом, гиперпластическими процессами эндометрия и гипертонической болезнью по данным анамнеза, длительным приемом МГТ с учетом значения ИМТ кг/м<sup>2</sup>;
- РЯ у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия по данным анамнеза, которые принимали препараты МГТ с учетом значения ИМТ кг/м<sup>2</sup>;
- РМЖ у пациенток с длительным приемом МГТ с учетом значения ИМТ кг/м<sup>2</sup>.

6. Разработаны практические рекомендации по снижению онкологических рисков органов женской репродуктивной системы при назначении препаратов половых стероидов, включающие: коррекцию массы тела у пациенток с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, метаболических нарушений; проведение УЗИ органов малого таза и молочных желез; цитологическое исследование соскобов экзо- и эндоцервикса; ПЦР ВПЧ высокоонкогенных типов; пайпель - биопсию эндометрия; определение полиморфизмов генов BRCA 1, BRCA 2 у пациенток с отягощенным семейным анамнезом по РМЖ и РЯ.

Длительность приема гормональных препаратов определяется совокупностью факторов риска, так как прием КОК суммарно более 7 лет ассоциирован с тенденцией к повышению риска РШМ у женщин с ВПЧ, особенно 16 типа; прием МГТ суммарно более 6 лет ассоциирован с повышением риска РТМ и РМЖ при

наличии метаболических нарушений; прием МГТ суммарно более 9 лет ассоциирован с повышением риска РЯ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Вопрос о назначении КОК и МГТ должен решаться индивидуально, с пристальным вниманием к ИМТ и метаболическим нарушениям в виде сахарного диабета, гипертонической болезни, дислипидемии.

2. Женщинам репродуктивного периода для снижения риска РШМ перед назначением КОК рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего оценку ИМТ, цитологическое исследование соскобов экзо- и эндоцервикса, ПЦР диагностику высокоонкогенных типов ВПЧ.

3. Женщинам репродуктивного периода с ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  и/или подтвержденной персистенцией ВПЧ высокоонкогенных типов, особенно 16 типа, рекомендуется воздержаться от начала приема КОК, учитывая повышенный риск развития РШМ.

4. В группе пациенток повышенного риска развития РШМ назначение КОК возможно суммарно не более 7 лет после коррекции ИМТ и получения отрицательного теста ПЦР на ВПЧ высокоонкогенных типов.

5. Женщинам перименопаузального периода для снижения риска РМЖ, РТМ и РЯ перед назначением МГТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего оценку ИМТ и метаболических нарушений, цитологическое исследование соскобов экзо- и эндоцервикса, УЗИ органов малого таза и молочных желез, пайпель-биопсию эндометрия по показаниям.

6. В алгоритм обследования женщин с повышенным семейным риском по развитию РМЖ и РЯ перед назначением МГТ, целесообразно включать исследование носительства мутаций генов BRCA 1, BRCA 2, ассоциированных с данными видами патологий.

7. Женщинам перименопаузального периода с ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  и/или гиперпластическими процессами эндометрия и/или гипертонической болезнью по данным анамнеза рекомендуется провести коррекцию данных показателей перед назначением МГТ с последующим ограничением приема препаратов суммарно до 6 лет.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

IARC – international agency for research on cancer (международное агентство по изучению рака)

РМЖ – рак молочной железы

РТМ – рак тела матки

РЯ – рак яичников

РШМ – рак шейки матки

BRCA 1/2 – breast cancer (ген, ассоциированный с развитием рака молочной железы)

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

ПЦР- полимеразная цепная реакция

ВПЧ – вирус папилломы человека

ИМТ – индекс массы тела

США – Соединенные Штаты Америки

ОР – отношение рисков

ДИ – доверительный интервал

ЛНГ – левоноргестрел

РЭ – рак эндометрия

pRb – retinoblastoma protein (белок ретинобластомы)

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ОШ – отношение шансов

СКЗ – стандартизованный коэффициент заболеваемости

ЭР+ – положительная экспрессия рецепторов к эстрогену

ПР+ – положительная экспрессия рецепторов к прогестерону

AUC – area under the curve (площадь под кривой)

AOR – adjusted odds ratio (отношение скорректированных шансов)

