

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Вандеева Екатерина Николаевна

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОМ БЕСПЛОДИИ

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Протасова Анна Эдуардовна

Санкт-Петербург

2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1.1 Наружный генитальный эндометриоз. Определение. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Эпидемиология. Теории возникновения.....	28
1.1.2 Классификация. Клиническая картина.....	31
1.1.3 Диагностика.....	33
1.1.4 Лечение.....	34
1.2 Доброкачественная дисплазия молочной железы.....	38
1.2.1 Определение. Этиология. Эпидемиология доброкачественной дисплазии молочной железы.....	38
1.2.2 Классификация.....	44
1.2.3 Морфо-функциональные особенности молочной железы на разных этапах онтогенеза. Клинико-морфологические особенности доброкачественной дисплазии молочной железы .....	46
1.2.4 Клиническая характеристика доброкачественной дисплазии молочной железы. Масталгия и мастодиния.....	49
1.2.5 Диагностика.....	54
1.2.6 Терапия доброкачественной дисплазии молочной железы.....	57
1.2.7 Патогенетические детерминанты доброкачественной дисплазии молочной железы при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.....	62
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОК	
2.1 Клиническая характеристика больных с первичным и вторичным эндометриоз - ассоциированным бесплодием и группы контроля.....	64
2.2 Экстрагенитальные заболевания в исследуемых группах пациенток.....	75

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка распределения пациенток по группам с доброкачественной дисплазией молочной железы при эндометриоз-ассоциированном бесплодии	78
3.2 Результаты ультразвукового метода исследования.....	82
3.3 Результаты соноэластографии, коэффициент деформации.....	90
3.4 Результаты распределения всех обследуемых групп пациенток согласно классификации BI-RADS .....	93
3.5 Оценка чувствительности и специфичности совместного использования ультразвукового исследования с соноэластографией.....	95
3.6 Результаты стратификации риска рака молочной железы согласно модели Гейла у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и доброкачественной дисплазией молочной железы .....	98
3.7 Регрессионный анализ толщины фиброгладулярной зоны в зависимости от возраста пациенток.....	100
ГЛАВА 4. СТРУКТУРА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ.....	103
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	109
ВЫВОДЫ .....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	125
СПИСОК РИСУНКОВ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

В структуре гинекологической заболеваемости доброкачественные дисплазии молочной железы (ДДМЖ) составляют до 60% [10, 24, 25]. Сочетание ДДМЖ и гинекологических заболеваний достигает 95% [25, 26]. Эндометриоз на третьем месте среди наиболее частых гинекологических заболеваний, уступая лейомиоме матки и воспалительным заболеваниям гениталий [1].

По данным Федеральной службы государственной статистики, заболеваемость эндометриозом в России за последние 10 лет возросла до 72,9% [43]. Распространенность болезни составляет от 10% среди женщин репродуктивного возраста [1, 31]. У группы больных с бесплодием эндометриоз встречается в 25-48% случаев [2, 75].

Связь эндометриоза с другими заболеваниями органов репродуктивной системы показана в ряде исследований. Uimari O. et al. (2011) оценили связь эндометриоза и лейомиомы матки, определив относительный риск (ОР) 3,8 (95%-й ДИ: 2,3 – 6,5) соответственно [180]. Ballard K.D. et al. (2008) продемонстрировали риск развития патологии мочевых путей у больных эндометриозом, который составил ОР 2,1 (95%-й ДИ: 2,0 – 2,3), с синдромом раздраженного кишечника ОР 3,5 (95%-й ДИ: 3,1 – 3,9) и воспалительными заболеваниями органов малого таза ОР 6,4 (95%-й ДИ: 5,6 – 7,4). Относительный риск развития доброкачественной дисплазии молочной железы у данной группы больных составил – ОР 2,2 (95%-й ДИ: 1,9 – 2,5) [64].

Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), доброкачественная дисплазия молочной железы, синонимами которой являются фиброзно-кистозная мастопатия, фиброаденоматоз и другие – это дисгормональный гиперпластический процесс в молочной железе,

характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов (ВОЗ, 1984).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) в 2017 году среди глобальных факторов риска развития рака молочной железы (РМЖ) (женский пол, возраст, семейная история РМЖ в молодом возрасте, раннее менархе и поздняя менопауза, поздние первые роды, длительная менопаузальная гормонотерапия, лучевая терапия грудной клетки в анамнезе, повышенная маммографическая плотность, генетические мутации – BRCA 1/2-гены) впервые выделила доброкачественные пролиферативные заболевания молочной железы [141].

Клиническая картина доброкачественных заболеваний молочной железы при железистом, фиброзном и смешанном вариантах мастопатии проанализирована по результатам ультразвуковой диагностики в исследованиях Коган И.Ю. и Солнцевой И.А [22, 40].

К основным методам обследования молочной железы относятся маммография (как метод скрининга и диагностики), ультразвуковое исследование (УЗИ) с использованием методики доплеросонографии, эластографии, а также магнитно-резонансная томография с контрастированием, как дополнительный метод [13, 19, 25, 26, 33, 41]. Для интерпретации и протоколирования всех методик визуализации молочной железы рекомендована международная система Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) [41, 58, 71, 87].

Основными преимуществами ультразвуковой диагностики молочной железы являются: возможность дифференциальной диагностики кист и солидных новообразований, возможность визуализации внутрикистозных и внутрипротоковых образований. Недостатками метода является низкая информативность при исследовании молочной железы с большим количеством жировой клетчатки и отсутствие возможности получить широкий томографический срез [13, 19]. Соноэластография является современным не инвазивным методом диагностики заболеваний молочной железы [41, 70, 144].

## Степень разработанности темы

Эндометриоз – хроническое, рецидивирующее дисгормональное заболевание, сопровождающееся в 40-50% случаев бесплодием [32]. У пациенток с эндометриозом описан широкий спектр экстрагенитальной патологии, включая заболевания сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной систем и заболеваний органов малого таза [64].

Учитывая теории возникновения эндометриоза и характер патогенеза, характеризующийся гиперэстрогенией в эндометриоидных очагах, можно заподозрить наличие всех изменений в тканях организма, возникающих при этом заболевании.

Причиной ДДМЖ, как правило, является относительная гиперэстрогения яичникового происхождения [19, 25, 162, 166]. Клинические проявления мастопатии встречаются у 60% женщин, а гистологические диагностируются у 90% пациенток старше 30 лет [25, 26]. G.Plu-Bureau et al. (2006) описали увеличение относительного риска развития РМЖ до 2,1 – 3,6 у женщин с симптомами масталгии [149]. Другие исследователи отметили, что именно болевой синдром является одной из причин более ранней диагностики и ведет к общему увеличению выявленных случаев РМЖ [136, 137, 151]. В свою очередь, рак – это болезнь генома и для злокачественной трансформации необходимо от 5 до 9 мутаций в доминантных генах и антионкогенах [15].

