

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

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Соснова Елена Алексеевна

Член-корреспондент РАН

доктор медицинских наук

Давыдов Михаил Михайлович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук

Бабаева Наталия Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел инновационного развития департамента регионального сотрудничества и интеграции, ведущий научный сотрудник

Доктор медицинских наук, доцент

Нечушкина Валентина Михайловна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики имени профессора Н.Е. Яхонтова, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 202__ года в 14:00 на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 202__ года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Хашукоева Асият Зульчиловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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 [Тюкавин А.И. и соавт., 2021]. В 2021 году в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований (в том числе 315 376 у пациентов женского пола). Прирост данного показателя по сравнению с 2020 годом составил 4,4% [Ушакова М.С. и соав., 2020; Каприн А.Д. и др., 2022].

В структуре онкологической заболеваемости женщин наибольший удельный вес занимают злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,2%), при этом опухоли половых органов составляют 18,3% всех злокачественных новообразований у женщин [Ниденс Т.Е., 2018; Каприн А.Д. и др., 2021]. Анализ распространенности онкологических заболеваний у женщин в различные возрастные периоды показал, что в возрасте до 30 лет наиболее часто наблюдается рак шейки матки (РШМ) 4,6% и рак яичников (РЯ) 3,5%, возраст 30–59 лет характеризуется преобладанием рака молочной железы (РМЖ) 28,9%, затем следует РШМ 10,4%, рак тела матки (РТМ) 8,6% и РЯ 6,2%; у женщин 60 лет и старше чаще всего диагностируется РМЖ 18,5% и РТМ 7,9% [Каприн А.Д. и соавт., 2021].

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 [Бабаева Н.А. и соавт., 2017; Высоцкая И.В. и соавт., 2019; Michels K.A., 2018; Pimple S. et al., 2022]. Повышенный интерес к возможной взаимосвязи приема препаратов половых стероидов и развития РМЖ, РТМ, РШМ и РЯ обусловлен не только высокой частотой распространенности онкологических заболеваний, но и широким внедрением в клиническую практику назначения препаратов половых стероидов таких фармакологических групп как комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и препараты менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [Ледина А.В. и соавт., 2019; Мусина Е.В. и соавт., 2020; Pragout D. et al., 2018; Rozenberg S. et al., 2021].

Таким образом, если пациенткам как фертильного, так и менопаузального возраста необходимо назначение гормональных препаратов на длительный период времени остро возникает вопрос о повышении возможных рисков, в особенности рисков онкологических.

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 [Зайдиева Я.З., 2019; Niemeyer Hulsrand J. et. al., 2022; Pimpl S., Misha G., 2022]. В современной литературе встречаются лишь единичные работы относительно ассоциации приема КОК, МГТ и риска развития РШМ, РТМ, РЯ и РМЖ [Мадянов И.В. и соавт., 2018; Kamani M. et.al., 2020; Anastasiou E. et.al., 2022].

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) $\text{кг}/\text{м}^2$. 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 $\text{кг}/\text{м}^2$. 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 $\text{кг}/\text{м}^2$. Установлено, что тенденция к повышению риска РМЖ наблюдается у пациенток, длительно принимавшие МГТ с учетом значения ИМТ $\text{кг}/\text{м}^2$.

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 объем 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, клинικο-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/м², 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 χ^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

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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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).

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). Распределение пациенток по локализации онкологического процесса представлено на Рисунке 1.