2-OHE1 – 2-гидроксиэстрон

16 $\alpha$ -OHE1 – 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ашрафян, Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек // М.: Димтрейд График Групп. – 2009. – С. 176.
2. Pimple, S. Cancer cervix: Epidemiology and disease burden / S. Pimple, G. Mishra // Cytojournal. – 2022. – Vol. 19 (21). – P. 1–13. doi: 10.25259/cmas\_03\_02\_2021
3. Niemeyer Hultstrand, J. Hormonal contraception and risk of breast cancer and breast cancer in situ among Swedish women 15-34 years of age: A nationwide register-based study / J. Niemeyer Hultstrand, K. Gemzell-Danielsson, H. K. Kallner, H. Lindman, P. Wikman, I. Sundström-Poromaa // The Lancet regional health. Europe. – 2022. – Vol. 21. – P. 100470. doi: 10.1016/j.lanep.2022.100470
4. Зайдиева, Я.З. Менопаузальная гормональная терапия: риск развития рака органов репродуктивной системы и его рецидивов / Зайдиева, Я.З. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16 (6). – С. 105-111. doi: 10.33667/2078–5631–2019–1–1(376)-42–50
5. Kamani, M. Review of the literature on combined oral contraceptives and cancer / M. Kamani, U. Akgor, M. Gültekin // Ecancermedicalscience. – 2022. – Vol. 16. – P. 1416. doi: [10.3332/ecancer.2022.1416](https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1416)
6. Anastasiou, E. The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review. / E. Anastasiou, K. J. McCarthy, E. L. Gollub et al. // Contraception. – 2022. – Vol. 107. – P. 1–9. doi: 10.1016/j.contraception.2021.10.018
7. Мадянов, И.В. Менопаузальная гормональная терапия: онкологические риски / И.В. Мадянов, Т.С. Мадянова // Лечащий врач. – 2018. – №12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/menopauzalnaya-gormonalnaya-terapiya-onkologicheskie-riski-1>.
8. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова // М.: МНИОИ им. П.А.

Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2022. – илл. – С. 239.

9. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – илл. – С. 252.

10. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов / Е.М. Аксель, Н.Н. Виноградова // Онкогинекология. – 2018. – Т. 3 (27). – С. 64–78.

11. Fasal, E. Oral contraceptives as related to cancer and benign lesions of the breast / E. Fasal, R.S.Jr. Paffenbarger // J Natl Cancer Inst. – 1975. – Vol. 55. – P. 767–773. doi: 10.1093/jnci/55.4.767

12. Morch, L.S. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer / L.S. Morch, Ch.W. Skovlund, Ph.C. Hannaford et al. // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377 (23). – P. 2228–2229. doi: 10.1056/NEJMoa1700732.

13. White, N.D. Hormonal contraception and breast cancer risk / N.D. White // Am J Lifestyle Medicine. – 2018. – Vol. 12 (3). – P. 224–226. doi: 10.1177/1559827618754833.

14. Brohet, R.M. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO\_HEBON, and the IBCCS Collaborating Group / R.M. Brohet, D.E. Goldgar, D.F. Easton et al. // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 3831–3836. doi: 10.1200/JCO.2007.11.1179.

15. Havrilesky, L.J. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer / L.J. Havrilesky, J.M. Gierisch, P.G. Moorman et al. // Evid Rep Technol Assess (Full Rep). – 2013. – Vol. 212. – P. 1–514.

16. Haile, R.W. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50 / R.W. Haile, D.C. Thomas, V. McGuire et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15. – P. 1863–1870. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0258.

17. Moorman, P.G. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among highrisk women: a systematic review and meta-analysis / P.G. Moorman, L.J. Havrilesky, J.M. Gierisch et al. // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31 (33). – P. 4188–4198. doi: 10.1200/JCO.2013.48.9021.
18. Cook, L.S. Hormone contraception before the first birth and endometrial cancer risk / L.S. Cook, Ya. Dong, P. Round et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2014. – Vol. 23 (2). – P. 356–361. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0943.
19. Hecht, J.L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis / J.L. Hecht, G.L. Mutter // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 4783–4791. doi: 10.1200/JCO.2006.06.7173.
20. Mueck, A.O. Oral contraception and risk of endometrial cancer / A.O. Mueck, H. Seeger, X. Ruan // *Open Access J Contracept.* – 2011. – Vol. 2. – P. 127–136. doi: 10.2147/OAJC.S17406.
21. Rodriguez, G.C. Progestin treatment induces apoptosis and modulates transforming growth factor- in the uterine endometrium / G.C. Rodriguez, B.J. Rimel, W. Watkin, J.M. Turbov et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17. – P. 578–84. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0551.
22. Kim, T.H. Critical tumor suppressor function mediated by epithelial Mig-6 in endometrial cancer / T.H. Kim, D.K. Lee, S.N. Cho, et al. // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 73. – P. 5090–5099. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0241.
23. Gierisch, J.M. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review / J.M. Gierisch, R.R. Coeytaux, R.P. Urrutia et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2013. – Vol. 22 (11). – P. 1931–1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298.
24. Tao, M.H. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case–control study in Shanghai, China / M.H. Tao, W.H. Xu, W. Zheng et al. // *International J Cancer.* – 2006. – Vol. 119. – P. 2142–2147. doi: 10.1002/ijc.22081.