На сегодняшний день, при эндометриозе описаны доброкачественные заболевания молочной железы. Подчеркнуто, что группа доброкачественных диспластических заболеваний молочной железы не является предраком или стадией онкологического заболевания молочной железы [9].

Клинико-морфологических особенностей ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии нет. Патогенетических особенностей, выявленных при использовании методов исследований также не встречается.

Таким образом, до настоящего времени остаются мало изученными клинико-морфологические особенности ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Кроме того, в работах отсутствуют данные о тактике ведения больных с сочетанием данных заболеваний, что и подтвердило актуальность темы настоящего исследования.

Цель исследования: оценить клинико-морфологические особенности течения доброкачественной дисплазии молочной железы при эндометриоз-ассоциированном бесплодии и сформулировать алгоритм диагностики.

#### Задачи исследования:

1. Выявить наиболее часто встречающиеся формы ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии с учетом данных анамнеза, возраста больных, характера менструальной функции и сопутствующей соматической патологии.
2. Оценить ультразвуковые характеристики, учитывая интерпретацию и протоколирование результатов по системе BI-RADS, данные соноэластографии для выявления патогномоничных признаков ДДМЖ у исследуемой группы больных.
3. Провести морфологический анализ изменений ткани молочной железы женщин с ДДМЖ и эндометриоз-ассоциированном бесплодии в зависимости от формы бесплодия.
4. Провести анализ относительного риска развития рака молочной железы у пациенток с ДДМЖ и эндометриоз-ассоциированным бесплодием по модели Гейла.
5. Разработать и внедрить алгоритм обследования женщин репродуктивного возраста, в случаях сочетания эндометриоз-ассоциированного бесплодия и ДДМЖ.

## Дизайн исследования

На первом этапе произведен анализ 684 историй болезни пациенток, проходивших лечение по поводу эндометриоза или подозрения на эндометриоз, ассоциированного с бесплодием в период с сентября 2011 года по март 2017 года.

Все пациентки разделены на 2 основные группы:

- I группа с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием;
- II группа с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием.
- III группа контроля – здоровые пациентки.

Первые две группы составили исследуемую группу, на этапе научного анализа первичной диагностики доброкачественной дисплазии молочной железы. Подробнее эти группы охарактеризованы в главе 3.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст от 20 до 40 лет;
2. Морфологически верифицированный диагноз эндометриоза;
3. Бесплодие первичное;
4. Бесплодие вторичное;
5. Признаки доброкачественной дисплазии молочной железы выявленные при ультразвуковом исследовании;
6. Подписание информированного согласия на участие в программе исследования.

Критерии невключения:

1. Подтвержденный злокачественный процесс молочной железе или в какой-либо другой области;
2. Бесплодие, связанное с любыми другими факторами (трубное, перитонеальное);
3. Использование гормональной контрацепции в течение последних 3 месяцев;



4. Тяжелая экстрагенитальная патология (сахарный диабет I и II типа, гепатит В и С).

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Беременность;
2. Отказ от исследования;

Всем пациенткам, согласно поставленным задачам исследования, применили основной современный метод исследования молочной железы (МЖ) – УЗИ на аппаратах «Voluson E8 Expert» (GE, USA), Logic E9 XD clear, GE.

По медицинским показаниям пациенткам выполнялась соноэластография молочной железы. Диагноз доброкачественных заболеваний молочной железы соответствовал МКБ-10, X пересмотра (МКБ-10) [<http://mkb-10.com/index.php?pid=13299>].

Заключение о наличии патологии молочной железы выставлялось с помощью ультразвукового исследования с использованием системы BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System – система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы). Группе женщин с категорией BI-RADS IV по показаниям выполнялась маммография и трепан-биопсия молочной железы под УЗИ навигацией.

При анализе первичной документации с верифицированным диагнозом эндометриоз-ассоциированного бесплодия, пациенткам, вступившим в исследование, при первом визите проводился сбор анамнеза, осмотр, подписание информированного согласия участия в исследования. Методы исследования одобрены локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Критерием доброкачественной дисплазии молочной железы являлись структурные изменения ткани МЖ выявленные методом ультразвукового исследования. Пациенткам данных групп проводилось клиническое обследование (осмотр и пальпация молочной железы), ультразвуковое исследование, соноэластография, трепан-биопсия по показаниям. Причинами

исключения пациенток из исследования являлись: переезд в другой город, отсутствие времени на посещение врача.

Закончило исследование: 182 пациентки. Все обследованные женщины составили 3 основные группы:

1. Группа I – пациентки с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и ДДМЖ ( $n=70$ );
2. Группа II – пациентки с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и ДДМЖ ( $n=62$ );
3. Группа контроля III – здоровые женщины ( $n=50$ ).

Для оценки ткани молочной железы всем выполнено ультразвуковое исследование молочной железы.

Критериями выявления патологии являлись:

1. Увеличение толщины паренхимы железистой ткани относительно возрастных норм;
2. Несоответствие эхогенности железистой ткани относительно возраста;
3. Наличие очаговых образований;
4. Наличие фиброзного компонента относительно возраста.

Для оценки толщины железистого слоя исследование проводили в верхне-наружном квадранте исследуемой молочной железы, где толщина фиброгладулярной зоны (ФГЗ) – максимальная.

При выявлении дисплазии молочной железы, в зависимости от формы женщинам проводилась соноэластография, и по показаниям маммография и трепан биопсия очагового участка ткани молочной железы.

Для анализа данных контрольной группы каждую пациентку включили однократно в исследование с проведением ультразвукового исследования с последующей верификацией диагноза, так называемое «поперечное исследование».

Группа сравнения составила пациенток с следующими критериями:

1. Неотягощенный соматический анамнез;

2. Наличие одной или двух беременностей, закончившихся рождением здорового новорожденного.

Пациентки, не отвечающие данным критериям, так же были исключены из исследования.

После получения из первичной документации данных, сведения кодировались и фиксировались в специально разработанных бумажных формах. При повторном поступлении информации сведения дополнялись и вносились на бумажный носитель. Для реализации поставленных задач была разработана анкета клинического наблюдения, в которую вносились ключевые данные анамнеза, результаты обследования и лечения пациенток.

При сборе анамнеза особое внимание уделялось информации, характеризующей репродуктивную функцию исследуемой женщины (характер и давность нарушений менструального цикла, возраст менархе, реализация репродуктивной функции, сопутствующей экстрагенитальной патологии).