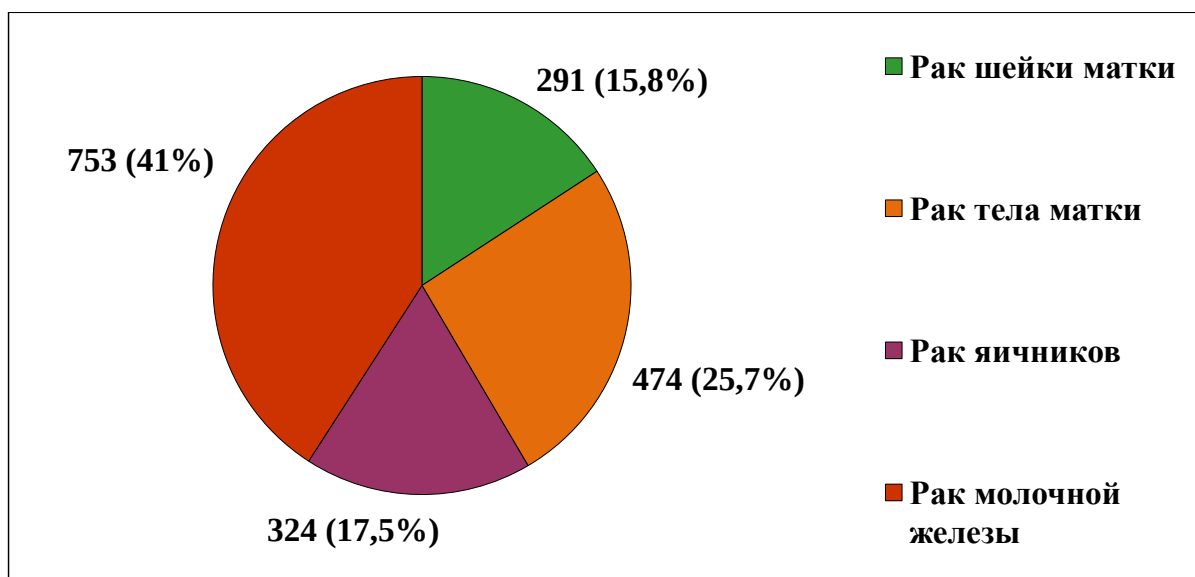


Рисунок 1 – Распределение пациенток по локализации онкологического процесса

Группу контроля составили 611 пациенток без онкологических заболеваний, у которых в анамнезе есть указания на прием КОК и МГТ. Был проведен 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.

Критериями включения пациенток в исследование были: возраст от 18 лет и старше; верифицированный рак молочной железы, тела матки, шейки матки и яичников; рак тела матки с морфологической характеристикой эндометриоидной аденокарциномы; 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; рак тела матки с морфологической характеристикой неэндометриоидной аденокарциномы, мезенхимальной и смешанной эпителиальной опухолей; прием гормональных препаратов менее 1 года по данным анамнеза; случаи рака эндометрия при указании в анамнезе на прием «Тамоксифена»; наличие внутриматочной гормональной системы по данным анамнеза; сочетанный прием КОК и препаратов МГТ по данным анамнеза.

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.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 23.0. Критическим значением уровня значимости считали $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рак шейки матки

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 ($p > 0,05$). Анализ частоты выявления ВПЧ среди пациенток, которые принимали КОК, показал: ВПЧ достоверно чаще был выявлен в основной группе 48 (88,8%) по сравнению с группой контроля 7 (63,6%) ($p=0,035$). Средняя продолжительность приема КОК в основной группе составила $3,04 \pm 5,09$ лет, в группе контроля – $1,24 \pm 2,99$ лет, что было статистически значимо ($p=0,011$). По результату многофакторного анализа мы выявили, что длительный прием КОК ассоциирован с повышением риска развития РШМ (относительный риск (ОР) 1,230; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,064-1,423; $p=0,018$).

Нами выявлено, что длительный прием КОК обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РШМ (площадь под кривой (area under the curve, AUC)=0,742); чувствительность этого предиктора составляет 74,07 %, специфичность 72,73% (Рисунок 2).

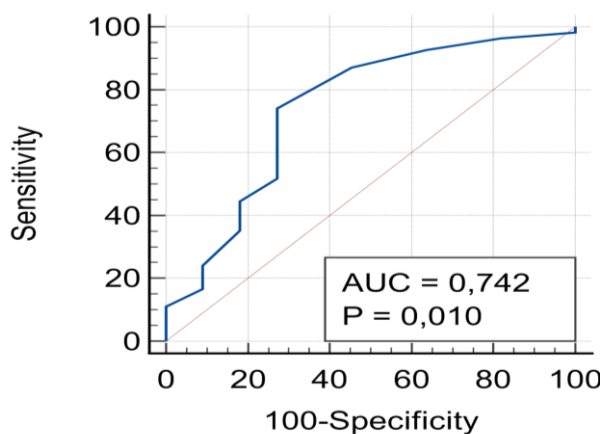


Рисунок 2 - ROC-кривая ассоциации риска развития рака шейки матки у пациенток, принимавших КОК

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; $p=0,010$).