25. Mueck, A.O. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review / A.O. Mueck, H. Seeger, Th. Rabe // *Endocrine-Related Cancer*. – 2010. – Vol. 17. – P. R263–R271. doi: 10.1677/ERC-10-0076.

26. Бабаева, Н.А. Возможности использования гормональной терапии у больных, перенесших лечения по поводу злокачественных новообразований вульвы, влагалища, шейки и тела матки / Н.А. Бабаева, С.В. Юренева, О.И. Алешикова, О.В. Якушевская, Л.А. Ашрафян // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2023. – №12(1). – С. 45-52. doi: 10.17116/onkolog20231201145.

27. Rungea, A.S. Cervical cancer in Tanzania: A systematic review of current challenges in six domains / A.S. Rungea, M.E. Bernsteina, A.N. Lucasa, K.S. Tewari // *Gynecol Oncol Rep*. – 2019. – Vol. 29. – P. 40–47. doi: 10.1016/j.gore.2019.05.008.

28. Chiantore, M.V. Human papillomavirus and carcinogenesis: novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles / M.V. Chiantore, G. Mangino, M. Iuliano et al. // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 2020. – Vol. 51. – P. 92–98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.12.009.

29. Steinbach, A. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update / A. Steinbach, A.B. Riemer. // *Int. J. Cancer*. – 2018 – Vol. 142 (2). – P. 224–229. doi: 10.1002/ijc.31027.

30. Tornesello, M.L. Viral and Cellular Biomarkers in the Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cancer / M.L. Tornesello, L. Buonaguro // *BioMed Res. Int*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–10. doi: 10.1155/2013/519619.

31. Doorbar, J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer / Doorbar J. // *Clinical Science*. – 2006. – Vol. 110 (5). – P. 525–541. doi: 10.1042/CS20050369.

32. Chiantore, M.V. Human Papillomavirus and carcinogenesis: Novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles / M.V. Chiantore et al. // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 2020. – Vol. 51. – P. 92–98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.12.009.

33. Roura, E. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort / E. Roura, N. Travier,

T. Waterboer et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11(1). – P. e0147029. doi: 10.1371/journal.pone.0147029.

34. Chung, S-H. Requirement for estrogen receptor alpha in a mouse model for human papillomavirus-associated cervical cancer / S-H. Chung, K. Wiedmeyer, A. Shai et al. // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68(2). – P. 9928–9934. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2051.

35. Клюкина, Л.А. Роль комбинированных оральных контрацептивов в генезе формирования ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // Акушерство и гинекология. – 2021. – №12. – С. 102–109. doi: 10.18565/aig.2021.12.102-109.

36. Appleby, P. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies / International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, P. Appleby et al. // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 1609–1621. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5.

37. Samir, R. Oral contraceptive and progestin only use correlates to tissue tumor marker expression in women with cervical intraepithelial neoplasia / R. Samir, A. Asplund, T. Tot et al. // Contraception. – 2012. – Vol. 85(3). – P. 288–293. doi: 10.1016/j.contraception.2011.09.001.

38. Young, J.L. Cyclooxygenase-2 in cervical neoplasia: a review / J.L. Young, A.A. Jazaeri, C.J. Darus, S.C. Modesitt // Gynecol Oncol. – 2008. – Vol. 109. – P. 140–145. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.008.

39. Smith, J.S. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review / J.S. Smith, J. Green et al. // Lancet (London, Engl). – 2003. – Vol. 361(9364). – P. 1159–1167. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12949-2.

40. Veljković, M. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users / M. Veljković, S. Veljković // Med Pregl. – 2010. – Vol. 63 (9–10). – P. 657–661. doi: 10.2298/mpns1010657v.

41. Peng, Yu. Is oral contraceptive use associated with an increased risk of cervical cancer? An evidence-based meta-analysis / Yu. Peng, X. Wang, H. Feng, G. Yan // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2017. – Vol. 43 (5). – P. 913–922. doi: 10.1111/jog.13291.

42. Bowden, S. J. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies / S. J. Bowden, T. Doulgeraki, E. Bouras et al. // *BMC medicine.* – 2023. – Vol. 21(1). – P. 274. doi: 10.1186/s12916-023-02965-w.

43. Ключкина, Л.А. Контрацептивный анамнез и риски онкопатологии женских репродуктивных органов: реалии сегодняшнего дня / Л.А. Ключкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // *Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф.Снегирева.* – 2021. – №1. – С. 4–11. doi: 10.17816/2313-8726-2021-8-1-4-11.