Обследование включало в себя риск развития рака молочной железы по критериям модели Гейла с учетом возраста пациентки, возраста менархе, возраста рождения первого живорожденного ребенка, число биопсий молочной железы, наличие либо отсутствие атипической гиперплазии при гистологической верификации, наличие родственников первой линии с диагнозом РМЖ в анамнезе [67]. В качестве популяционного 5-летнего риска развития РМЖ по данным литературы принято считать индекс Гейла, не превышающий 1,69, что касается повышенного относительного риска развития РМЖ на ближайшие 5 лет считали индекс Гейла  $\geq 1,7$  [6, 67].

Базы проведения научного исследования:

1. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Перинатальный центр клиники Института перинатологии и педиатрии, кафедра акушерства и гинекологии института медицинского образования. Отделение функциональной диагностики Клиники Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующий отделением к.м.н. Овсянников Ф.А. (ультразвуковое исследование);

2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры онкологии д.м.н. Раскин Г.А. (морфологическое исследование биоптатов ткани молочной железы);

3. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии к.м.н. Солнцева И.А. (соноэластография и коэффициент деформации);

4. СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 74», женская консультация № 43, заведующий женской консультацией Вандеева Е.Н.; отделение лучевой диагностики, заведующий отделением Сова М.К. (ультразвуковой метод).

## Методы исследования

### Ультразвуковой метод исследования

Ультразвуковой метод диагностики молочной железы является основным методом у женщин репродуктивного возраста.

Основан на принципе эхолокации – отражения ультразвуковой волны от тканей организма, с последующим улавливанием датчиком отраженного сигнала и формированием на экране плоскостного изображения органов и тканей, через которые прошел ультразвук.

Сонография молочной железы выполнялась на аппаратах «Voluson E8 Expert» (GE, USA), LogicE9 XD clear, GE.

Эхографию проводили на современном ультразвуковом приборе с использованием линейного датчика с частотой 7,5 – 13 МГц на 3 – 5 день менструального цикла, в горизонтальном положении пациентки на спине

с запрокинутыми за голову руками, предварительно обрабатывая поверхность обследуемого участка специальным гелем. Результаты исследования фиксировались на цветной и черно-белый бумажный носитель.

Ультразвуковое исследование выполнялось при помощи перемещения датчика по молочной железе, получая при этом продольные и поперечные сечения на разных уровнях проникновения ультразвуковых лучей в режиме реального времени в течение 30 минут.

Эхографические характеристики согласно протоколу исследования вносили в определенном порядке, который включал:

- осмотр кожи, околососковой области, визуализации позадисосковой области, слоя премаммарной клетчатки;
- тип строения МЖ;
- дифференциация тканей;
- толщина фиброгладулярного слоя;
- эхогенность железистой ткани;
- фиброз Купперовых связок;
- диаметр млечных протоков;
- очаговые образования;
- диффузные изменения;
- регионарные лимфоузлы.

Все показатели исследовали в правой и левой молочной железе, с введением такого показателя как симметричность. Полученные данные оценивались согласно таблицам и справочным показателям Коган И.Ю. (2008) и Солнцевой И.А. (2002) (таблица 1) [22, 40].

При описании результатов ультразвукового исследования используются характеристики состояния ткани молочной железы, разработанные Солнцевой И.А. (2002) [40]. Автором рекомендуется измерять толщину паренхимы (фиброгладулярной зоны), что позволяет количественно дифференцировать возрастную норму, а также проявления и степень

выраженности диффузных процессов. Кроме этого, с помощью данного показателя можно оценить изменения структуры молочной железы в динамике.

Таблица 1 – Количественные характеристика нормальной ткани молочной железы в возрастном аспекте

	Возраст пациентки			
	до 35 лет	35 – 44 года	45 – 54 года	старше 54 лет
Толщина паренхимы (мм.)	11,4 ± 2,0 (9 - 14)	10,5 ± 2,5 (8 – 13)	7,8 ± 1,9 (6 – 10)	6,2 ± 2,0 (4 – 8)
Эхогенность фиброгландулярной ткани	Средняя	Средняя Незначительно повышенная	Повышенная	Значительно повышенная

Основными эхографическими признаками доброкачественной дисплазии молочной железы являлись:

- увеличение толщины паренхимы относительно возрастных норм;
- расширение протоков, иногда утолщение и гиперэхогенность их стенок;
- несоответствие эхогенности железистой ткани возрасту пациентки;
- наличие кист в молочной железе;
- у женщин старше 40 лет паренхима приобретает крупноячеистое строение, ячейки могут сливаться, формируя зоны пониженной эхогенности, однородной структуры, неправильной формы, с нечеткими или четкими контурами.

Все изменения, выявленные в одной молочной железе, сравниваются с симметричными участками в другой.

Увеличение толщины паренхимы, средняя эхогенность железистой ткани, отсутствие или слабая выраженность явлений жировой инволюции, расширение протоков характерны для железистого варианта ДДМЖ; значительное повышение эхогенности железистой ткани с увеличением толщины паренхимы – для фиброзного; наличие множественных кист различного диаметра – для кистозного. Сочетание различных симптомов мастопатии характерно для её смешанного варианта.

Выраженность клинической картины при железистом, фиброзном и смешанном вариантах мастопатии зависит от степени увеличения толщины железистой ткани, а при кистозном варианте – от размеров и количества кист.

Таким образом, рентгенологически и эхографически выделяют несколько вариантов диффузной формы фиброзно-кистозной болезни согласно клинко-рентгенологической классификации Рожковой Н.И. и соавторами разработанной и внедренной в 1985 году [19, 26].

### Соноэластография молочной железы и коэффициент деформации

Эластография – технология УЗ-сканирования, позволяющая провести оценку тканевой эластичности в режиме реального времени. Использование данной методики базируется на двух основных принципах:

1. Существование отличий в механических свойствах различных компонентов ткани;
2. Эти отличия можно отобразить после внешнего или внутреннего механического стимула за счет информации, содержащейся в когерентном рассеянии.

На исследуемую ткань накладывается дополнительное давление (компрессия) и оценивается изменение частоты эхосигнала от тканей. Неоднородные элементы ткани сокращаются по разному вследствие неодинаковой эластичности. Мягкие (эластичные) ткани окрашиваются на экране красным и зеленым. Чем жестче образование по консистенции, тем больше синих участков лоцируется в исследуемой области (рисунок 1, 2) [41, 111].

Показаниями к проведению эластографии молочной железы являются:

1. Наличие солидных пальпируемых образований, требующих уточнения их природы;

2. Дифференциальная диагностика между кистой с густым содержимым и фибroadеномой;
3. Непальпируемое новообразование для уточнения природы изменений;
4. Воспалительный инфильтрат;
5. Оценка состояния регионарных лимфоузлов.