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:

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

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

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 возникновения РШМ, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (1), с вероятностью возникновения 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 в годах	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 Найджелкерка, 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 Р (Рисунок 3).

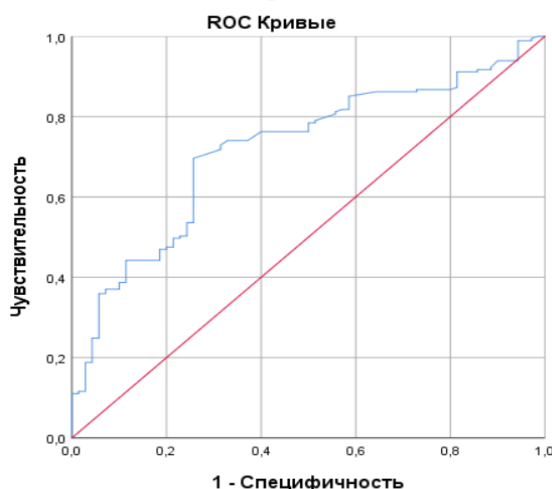


Рисунок 3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития рака шейки матки от значений логистической функции Р

ROC-кривая характеризовалась значением $AUC=0,72\pm0,34$ (95% ДИ 0,65–0,79). Величина прогностической функции Р 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.

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

Рак тела матки

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 ($p=0,005$; $p < 0,001$). Были выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости избыточной массы тела и ожирения I степени у пациенток основной и контрольной группы, принимавших МГТ ($p=0,038$; $p=0,042$). Средняя продолжительность приема МГТ в основной группе составила $3,63 \pm 4,41$ лет, в группе контроля – $1,91 \pm 3,03$ лет, что было статистически значимо ($p < 0,001$). По результату многофакторного анализа мы выявили, что длительный прием препаратов МГТ ассоциирован с повышением риска развития РТМ (OR 1,29; 95% ДИ 1,029-1,239; $p < 0,001$).

Нами выявлено, что длительный прием МГТ обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РТМ (AUC = 0,750); чувствительность этого предиктора составляет 75,31 %, специфичность 65,62 % (Рисунок 4).

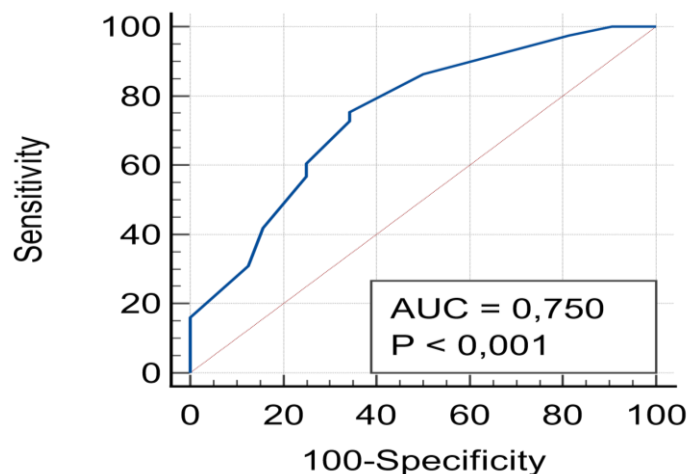


Рисунок 4 - ROC-кривая ассоциации риска развития рака тела матки у пациенток, принимавших МГТ

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 (ОР 1,432; 95% ДИ 1,172–1,750; $p < 0,001$).

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:

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

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

где P – вероятность возникновения рака тела матки,

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

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

$X_{\text{аденомиоз}}$ – 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/м², гиперпластические процессы эндометрия и гипертоническая болезнь по данным анамнеза, аденомиоз, длительность приема МГТ.