44. Beral, V. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls / V. Beral, R. Doll, C. Hermon, R. Peto, G. Reeves, Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371 (9609). – P. 303–314. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1.

45. Tsilidis, K.K. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition / K.K. Tsilidis, N.E. Allen, T.J. Key et al. // *Br J Cancer.* – 2011. – Vol. 105 (9). – P. 1436–1442. doi: 10.1038/bjc.2011.371.

46. Michels, K.A. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers / K.A. Michels, R.M. Pfeiffer, L.A. Brinton, B. Trabert // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4. – P. 516–521. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4942.

47. Diniz, P.M. Fallopian tube origin of supposed ovarian high-grade serous carcinomas / P.M. Diniz, J.P. Carvalho, E.Ch. Baracat, F.M. Carvalho // *Clinics.* – 2011. – Vol. 66 (1). – P. 73–76. doi: 10.1590/s1807-59322011000100013.

48. Cibula, D. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis / D. Cibula, M. Zikan, L. Dusek, O. Majek // *Expert*

Review of Anticancer Therapy. – 2011. – Vol. 11 (8). – P. 1197–1207. doi: 10.1586/era.11.38.

49. Iodice, S. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis / S. Iodice, M. Barile, N. Rotmensz et al. // *Eur J Cancer*. – 2010. – Vol. 46 (12). – P. 2275–2284. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.018.

50. Santoro, N. Menopausal Symptoms and Their Management / N. Santoro, C.N. Epperson, S.B. Mathews // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 44(3). – P. 497–515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.

51. Baber, R.J. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R.J. Baber, N. Panay, A. Fenton // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19. – P. 109–50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.

52. Fournier, A. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? / A. Fournier, S. Mesrine, M.C. Boutron-Ruault, F. Clavel-Chapelon // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol. 27. – P. 5138–43. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6432.

53. Franco, S.S. The crossroads between cancer stem cells and aging / S.S. Franco, H. Raveh-Amit, J. Kobilák et al. // *BMC Cancer*. – 2015. – Vol. 15(1). – P. 1–15. doi: 10.1186/1471-2407-15-S1-S1.

54. Lyu, T. Expression and epigenetic regulation of angiogenesis-related factors during dormancy and recurrent growth of carcinoma / T. Lyu, N. Jia, J. Wang et al. // *Epigenetics*. – 2013. – Vol. 8. – P. 1330–46. doi: 10.4161/epi.26675.

55. McTiernan, A. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial / A. McTiernan, C.F. Martin, J.D. Peck et al. // *J Natl Cancer Inst*. – 2005. – Vol. 97. – P. 1366–76. doi: 10.1093/jnci/dji279.

56. Horwitz, K.B. Rare steroid receptor-negative basal-like tumorigenic cells in luminal subtype human breast cancer xenografts / K.B. Horwitz et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol. 105. – P. 5774–9. doi: 10.1073/pnas.0706216105.

57. Hirschberg, A.L. Effects of drospirenone and norethisterone acetate combined with estradiol on mammographic density and proliferation of breast epithelial cells – A

prospective randomized trial / A.L. Hirschberg, E. Tani, K. Brismar // *Maturitas*. – 2019. – Vol. 126. – P. 18–24. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.04.205.

58. Kuhl, H. Progesterone – promoter or inhibitor of breast cancer / H. Kuhl, H. Schneider // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16(1). – P. 54–68. doi: 10.3109/13697137.2013.768806.

59. Ruan, X. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells / X. Ruan, H. Neubauer, Y. Yang et al. // *Climacteric*. – 2012. – Vol. 15. – P. 467–72. doi: 10.3109/13697137.2011.648232.

60. Fournier, A. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort / A. Fournier, S. Mesrina, L. Dossus et al. // *Breast Cancer Res Treat*. – 2014. – Vol. 145(2). – P. 535–43. doi: 10.1007/s10549-014-2934-6.

61. Fournier, A. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study / A. Fournier, F. Berrino, F. ClavelChapelon // *Breast Cancer Res Treat*. – 2008. – Vol. 107(1). – P. 103–11. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.

62. De Villiers, T.J. Global consensus statement on menopausal hormone therapy / T.J. De Villiers, M.L.S. Gass, C.J. Haines et al. // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16(2). – P. 203–4. doi: 10.3109/13697137.2013.771520.

63. Chen, C-L. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer / C-L. Chen, N.S. Weiss, P. Newcomb et al. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287. – P. 734–41. doi: 10.1001/jama.287.6.734.

64. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence / Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394(10204). – P. 1159–1168. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X.