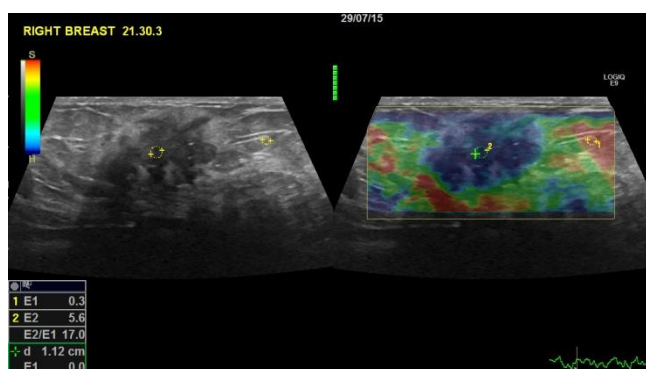


Рисунок 1 – Соноэластограмма образования молочной железы. Пятый (жесткий) тип эластичности. Карцинома

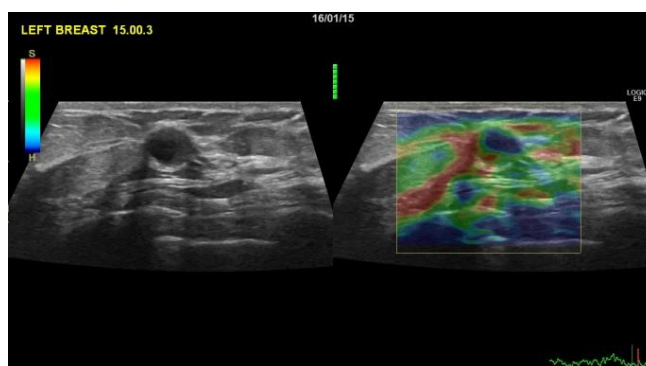


Рисунок 2 – Соноэластограмма гипоэхогенного образования молочной железы. Трехцветный тип эластограммы. Сложная киста

Соноэластография молочной железы выполнялась на аппаратах LogicE9 XD clear, GE, при помощи перемещения датчика в режиме реального времени, получая при этом продольные и поперечные сечения на разных уровнях проникновения ультразвуковых лучей. Исследование в среднем занимало 15 минут.



В аппаратах ультразвуковой диагностики разработана специальная цветовая шкала эластичности, по которой степень смещаемости (деформируемости, жесткости) соответствует определенному цвету [41]. Легко смещаемые жидкие ткани кодируются красным цветом, ткани со средней смещаемостью, способностью к деформации под влиянием компрессии кодируются зеленым цветом, трудно смещаемые, плотные ткани кодируются синим цветом.

С началом использования эластографии в клинической практике применительно к разным органам были разработаны шкалы эластичности, выделялись отдельные эластографические типы, соответствующие преимущественно той или иной патологии. В настоящий момент для солидных образований принято выделять пять основных эластографических типов (рисунок 3).

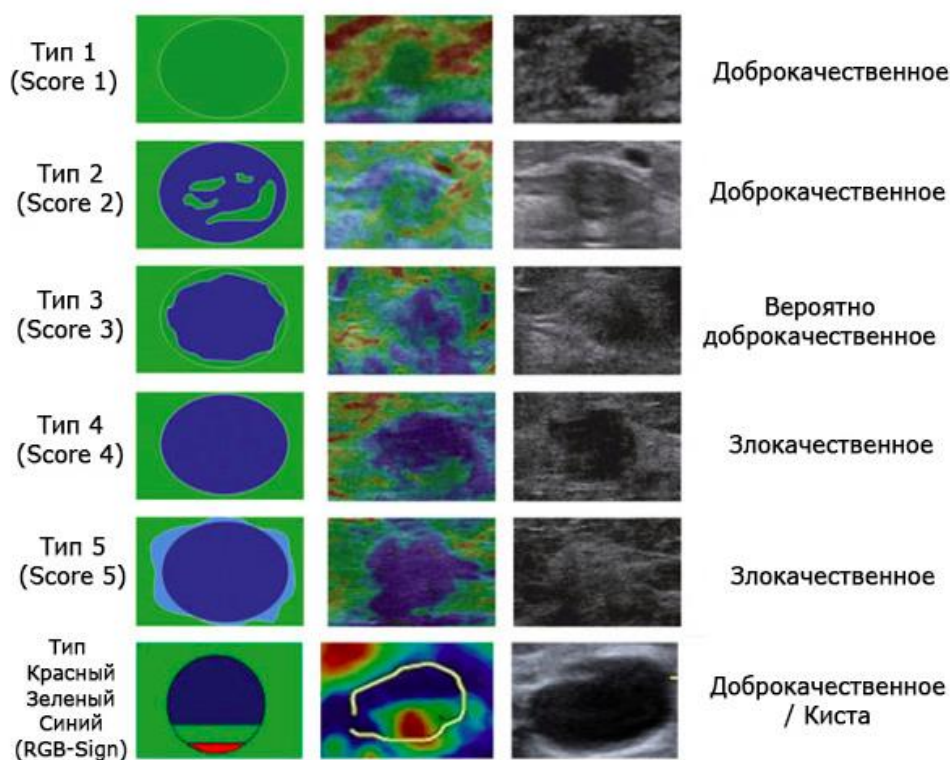


Рисунок 3 – Типы эластографического изображения

При первом типе образование равномерно окрашивается зеленым цветом.

Второй тип характеризуется мозаичной структурой с преобладанием зеленого цвета, на фоне которого определяются участки синего цвета.

При третьем типе центральная часть образования картируется синим цветом, а периферическая часть – зеленым.

Четвертый тип характеризуется интенсивным синим окрашиванием области образования.

При пятом типе вокруг образования, картирующегося интенсивным синим цветом, определяется синее окрашивание по периферии. В большинстве зарубежных и отечественных работ указывается, что первый тип чаще соответствует образованиям доброкачественной природы, а четвертый и пятый – характерны для образований злокачественной природы.

На экране монитора в режиме эластографии есть специальная шкала, отображающая адекватность компрессии появлением зеленых индикаторных меток и цифровым значением (оптимально – 3,4) [111].

Измерение коэффициента жесткости производится при замороженном окне в режиме эластографии при выборе специальной опции в меню. Коэффициент измеряется в зоне предполагаемых патологических изменений и в зоне «референтных тканей» (обычно жировая ткань), в которых происходит определение степени жесткости в процентах. При этом степень жесткости составляет 1%, если объект размером 100 мм сжался на 1 мм. Настройку областей интереса, как правило, осуществляют с помощью трекбола выделением округлых, прямоугольных или произвольной формы участков в сравниваемых областях. После подтверждения настройки двух сравниваемых областей интереса на экране монитора в отдельном окошке исследователь видит показатель степени жесткости в области «А» и в области «В» в процентах, а также соотношение этих показателей, которое и называют коэффициентом жесткости.