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

Таблица 2 – Ассоциация фактора риска, вошедших в модель (2), с вероятностью возникновения РТМ

Факторы риска рака тела матки	AOR; 95% ДИ	p
ИМТ кг/м ²	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 R²Найджелкерка, равным 0,80, то есть в модели учитывалось 82,0% факторов, которые оказывали влияние на вероятность развития рака тела матки, модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

С помощью ROC-анализа определяли пороговое значение логистической функции Р (Рисунок 5).

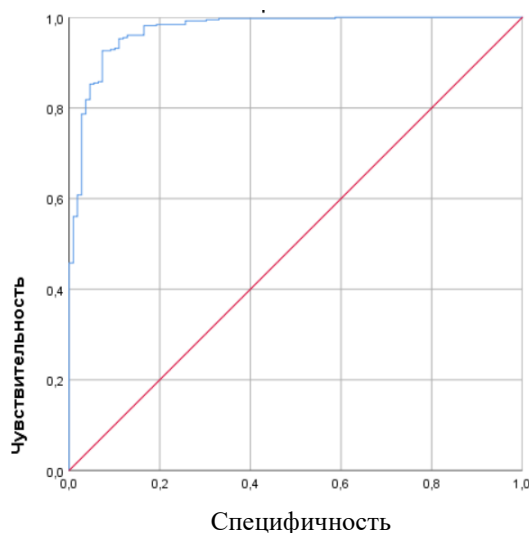


Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития РТМ от значений логистической функции Р

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%.

Рак яичников

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 ($p > 0,05$). В нашем исследовании были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости избыточной массы тела ($p=0,044$) и гиперпластических процессов эндометрия по данным анамнеза у пациенток основной и контрольной группы, которые принимали МГТ ($p=0,033$). Достоверно чаще прием препаратов МГТ был отмечен у пациенток с морфологически подтвержденным РЯ ($p=0,037$), при этом средняя продолжительность приема составила $9,35 \pm 2,86$ лет. По результату многофакторного анализа мы выявили, что длительный прием МГТ ассоциирован с повышением риска развития РЯ (ОР 1,21; 95% ДИ 1,062-1,422; $p=0,004$). Нами выявлено, что длительный прием МГТ обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РЯ (AUC=0,750); чувствительность этого предиктора составляет 77,5 %, специфичность 79% (Рисунок 6).

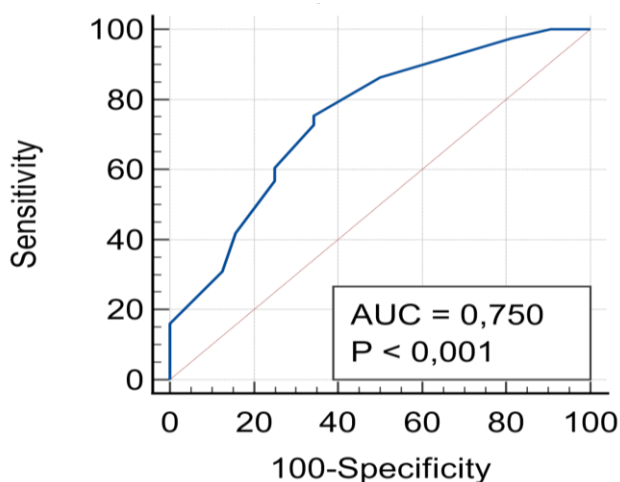


Рисунок 6 – ROC-кривая ассоциации риска развития рака яичников у пациенток, принимавших МГТ

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; $p=0,010$).

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 менопаузальной гормональной терапии,

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

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 $\text{кг}/\text{м}^2$ и прием МГТ.

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

Таблица 3 – Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (3), с вероятностью возникновения 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 $\text{кг}/\text{м}^2$	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 Найджелкерка, равным 0,76, то есть в модели учитывалось 74,0% факторов, которые оказывали влияние на вероятность развития рака яичников, модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

С помощью ROC-анализа определяли пороговое значение логистической функции Р (Рисунок 7).