65. Высоцкая, И.В. Пероральные контрацептивы и менопаузальная гормональная терапия как категории риска рака молочной железы / И.В. Высоцкая, В.П. Летягин, И.К. Воротников и соавт. // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2019. – Т. 15(2). – С. 42–51. doi: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-42-51.

66. Kotsopoulos, J. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers / J. Kotsopoulos, T. Huzarski, J. Gronwald et al. // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4(8). – P. 1059–65. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0211.

67. Pérez-López, F.R. Peri- And Post-Menopausal Incidental Adnexal Masses and the Risk of Sporadic Ovarian Malignancy: New Insights and Clinical Management / F.R. Pérez-López, P. Chedraui, J.M. Troyano-Luque // *Gynecol Endocrinol.* – 2010. – Vol. 26 (9). – P. 631–43. doi: 10.3109/09513590.2010.487611.

68. Liu, Y. Menopausal hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis / Y. Liu, L. Ma, X. Yang et al. // *Front Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 801. doi: 10.3389/fendo.2019.00801.

69. Паяниди, Ю.Г. Менопаузальная гормональная терапия в онкологии. Рекомендации международного общества по менопаузе (IMS, 2016). Обзор / Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания // *Онкогинекология.* – 2016. – №3. – С. 43–53. doi: 10.26442/20795696.2020.3.200154.

70. Beral, V. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies / Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. V. Beral, K. Gaitskell, C. Hermon et al. // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385(9980). – P. 1835–42. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1.

71. Beral, V. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study / V. Beral, Million Women Study Collaborators, D. Bull, J. Green, G. Reeves // *Lancet (London, England).* – 2007. – Vol. 369(9574). – P. 1703–1710. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60534-0.

72. Sjögren, L. L. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review / L.L. Sjögren, L.S. Mørch, E. Løkkegaard // *Maturitas.* – 2016. – Vol. 91. – P. 25–35. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.013.

73. Rossouw, J.E. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial / J.E. Rossouw, G.L. Anderson, R.L. Prentice et al. // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 321–32. doi: 10.1001/jama.288.3.321.

74. Ключкина, Л.А. Менопаузальная гормональная терапия и клинко-морфологические параметры рака эндометрия у женщин с метаболическими нарушениями / Л.А. Ключкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // *Акушерство и гинекология*. – 2022. – №4. – С. 141–147. doi: [10.18565/aig.2022.4.141-147](https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.141-147).

75. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society / The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel // *Menopause (New York, N.Y.)*. – 2017. – Vol. 24(7). – P. 728–753. doi: [10.1097/GME.0000000000000921](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921).

76. Lacey, J.V. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix / J.V. Lacey, L.A. Brinton, W.A. Barnes et al. // *Gynecol Oncol*. – 2000. – Vol. 77. – P. 129–154. doi: [10.1006/gyno.2000.5731](https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5731).

77. Jaakkola, S. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer / S. Jaakkola, E. Pukkala, H.K. Lyytinen, O. Ylikorkala // *Int J Cancer*. – 2012. – Vol. 131. – P. E537-E543. doi: [10.1002/ijc.27321](https://doi.org/10.1002/ijc.27321).

78. Копнин, Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста / Б.П. Копнин // *Материалы конгресса. X Российский онкологический конгресс*. - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – С. 99 – 102.

79. Satish, S. Re-Evaluating the Association Between Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk / Satish, S., Moore, J. F., Littlefield, J. M., Bishop, I. J., Rojas, K. E. // *Breast cancer (Dove Medical Press)*. – 2023. – Vol. 15. – P. 227–235. doi: [10.2147/BCTT.S390664](https://doi.org/10.2147/BCTT.S390664)

80. Ключкина, Л.А. Современные представления об онкологических аспектах индукции овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у носителей мутаций генов BRCA1/2 / Л.А. Ключкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2022. – №4. – С. 47–54. doi: [10.17116/rosakush20222204147](https://doi.org/10.17116/rosakush20222204147).

81. Клюкина, Л.А. Стимуляция овуляции и канцерогенез эндометрия: возможная взаимосвязь и перспективы изучения / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф.Снегирева. – 2022. – №2. – С. 73-81. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-73-81.

82. Клюкина, Л.А. Вспомогательные репродуктивные технологии и риск развития рака тела матки: систематический обзор и мета-анализ / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // Акушерство и женские болезни. – 2022. – №3. – С. 77-86. doi: 10.17816/JOWD106237.

83. Franco, E. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high - risk area for cervical cancer / E. Franco, L. Villa, J.P. Sobrinho et al. // J Infect Dis. – 1999. – Vol. 180. – P. 1415 - 1423. doi: 10.1086/315086.