Режим эластографии в качественном и количественном вариантах, используется не только для обследования пациентов маммологического профиля. Значение коэффициента жесткости при злокачественных образованиях в молочной железе находится в пределах от 3,6 до 79. Наименьший коэффициент жесткости имеют образования жидкостной структуры. В этом случае он может быть меньше единицы. Эластографические изображения классифицировали

по 5-балльной системе предложенной Itoh A., Ueno E. et al. [111]. Оценки от 1 до 3 считаются доброкачественными, а 4 и 5 – злокачественными. Определение коэффициента жесткости используется в качестве дополнительной методики дифференциальной диагностики патологических изменений различной природы в молочной железе.

### Морфологический метод исследования

Проведено морфологическое исследование биоптатов ткани молочной железы у женщин, эндометриоз-ассоциированным бесплодием соответствующим критериям включения и невключения.

Фиксация трепан биоптатов молочной железы произведена по стандартным гистологическим методикам с последующей заливкой в парафин. Окраску парафиновых срезов производили гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Морфометрический анализ осуществлялся с использованием микроскопа Leica DM 1000 (Германия), и анализаторов изображения «Leica Application Suite V 4.5.0» и «Image J 1.48v». Фотосъемку производили с помощью камеры Leica DFC 490 (Германия) на увеличении  $\times 400$  (окуляр  $\times 10$ , объектив  $\times 40$ ). Из фотосъемки исключались поля зрения, содержащие дефекты окрашивания и артефакты. В каждом случае анализировали 4 поля зрения при увеличении  $\times 400$ .

При гистологической и морфометрической верификации оценивали следующие параметры:

- наличие и характер очагов ДДМЖ;
- соотношение тканей: фиброзного и железистого компонентов в очагах;
- характер железистого эпителия;
- характер содержимого желез;
- васкуляризацию;

- особенности строения сосудов в очагах;
- содержание соединительной ткани;
- внутритканевые кровоизлияния.

Методы сбора, хранения и статистической обработки данных медицинского обследования с обоснованием использованных методов статистики и статистических программ

Сбор информации осуществлялся с помощью специально разработанной базы данных, позволяющей получать массивы информации.

Проведен всесторонний статистический анализ представленных данных, а именно: описательный и сравнительный статистические анализы. Для анализа мерных данных использовали программу PAST, в которой реализованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрэпа и Монте-Карло [106, 129, 130]. Для статистического описания мерных данных (возраст, рост, масса тела, менахре, толщина фиброгладулярной зоны (ФГЗ) проверяли их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95%-ми доверительными интервалами [129, 130].

Перед сравнением данных в двух независимых выборках (группах) проводили проверку согласия с нормальным распределением с помощью критериев Шапиро-Уилка (W), Андерсона-Дарлинга (A) и Жарка-Бера (JB). В случае двух последних критериев использовали оценки P-значений методом Монте-Карло.

Следуя современным рекомендациям, везде где возможно, были использованы средства визуализации (наглядного графического представления)

исходных данных и результатов их статистического анализа: гистограммы, коробки с декольте и с усами, вероятностные графики.

Для статистических сравнений использовали как параметрические, так и непараметрические критерии. Параметрические критерии: F-критерий Снедекора-Фишера и критерии Левина для проверки равенства дисперсий, t-критерий Стюдента – при равенстве дисперсий и критерий Уэлча – в случае статистически значимо различающихся дисперсий. Непараметрические критерии: Манна-Уитни (U), Муда (на основе статистики  $\chi^2$ ), Колмогорова-Смирнова (KS). Ориентировались на P-значения, полученные методом Монте-Карло.

В соответствии с современными рекомендациями сравнение данных основывали не только на P-значениях, но и на 95%-х ДИ для разности сравниваемых средних значений и для отношения шансов. Для анализа счетных данных (например, баллы) также использовали программу StatXact-8. В частности 95%-е ДИ для распределения по числу баллов оценивали как ДИ для параметров полиномиального распределения.

Проблема множественных сравнений. Когда число сравниваемых выборок (групп) больше двух, то для их попарного сравнения нельзя применять двухвыборочные статистические критерии типа параметрического t-критерия Стюдента (и его модификации) или непараметрического критерия Манна-Уитни [159]. Решению этой проблемы посвящено много методических статей и руководств. Она не имеет однозначного решения и поэтому процедур и критериев множественных сравнений много [97]. В данном исследовании использованы критерий Тьюки и критерий Манна-Уитни с поправкой на множественность сравнений по Бонферрони. Для вычислений использована программа PAST [106]. Для вычисления индекса относительного риска развития рака молочной железы по модели Гейла определяли с помощью специализированной компьютерной программы «Gail Model Risk Assessment tool». ROC-анализ, выполняли с использованием программ: EasyROC и MetaboAnalyst [186, 191]. Был реализован расчет точных байесовских доверительных интервалов для пропорций (Se, Sp, PPV и NPV) и доверительных

интервалов MOVER для отношений некоторых из них (LR [+] и LR [-]) [44,140]. В соответствии с международными руководящими принципами (ICMJE, 2013) статистическая значимость наблюдаемых эффектов была проверена не только значениями  $P$ , но и доверительными интервалами (ДИ) для оцененных различий, соотношений и т.д. Для выражения клинической значимости результатов был использован так называемый «размер эффекта» [119, 140]. В качестве измерений размера эффекта использовали AUC (площадь под ROC-кривой).

Согласно рекомендациям, восходящим к Колмогорову А.Н. и подтвержденным около 50 лет спустя [172] и недавно обоснованным с бейзовской точки зрения [44, 45, 46, 80, 113], использовано значение около 0,005 как критический уровень значимости, поскольку преодоление уровня 0,05 следует рассматривать как очень слабое доказательство против нулевой гипотезы [68].

Для удобства пользователя предложена табличная форма представления основных сведений об использованных программах (таблица 2).

Таблица 2 – Описание использованных в работе статистических программ и их назначения

Программа	Версия и/или дата	Использованные процедуры и методы	URL	Ссылка
PAST	3.20 04.2018	Критерии нормальности, дисперсионный и корреляционный анализы, точечные и интервальные оценки параметров, множественные сравнения с использованием непараметрических методов на основе бутстрепа и Монте-Карло.	<a href="http://folk.uio.no/ohammer/past/">http://folk.uio.no/ohammer/past/</a>	[106]
BoxPlotR	11.01. 2017	Построение коробов с декольте и с усами	<a href="http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/">http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/</a>	
ANOVA from Summary Data		Дисперсионный анализ для суммарных данных	<a href="https://acetabulum.dk/anov a.html">https://acetabulum.dk/anov a.html</a>	