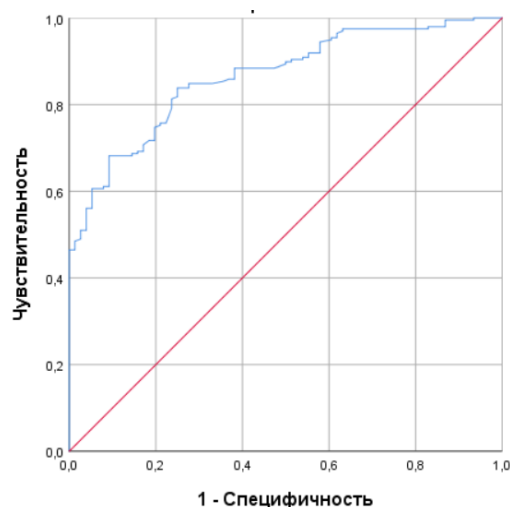


Рисунок 7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития РЯ от значений логистической функции Р

ROC-кривая характеризовалась значением $AUC=0,87\pm0,02$ (95% ДИ 0,82–0,91). Величина прогностической функции Р 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 Р чувствительность модели составила 71,7%, специфичность – 81,6%, положительное прогностическое значение – 83%, отрицательное прогностическое значение – 60,5%, точность – 77,3%.

Рак молочной железы

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 ($p < 0,001$). Средняя продолжительность приема МГТ в основной группе составила $7,68 \pm 2,92$ лет, в группе контроля – $4,8 \pm 2,04$ лет, что было статистически значимо ($p=0,002$). По результату многофакторного анализа мы выявили, что длительный прием МГТ ассоциирован с повышением риска развития РМЖ (ОР 1,22; 95% ДИ 1,120-1,338;

$p=0,004$). Нами выявлено, что длительный прием МГТ обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РМЖ ($AUC=0,791$); чувствительность этого предиктора составляет 61,7%, специфичность 80% (Рисунок 8).

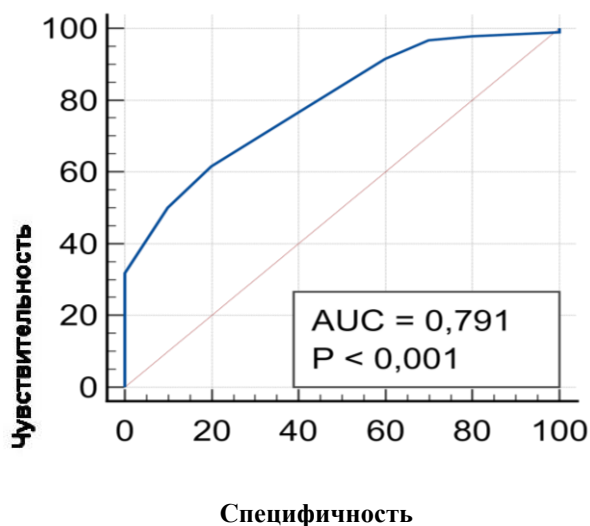


Рисунок 8 - ROC-кривая ассоциации риска развития рака молочной железы у пациенток, принимавших МГТ

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, $p < 0,001$).

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):

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

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

где P – вероятность возникновения рака молочных желез,

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

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

$X_{\text{длит.приема}}$ – 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/м² и длительность приема МГТ. Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (4), с вероятностью возникновения РМЖ, представлены в Таблице 4.

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

Факторы риска рака молочной железы	AOR; 95% ДИ	p
ИМТ кг/м ²	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 R²Найджелкерка, равным 0,63, то есть в модели учитывалось 63,0% факторов, которые оказывали влияние на вероятность развития рака молочной железы, модель была статистически значимой ($p < 0,001$). С помощью ROC-анализа определяли пороговое значение логистической функции Р (Рисунок 9).

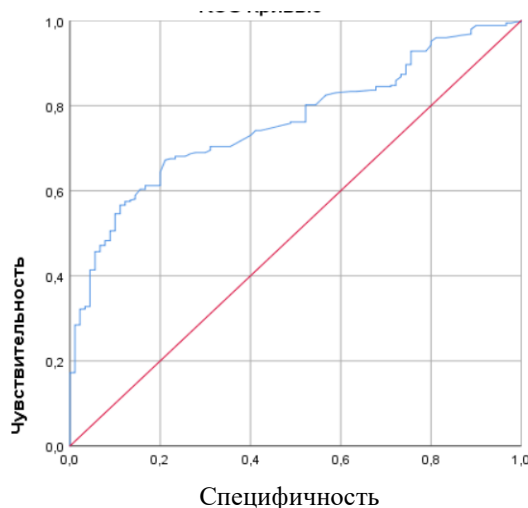


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития РМЖ от значений логистической функции Р

ROC-кривая характеризовалась значением $AUC=0,76 \pm 0,02$ (95% ДИ 0,71-0,81). Величина прогностической функции Р 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%.