84. Ибрагимова, М.К. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки / М.К. Ибрагимова, М.М. Цыганов, И.В. Карабут и соавт. // Вопросы вирусологии. – 2016. – №6. – С. 270–274. doi: 10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274.

85. Wheeler, C. M. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States / C.M. Wheeler, W.C. Hunt, N.E. Joste et al. // Journal of the National Cancer Institute. – 2009. – Vol. 101(7). – P. 475–487. doi: 10.1093/jnci/djn510.

86. Moberg, M. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma / M. Moberg, I. Gustavsson, E. Wilander et al. // Br. J. Cancer. – 2005. – Vol. 92(5). – P. 891–4. doi: 10.1038/sj.bjc.6602436.

87. Gierisch, J.M. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review / Gierisch JM et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2013. – Vol. 22(11). – P. 1931–4. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298.

88. Kanadys, W. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010 / W. Kanadys, A. Barańska, M. Malm, et. al. // International journal of environmental research and public health. – 2021. – Vol. 18(9). – P. 4638. doi: 10.3390/ijerph18094638.
89. Veljkovic, M. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users / M. Veljkovic, S. Veljkovic // Med Pregl. – 2010. – Vol. 63(910). – P. 657661. doi: 10.2298/mpns1010657v.
90. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies / International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer // International journal of cancer. – 2006. – Vol. 119(5). – P. 1108-1124. doi: 10.1002/ijc.21953.
91. Roupa, E. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort / E. Roupa et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11(1). – P. e0147029. doi: 10.1371/journal.pone.0147029.
92. Torre, L.A. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel et al. // CA Cancer J Clin. – 2015. – Vol. 65(2). – P. 87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
93. Ключкина, Л.А. Цервикальный канцерогенез, ассоциированный с приемом комбинированных оральных контрацептивов: есть ли взаимосвязь? / Л.А. Ключкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко, М.М. Давыдов // Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф.Снегирева. – 2023. – №2. – С.123–132. DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-123-232>.
94. Nojomi, M. Cervical cancer and duration of using hormonal contraceptives / M. Nojomi, M. Modaresgilani, N. Mozafari, A. Erfany // Asia-Pacific J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 4. – P. 107–112. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12949-2.
95. Vanakankovit, N. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer / Vanakankovit N, Taneepanichskul S. // J Med Assoc Thai. – 2008. – Vol. 91. – P. 7–12.
96. Moreno, V. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study / V.

Moreno, F.X. Bosch, N. Munoz et al. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 1085–92. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08150-3.

97. Клюкина, Л.А. Феномен гормонозависимых полинеоплазий органов женской репродуктивной системы / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко, М.М. Давыдов // *Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф.Снегирева*. – 2023. – №1. – С. 25-37. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-25-37.

98. Castellsague, X. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners / X. Castellsague, F. Xavier Bosch, N. Muñoz et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346(15). – P. 1105–1112. doi: 10.1056/NEJMoa011688.

99. Jordan, V.C. Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer / V.C. Jordan // *Cancer Cell*. – 2004. – Vol. 5. – P. 2007–2013. doi: 10.1016/s1535-6108(04)00059-5.

100. Кира, Е.Ф. Влияние препаратов гестагенного ряда на морфофункциональное состояние молочных желез / Е.Ф. Кира, С.В. Бескровный, А.Б. Ильин и соавт. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2000. – Т. 49(2). – С. 75-84.

101. Фролова, И.И. Факторы роста и патология эндометрия / И.И. Фролова // *Вопр. гин., акуш. и перинатол.* – 2007. – Т. 6(5). – С.54–58.

102. Ашрафян, Л.А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев // М.: Димитрейд График Групп. –2008. – С. 216.

103. Берштейн, Л.М. Циркулирующие стволовые клетки: сравнение рака молочной железы и патологии сердечно-сосудистой системы / Л.М. Берштейн // *Вопр. онкол.* – 2009. – Т. 55(5). – С. 528–533.

104. Гончаров, Н.П. Биохимические маркеры врожденной дисфункции коры надпочечников и нарушений стероидогенеза / Н.П. Гончаров, Г.С. Колесникова // *Проблемы эндокринологии*. – 2007. – Т.53(1). – С.30–33. doi: 10.14341/probl200753130-33.

105. Чуруксаева, О.Н. Гормональные факторы вирусассоциированного рака шейки матки / О.Н. Чуруксаева, О.Н. Асадчикова, Л.А. Коломиец и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – №4. – С. 54– 57.