Jamovi	0.9.2.3 18.08. 2018	Пакет статистических программ «3-го поколения», альтернатива пакетам SPSS и SAS	<a href="https://www.jamovi.org/">https://www.jamovi.org/</a>	
G*Power	3.1.9.2 28.03. 2014	Оценка достигнутой мощности критерия и необходимых объемов выборок.	<a href="http://www.gpower.hhu.de/">http://www.gpower.hhu.de/</a>	[97]
LePAC	2.0.41	Бейзовский анализ таблиц сопряженности	<a href="http://lmrs.univrouen.fr/Persopage/Lecoutre/PAC.htm">http://lmrs.univrouen.fr/Persopage/Lecoutre/PAC.htm</a>	
LePrep	2.1.0 01.04. 2011	Вероятности воспроизведения и доверительные (ДИ) и предсказательные интервалы для размеров эффекта и значений $P$ ( $P_{val}$ ).		
MOVER-D	—	ДИ для разности долей	<a href="http://profrobertnewcomber.esources.yolasite.com/">http://profrobertnewcomber.esources.yolasite.com/</a>	
MOVER-R	—	ДИ для отношения долей		
StatXact	8.0.0 27.03. 2017	Точные непараметрические критерии и процедуры	<a href="http://www.cytel.com/software/statxact">http://www.cytel.com/software/statxact</a>	
Statistical tests	2015	$p$ -значения точного критерия Фишера для таблиц 2x2 and 2x3	<a href="https://www.cog-genomics.org/software/stats">https://www.cog-genomics.org/software/stats</a>	
JASP	0.8.0.0 17.08. 2016	Бейзовский $t$ -критерий, точечная оценка стандартизированного размера эффекта по Коуэну $d_c$ , множественные сравнения <i>post hoc</i> .	<a href="https://jasp-stats.org/">https://jasp-stats.org/</a>	[130]

Все перечисленные программы, за исключением StatXact, являются свободно доступными.

## Научная новизна исследования

В работе впервые проведено комплексное клинико-морфологическое исследование различных форм ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Впервые проанализированы доброкачественные заболевания молочной железы в зависимости от данных анамнеза, возраста больных, характера менструальной функции.

Установлено, что при первичном эндометриоз-ассоциированном бесплодии преобладает фибросклероз молочной железы, что, возможно, связано с отсутствием дифференцировки ткани молочной железы у данной группы больных.

Впервые выявлено, что у женщин в группе с эндометриоз-ассоциированным бесплодием риск развития ДДМЖ повышается в 2,6 раза.

Впервые представлен сравнительный анализ методов диагностики ДДМЖ у женщин с эндометриозом-ассоциированным бесплодием с включением соноэластографии и оценкой чувствительности и специфичности методов.

Впервые оценены морфологические характеристики ткани молочной железы ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Впервые представлен анализ относительного риска развития рака молочной железы у пациенток с сочетанием ДДМЖ и эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Разработан и внедрен алгоритм обследования женщин репродуктивного возраста, с диагностированным эндометриозом и бесплодием, ДДМЖ для дальнейшего наблюдения и лечения.



## Практическая значимость работы

Исследование позволило оценить степень распространения ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии у женщин репродуктивного возраста, в зависимости от типа бесплодия ассоциированного с эндометриозом.

Проведенное исследование позволило определить чувствительность и специфичность ультразвукового метода исследования и соноэластографии у данных групп пациенток.

Сочетание ультразвукового исследования (УЗИ) и использование соноэластографии молочной железы с определением коэффициента деформации при подозрении на очаговое образование позволяет улучшить качество дифференциальной диагностики ткани молочной железы.

Результаты проведенного исследования позволили разработать и внедрить алгоритм ведения пациенток с ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

### Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием преобладают доброкачественные дисплазии молочной железы с морфологически подтвержденным преобладанием фиброзного компонента.
2. У пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием повышен риск развития доброкачественных дисплазий молочной железы.
3. Использование сочетания ультразвукового метода диагностики с соноэластографией повышает чувствительность и специфичность методов.
4. Первичное эндометриоз-ассоциированное бесплодие увеличивает риск развития рака молочной железы при сочетании факторов риска.

## Апробация и внедрение результатов работы в практику

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 6 статей в журналах рецензируемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК), в том числе 2 статьи – в изданиях, индексируемом в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus. Разработано и внедрено учебно-методическое пособие по теме «Доброкачественные заболевания молочной железы».

Основные результаты исследования представлены и доложены на: IX Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контрарверсии» (Сочи, 2016); XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2016» (Москва, 2016); 8-ом Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология - новые технологии» (Санкт-Петербург, 2016); II Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Москва, 2017); XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2017» (Москва, 2017); 20th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, (Vienna, Austria, 2017); IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018); XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине – 2017», посвященной 215-летию со дня рождения К. Допплера (Санкт-Петербург, 2018).

Результаты работы доложены на заседании Проблемной комиссии по неонатологии, педиатрии, акушерству и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 06.12.2018.

Алгоритм обследования пациенток внедрен в работу женской консультации № 43 СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 74». Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры «Акушерство и гинекология» института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

### Личный вклад автора в исследование

Автором лично проведена работа по сбору материала, анализу историй болезни, выборке пациентов, самостоятельно выполнила ультразвуковое исследование, соноэластографию. Автор обобщил полученные результаты исследования, подготовил публикации основных результатов исследования, выполнил оформление диссертации и автореферата.

### Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 149 страницах машинописного текста (шрифт – Times New Roman, размер – 14, интервал – 1,5), написана в классическом стиле и состоит из введения, глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка рисунков и списка литературы, в который включены 51 источник отечественной литературы и 141 источник зарубежной литературы. Диссертация иллюстрирована 38 рисунками и 17 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1.1 Наружный генитальный эндометриоз. Определение. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Эпидемиология. Теории возникновения

В структуре доброкачественных заболеваний органов малого таза эндометриоз занимает третье место после лейомиомы матки и воспалительных заболеваний [1]. По данным статистики Российской Федерации рост показателей заболеваемости эндометриозом отмечается ежегодно. С 1999 года заболеваемость эндометриозом увеличилась с 218 до 435,1 на 100000 женского населения в 2013 году, и за последние 10 лет возросла до 72,9% [43].

Эндометриоз – хроническое, дисгормональное, иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание, требующее постоянного контроля симптомов, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием за пределами полости матки [1, 2, 8, 27, 32, 51, 96]. Эндометриоз диагностируется у 80% пациенток с тазовыми болями [1, 47]. В 90% случаев эндометриоз описан у пациенток репродуктивного возраста, однако Marsh E.E. and Laufer M.R. (2005) впервые описали в своем исследовании наличие эндометриоидных гетеротопий с хронической тазовой болью у девочек 8,5 – 13 лет в течение 6 месяцев [134]. Дебют данного заболевания в подростковом возрасте считается предиктором более тяжелого течения заболевания [63]. Более половины женщин указывают на появление первых симптомов эндометриоза в возрасте до 24 лет, 21% – до 15 лет, 17% – от 15 до 19 лет [3, 74]. Количество женщин, страдающих эндометриозом в популяции составляет от 6 до 10% [1, 32]. В мире около 176 млн. женщин репродуктивного возраста имеют установленный диагноз эндометриоза [47]. Согласно данным пятилетнего исследования 1187 женщин,

между первыми симптомами и верификацией диагноза эндометриоз проходит до 8,6 лет [65]. Однако точное количество случаев эндометриоза неизвестно, поскольку диагноз морфологически верифицируется только после хирургического вмешательства.