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.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование демонстрирует перспективность дальнейшего изучения особенностей влияния приема гормональных препаратов, КОК или МГТ, в качестве факторов риска развития рака органов женской репродуктивной системы, что в свою очередь позволит сформулировать тактику ведения пациенток групп риска, которым назначение гормональных препаратов необходимо.

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/м²), гиперпластические процессы эндометрия по данным анамнеза, прием МГТ суммарно более 9 лет;
- РМЖ - избыточная масса тела (ИМТ более 25 кг/м²), 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/м²;
- РТМ у пациенток с аденомиозом, гиперпластическими процессами эндометрия и гипертонической болезнью по данным анамнеза, длительным приемом МГТ с учетом значения ИМТ кг/м²;
- РЯ у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия по данным анамнеза, которые принимали препараты МГТ с учетом значения ИМТ кг/м²;
- РМЖ у пациенток с длительным приемом МГТ с учетом значения ИМТ кг/м².

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/м², 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 кг/м² 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 кг/м² 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **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.

2. Клюкина, Л.А. Контрацептивный анамнез и риски онкопатологии женских репродуктивных органов: реалии сегодняшнего дня (Обзор литературы) / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // **Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф.Снегирева**. – 2021. – №1. – С. 4-11.

3. Клюкина, Л.А. Онкологические аспекты препаратов менопаузальной гормональной терапии / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // Материалы XLIII Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Москва, 7-8 апреля 2021 г. – Москва, 2021. – С. 129-131.

4. Клюкина, Л.А. Особенности течения неоплазии шейки матки при приеме препаратов гормональной контрацепции и наличия высокоонкогенных штаммов ВПЧ-инфекции / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // Материалы XLIII Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Москва, 7-8 апреля 2021 г. – Москва, 2021. – С. 127-129.

5. Клюкина, Л.А. Стимуляция овуляции и канцерогенез эндометрия: возможная взаимосвязь и перспективы изучения (Обзор литературы) / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // **Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф.Снегирева**. – 2022. – №2. – С. 73-81.

6. 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>.

7. Клюкина, Л.А. Современные представления об онкологических аспектах индукции овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у носителей мутаций генов BRCA1/2 (Обзор литературы) / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2022. – №4. – С. 47-54.

8. Клюкина, Л.А. Менопаузальная гормональная терапия и клиничко-морфологические параметры рака эндометрия у женщин с метаболическими нарушениями / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // **Акушерство и гинекология**. – 2022. – №4. – С. 141-147.

9. 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.

10. Клюкина, Л.А. Клинико-морфологические особенности эндометриоидной аденокарциномы у женщин с метаболическими нарушениями с учетом приема препаратов менопаузальной гормональной терапии / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // Материалы XVI Регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя» и пленум правления РОАГ. Санкт-Петербург, 28-30 июня 2022 г. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 134-135.

11. Клюкина, Л.А. Риски канцерогенеза тела матки и вспомогательные репродуктивные технологии: есть ли взаимосвязь / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // Материалы XVI Регионального научно-образовательного форума Мать и дитя и пленум правления РОАГ. Санкт-Петербург, 28-30 июня 2022 г. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 136-137.

12. Клюкина, Л.А. Влияние препаратов гормональной контрацепции на течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии при наличии высокоонкогенных типов вируса папилломы человека / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // Материалы XXII Всероссийского научно-образовательного форума Мать и Дитя -2022.– МЭДИ Экспо, 2022 Москва, 2022 – С. 68-69.

13. 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.

14. Клюкина, Л.А. Цервикальный канцерогенез, ассоциированный с приемом комбинированных оральных контрацептивов: есть ли взаимосвязь? / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко, М.М. Давыдов // **Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева.** – 2023. - №2. – С. 123-132.