106. Franco, E. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high - risk area for cervical cancer / E. Franco, L. Villa, J.P. Sobrinho et al. // J Infect Dis. – 1999. – Vol. 180. – P. 1415 - 1423. doi: 10.1086/315086.

107. Iversen, L. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age / L. Iversen, S. Fielding, Ø. Lidegaard, P.C. Hannaford // Int J Cancer. – 2021. – Vol. 149. – P. 152–158. doi: 10.1002/ijc.33585.

108. Yuk, J. S. Endometrial cancer risk with menopausal hormone therapy: Health Insurance Database in South Korea-based cohort study / J. S. Yuk // International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 2023 – Vol. 162(2). – P. 502–513. doi: 10.1002/ijgo.14753.

109. Allen, N. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition / N. Allen, K. Tsilidis, T. Key et al. // Am. J. Epidemiol. – 2010. – Vol.172. – P. 1394–403. doi: 10.1093/aje/kwq300.

110. Lacey, J.V. Jr. Endometrial cancer and menopausal hormone therapy in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort / J.V. Jr Lacey, M.F. Leitzmann, S.C. Chang et al. // Cancer. – 2007. – Vol.109(7). – 1303–1311. doi: 10.1002/cncr.22525.

111. Prentice, R. L. Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50-59 Years of Age / R. L. Prentice, A. K. Aragaki, R.T. Chlebowski // American journal of epidemiology. – 2021. – Vol. 190(3) – P. 365–375. doi:10.1093/aje/kwaa210.

112. Bianchini, F. Overweight, obesity, and cancer risk / F. Bianchini, R. Kaaks, H. Vainio // Lancet Oncol. – 2002. – Vol. 3(9). – P. 565–574. doi: 10.1016/s1470-2045(02)00849-5.

113. Kiesel, L. Obesity Epidemic—The Underestimated Risk of Endometrial Cancer / L. Kiesel, C. Eichbaum, A. Baumeier, M. Eichbaum // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12. – P. 3860. doi: 10.3390/cancers12123860.
114. Friberg, E. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis / E. Friberg, N. Orsini, C.S. Mantzoros, A. Wolk // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50. – P. 1365–1374. doi: 10.1007/s00125-007-0681-5.
115. Gunter, M.J. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer / M.J. Gunter, D.R. Hoover, H. Yu et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17(4). – P. 921-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2686.
116. Devericks, E.N. The obesitybreast cancer link: a multidisciplinary perspective / E.N. Devericks, M.S. Carson, L.E. McCullough et.al. // *Cancer and Metastasis Reviews*. – 2022. – Vol. 41. – P. 607–625. doi: 10.1007/s10555-022-10043-5.
117. Howe, L.R. Molecular pathways: Adipose infammation as a mediator of obesity-associated cancer / L.R. Howe et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2013. – Vol. 19(22). – P. 6074–6083. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2603.
118. Santander, A. Paracrine Interactions between adipocytes and tumor cells recruit and modify macrophages to the mammary tumor microenvironment: The role of obesity and infammation in breast adipose tissue / A. Santander et al. // *Cancers*. – 2015. – Vol. 7(1). – P. 143–178. doi: 10.3390/cancers7010143.
119. Melvin, J.C. Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: four meta-analyses / J.C. Melvin, L. Holmberg, S. Rohrmann et al. // *J Cancer Epidemiol*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 823849. doi: 10.1155/2013/823849.
120. Trabert, B. Ovarian cancer and menopausal hormone therapy in the NIH-AARP diet and health study / B. Trabert, N. Wentzensen, H.P. Yang et al. // *Br J Cancer*. – 2012. – Vol. 107(7). – P. 1181-7. doi: 10.1038/bjc.2012.397.
121. Lacey, J.V. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer / J.V. Lacey, P.J. Mink, J.H. Lubin et al. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288(3). – P. 334–341. doi: 10.1001/jama.288.3.334.

122. Bryk, S. Parity, menopausal hormone therapy, and risk of ovarian granulosa cell tumor - A population-based case-control study / S. Bryk, S. Katuwal, U. M. Haltia. et. al. // *Gynecologic oncology*. – 2021. – Vol. 163(3). – P. 593–597. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.09.013

123. Wang, J. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis / J. Wang, D.L. Yang, Z.Z. Chen, B.F. Gou // *Cancer Epidemiol*. – 2016. – Vol. 42. – P. 1-8. doi: 10.1016/j.canep.2016.02.010.

124. Wang, L. Diabetes mellitus and the risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort and case-control studies / L. Wang, L. Zhong, B. Xu et al. // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10(12). – P. e040137. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040137.

125. Reis, N. Risk factors for endometrial cancer in Turkish women: results from a hospital-based case-control study / N. Reis, N.K. Beji // *Eur J Oncol Nurs*. – 2009. – Vol. 13(2). – P. 122-7. doi: 10.1016/j.ejon.2009.01.007.

126. Vinogradova, Y. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases / Y. Vinogradova, C. Coupland, J. Hippisley-Cox // *BMJ*. – 2020. – Vol. 371. – P. m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873.

127. Keller, K. B. Estrogen plus progestin, benefits and risks: the "Women's Health Initiative" trials / K. B. Keller, L. Lemberg // *American journal of critical care: an official publication. American Association of Critical-Care Nurses*. – 2005. – Vol. 14(2). – P. 157–160.

128. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies / Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer // *Lancet Oncol*. – 2012. – Vol. 13. – P. 1141–51. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70425-4.

129. Zhang, G. Q. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review / G. Q. Zhang, J. L. Chen, Y. Luo, et. al. // *PLoS medicine*. – 2021. – Vol. 18(8). - e1003731. doi:10.1371/journal.pmed.1003731.

130. Schneider, C. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations / C. Schneider, S.S. Jick, C.R. Meier // *Climacteric*. – 2009. – Vol. 12 (6). – P. 514–24. doi: 10.3109/13697130903075352.

131. Mulligan, A.M. Insulin receptor is an independent predictor of a favorable outcome in early stage breast cancer / A.M. Mulligan, F.P. O'Malley, M. Ennis et al. // *Breast Cancer Res Treat*. – 2007. – Vol. 106(1). – P. 39–47. doi: 10.1007/s10549-006-9471-x.

132. Chen, Y. Body mass index had different effects on premenopausal and postmenopausal breast cancer risks: A dose-response meta-analysis with 3,318,796 subjects from 31 cohort studies / Y. Chen et al. // *BMC Public Health*. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 936. doi: 10.1186/s12889-017-4953-9.

133. White, A.J. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study / A.J. White et al. // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121(20). – P. 3700–3708. doi: 10.1002/cncr.29552.

134. Neuhouser, M.L. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk / M.L. Neuhouser et al. // *JAMA Oncology*. – 2015. – Vol. 1(5). – P. 611. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1546.

135. Reeves, G.K. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: A cohort study and meta-analysis / G.K. Reeves, V. Beral, J. Green et al. // *Lancet Oncol*. – 2006. – Vol. 7. – P. 910–918. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70911-1.

136. Fournier, A. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer / A. Fournier, A. Fabre, S. Mesrine et al. // *J Clin Oncol*. – 2008. – Vol. 26(8). – P. 1260-8. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4338.

137. Klyukina, L.A. Carcinogenic potential of ovulation stimulation in assisted reproductive technology programs in carriers of BRCA1/2 gene mutations (Literature review) / L.A. Klyukina, E.A. Sosnova, A.A. Ishchenko // *Russian Open Medical Journal*. – 2022. – №1. – С. 1-6. Электрон. версия. URL: <https://romj.org/oncology>. doi: 10.15275/rusomj.2022.0116.

138. Eisen, A. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers / A. Eisen, J. Lubinski, J. Gronwald et al. // *J Natl Cancer Inst.* – 2008. – Vol.100. – P. 1361–7. doi: 10.1093/jnci/djn313.

139. Kotsopoulos, J. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study / J. Kotsopoulos, T. Huzarski, J. Gronwald et al. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2016. – Vol. 155(2). – P. 365–373. doi: 10.1007/s10549-016-3685-3.

140. Nappi, R.E. Dealing with premature menopause in women at high-risk for hereditary genital and breast cancer / R.E. Nappi, C. Cassani, M. Rossi et al. // *Minerva Ginecol.* – 2016. – Vol. 68(5). – P. 602–12.

141. Высоцкая, И.В. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей / И.В. Высоцкая // М.: Спец. изд-во мед. кн. (СИМК). – 2014. – С. 126.

142. Syal, A. Postmenopausal Hormone Therapy and Its Association with Breast Cancer / A. Syal, N. Aggarwal // *Journal of mid-life health.* – 2020. – Vol. 11(4). – P. 187–195. doi: 10.4103/jmh.jmh\_284\_20.

143. de Villiers, T.J. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / T.J. de Villiers, A. Pines, N. Panay et al. // *Climacteric.* – 2013. – Vol. 16. – P. 316–337. doi: 10.3109/13697137.2013.795683.

144. Wiggs, A.G. The Effects of Diet and Exercise on Endogenous Estrogens and Subsequent Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women. *Front* / A.G. Wiggs, J.K. Chandler, A. Aktas, et. al. // *Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 732255. doi: 10.3389/fendo.2021.732255.