Balasch J. et.al (1996) описал эндометриоз как «парафизиологическое состояние», показав в своем исследовании наличие эндометриоза у 45-50% пациенток с хронической тазовой болью и у 50% пациенток с бессимптомной формой заболевания [62].

По данным Адамян Л.В. прогрессирование и ухудшение степени распространения эндометриоза происходит в связи с ранним началом половой жизни, поздней реализацией репродуктивной функции. Патогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия связан с нарушением морфо-функциональных особенностей органов малого таза с выраженным спаечным процессом, с наличием противовоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости [1, 2, 31].

Эндометриоз представляет многокомпонентное, многофакторное, прогрессирующее и рецидивирующее заболевание, ухудшающее качество жизни женщины [32]. Этиопатогенетических теорий возникновения эндометриоза в литературе описано несколько: метапластическая, сосудистая, аутоиммунная, генетическая, инфекционная и эндокринная теории [7, 8, 104, 118, 123, 173, 184].

Теория ретроградной менструации и метапластическая теория отвечают возможному патогенетическому пути развития эндометриоза. Многочисленные данные в литературе подтвердили, что ретроградный менструальный кровоток явление физиологическое и регистрируется до 90% случаев, а эндометриоз развивается только в 10-18%. Адгезия и рост эндометрия в эктопических очагах происходит под воздействием цитотоксических веществ, содержащихся в перитонеальной жидкости [173, 177].

Эндометриоидные гетеротопии вне полости матки впервые показал von Rokitansky в 1860 году [1, 47], а Sampson J. (1927) в своих работах описал кровоточащие очаги подобные эндометрию вне полости матки во время операции,

тем самым предложил теорию «ретроградной менструации» при возникновении эндометриоза [163].

Молекулярно-генетические дефекты эутопического эндометрия вызывают каскады синтеза эстрогенов, цитокинов, простагландинов и металлопротеиназ, которые приводят к снижению спонтанного апоптоза. Иммунные нарушения за счет клеточно-опосредованного пути на разном уровне модулируют процессы пролиферации и апоптоза клеток, механизмы ангиогенеза, процесс воспаления и синтез фиброзной ткани [27, 31, 51, 59, 122, 139, 169].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF, VEGFR1), сосудистый эндотелиальный фактор роста рецептора 2 (VEGFR2), плацентарный фактор роста (PGF или PLGF) и индуцируемый гипоксией фактор-1а (HIF-1а) являются частью биологической системы и играют основную роль в процессе ангиогенеза в эндометриодных гетеротопиях [27, 59, 107, 156, 185].

К факторам, способствующим риску возникновения эндометриоза относятся длительное эстрогенное воздействие (ранний возраст менархе и/или поздняя менопауза, обильные, длительные менструации), низкий индекс массы тела, снижение иммунитета, длительный стресс, спонтанные и искусственные аборты, наличие спаечного процесса в малом тазу, кесарево сечение в анамнезе, курение и отягощенная семейная история по эндометриозу, инфекционные заболевания, кровотечение в эндометриодный имплант, особенности иннервации эндометриодных поражений (развитие собственной иннервации) и нарушение структуры нервов вследствие глубокой стромальной инвазии тканей [4, 27, 81, 84, 93, 102, 110, 128]. Не менее значимым фактором являются обструктивные пороки развития половых органов, приводящих к возникновению эндометриоза [134].

Ярмолинской М.И. в 2009 году изучены нарушения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в подтверждение эндокринной теории. Выявлена нормогонадотропная овариальная недостаточность более чем у половины пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), которая проявлялась ановуляцией или недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла [49].

В структуре женского бесплодия эндометриоз составляет около 50% [75, 91, 150], а как причина infertility занимает второе место [146, 147].

В доступной литературе нет единого представления о патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, которые приводят к нарушению процессов овуляции и имплантации [43, 146, 147]. В качестве наиболее вероятных причин эндометриоз-ассоциированного бесплодия, можно выделить нарушения, связанные с развитием последствий при реализации основных патогенетических теорий возникновения эндометриоза, возникающих на фоне эндокринных, иммунных, генетических дефектов. Отмечено влияние эндометриоз-ассоциированных молекулярных, биохимических, и функциональных изменений эндометрия на развитие бесплодия и тем самым, нарушение рецептивности эндометрия при имплантации.

### 1.1.2 Классификация. Клиническая картина

Наиболее распространённой классификацией эндометриоза, является классификация, разработанная и предложенная Американским обществом репродуктивной медицины (ASRM), основанная на стратификации площади и глубины эндометриозных гетеротопий, выраженных в баллах. Впервые эта классификация была предложена в 1979 году, и пересмотрена в 1996 году Американским обществом фертильности:

- 1 стадия – минимальный эндометриоз (1-5 баллов);
- 2 стадия – легкий эндометриоз (6-15 баллов);
- 3 стадия – умеренный эндометриоз (16-40 баллов);
- 4 стадия – тяжелый эндометриоз (более 40 баллов) [79].

В классификации учитываются возраст пациентки, длительность бесплодия, наличие предыдущих беременностей, размеры и количество гетеротопий, их расположение: на яичниках, маточных трубах, брюшине. Наличие

или отсутствие облитерации позадиматочного пространства (полная или частичная), наличие спаечного процесса в области придатков матки с определением степени поражения и сохранения функции органов [79].

Оценить болевой синдром с учетом тяжести эндометриоза в данной классификации не представляется возможным. Степень тяжести спаечного процесса и глубину инвазии эндометриоидного инфильтрата близлежащих органов не определяют. В существующих классификациях эндометриоза, нет единого подхода к оценке степени распространения процесса связанного с бесплодием. Adamson G.D. и Pasta D.J. показали, что предложенная классификация зависит главным образом от морфологических признаков [52]. 2009 году предложен индекс фертильности эндометриоза (endometriosis fertility index – EFI), который используется для прогнозирования наступления беременности в естественном цикле после хирургического этапа лечения эндометриоза [53].

Основными симптомами наружного генитального эндометриоза являются: хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, нарушение имплантации, нарушение плацентации и невынашивание беременности [2, 51, 60, 61, 78, 92, 155, 168]. В литературе описаны более частые случаи преждевременного излития околоплодных вод и риск преждевременных родов.

Современные классификации зачастую включают только один из клинических, либо морфологических признаков.

Согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) бесплодие, ассоциированное с эндометриозом, относится к группе невоспалительных болезней женских половых органов (N80 – N98) и кодируется как – N96 (относительное бесплодие) [28]. Таким образом классификации, которая определила бы полный спектр пораженных органов с сопутствующими клиническими проявлениями нет.



### 1.1.3 Диагностика

Основной целью диагностики эндометриоза является раннее выявление симптомов, их правильную интерпретацию и обнаружение патологического очага. На первом этапе, при анализе жалоб, данных визуальных методов исследования (УЗИ, магнитно-резонансная терапия (МРТ)) выставляется эмпирический диагноз (без морфологической верификации) заболевания [47, 71].

Ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) остается доступным и безопасным методом диагностики для выявления доклинической формы заболевания [48]. Дополнительным методом диагностики служит МРТ. Так Eskenazi В. и соавторы (1997) сообщили, что ранняя неинвазивная диагностика эндометриоза является доступным методом при наличии подробной истории болезни, семейного анамнеза и данных ультразвукового исследования [91]. Предпочтительным является выполнение МРТ органов малого таза с использованием внутривенного контрастирования для определения локализации и размеров инфильтратов, а также, прорастания в смежные органы. Но этот метод не лишен недостатков из-за возможной аллергической реакции на контрастный препарат. Пациенткам, имеющим металлические и/или электронные медицинские конструкции и приборы, обеспечивающие их жизнедеятельность, использование данного вида диагностики противопоказано [71].

В случае показания к хирургическому этапу лечения или дифференциальной диагностики с другими заболеваниями органов малого таза, ассоциированных с бесплодием, выполняется диагностическая лапароскопия с последующей морфологической верификацией диагноза [23, 62, 110].

Для идентификации эндометриодного характера процесса врачом-морфологом должны быть описаны все 3 характеристики: присутствие эндометриальных, стромальных и эпителиальных клеток, персистирующие признаки кровоизлияния в эндометриальном очаге и признаки воспаления. Только

в случаях атипического эндометриоза морфолог описывает клеточный полиморфизм и возможную митотическую активность [14, 139].

Согласно клиническим рекомендациям и в связи с поражением смежных органов при эндометриозе, возникает необходимость в дополнительных методах диагностики, таких как колоноскопия, ректороманоскопия, видеокапсульная эндоскопия, магниторезонансную колонографию, МРТ-колоноскопия (МР-колонография). Оценка гормонального статуса женщины с определением фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), антимюллерова гормона (АМГ), пролактина и эстрадиола, онкомаркеров СА-125 и HE-4 и интегрального показателя – индекса ROMA [14, 47, 109, 110, 112].

Учитывая разнообразие клинических проявлений эндометриоза, проводится оценка всех признаков заболевания, результатов инструментального обследования для персонализированного подхода к лечению.

#### 1.1.4 Лечение

Задачи лечения эндометриоза должны включать:

1. Симптоматическое лечение;
2. Реализацию репродуктивной функции;
3. Индивидуализацию терапии;
4. Профилактику прогрессирования и рецидивирования;
5. Профилактику и/или снижение рисков развития эндометриоз-ассоциированных злокачественных опухолей.

Согласно определению Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), «эндометриоз должен рассматриваться как хроническое заболевание, требующее разработки стратегии длительного безопасного лечения, приоритетом которого является максимальное использование медикаментозной

терапии и, по возможности, отказ от повторных хирургических вмешательств» [47].

Всемирным обществом эндометриоза (World Endometriosis Society – WES) опубликован консенсус по основным принципам лечения эндометриоза [112]. Эмпирическое назначение медикаментозной терапии общепринято, без обязательной морфологической верификации заболевания. Хирургический этап лечения должен выполняться однократно и иметь четкие показания. Учитывая патогенез эндометриоза, операция сопровождается повышением риска дальнейшего прогрессирования эндометриоза [23].

Подчеркнута значимость медикаментозного лечения, как в качестве патогенетической и симптоматической терапии, так и с адъювантной целью в послеоперационном периоде для уменьшения риска рецидива заболевания [90, 183].

Учитывая безопасность лекарственного лечения эндометриоза, а также его хронический и рецидивирующий характер течения, терапия должна проводиться длительно.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ), по заключению Международного консенсуса по лечению эндометриоза в Зальцбурге в 2005 году в качестве медикаментозной терапии, считались «золотым стандартом» лечения эндометриоза. Тем не менее, при использовании агонистов ГнРГ более 6 месяцев (без возвратной терапии эстрогенами – add-back-терапии) возникают нежелательные гипоэстрогенные эффекты: приливы, сухость влагалища, головная боль, снижение либидо, депрессия, потеря минеральной плотности костной ткани [4, 32, 82, 85, 90].

Фундаментальной необходимостью при лечении эндометриоза является исключения эстрогенной стимуляции, что подтверждено в исследованиях проводимым Quaas А.М. и соавторы (2016), с использованием агонистов ГнРГ. Это состояние гипогонадотропного гипогонадизма лишает существующий эндометриоз эстрогенной стимуляции, предотвращая новый перитонеальный высеv эндометриоидных очагов [153].

Доказано, что при использовании агонистов ГнРГ происходит регрессия эндометриоидных гетеротопий за счет выраженной гипоэстрогемии и индукции апоптоза в клетках эктопического эндометрия [90]. Add-back-терапия эндометриоза, при приеме агонистов ГнРГ улучшает качество жизни пациента, профилируя последствия приема препарата и увеличивая приверженность к данной терапии [32]. Так в исследовании Ярмолинской М.И. в 2009 году при приеме агонистов ГнРГ, использовались фитоэстрогены, для купирования осложнений [49].

Agarwal S.K. и соавторы (2015) описали add-back-терапию с использованием шестимесячного курса ежедневного интраназального GnRHаD с одновременным введением любого трансдермального эстрогена (E2), интраназального E2, или комбинированного введения интраназально E2+T (тестостерона). Эффективность включала оценку диспареунии, дисменореи, болевого синдрома в области малого таза. Параметры безопасности включали оценку признаков гиперплазии эндометрия, минеральной плотности костной ткани и приливы.

При анализе результатов данного исследования симптомы, в исследуемых группах, снизились после 3-х месяцев использования данного вида терапии [56].

С 2013 года препаратом первой линии для лечения эндометриоза рекомендован диеногест.

Диеногест – это прогестаген четвертого поколения, сочетает в себе свойства как производных 19-нортестостерона, так и производных прогестерона. Как производное 19-нортестостерона он характеризуется высокой селективностью к прогестероновым рецепторам, мощным прогестагенным воздействием на эндометрий, благодаря чему, в отличие от других гестагенов, обладает специфическим антипролиферативным, антиангиогенным, проапоптотическим и противовоспалительным эффектами и воздействует на все звенья патогенеза эндометриоза [50, 108, 112, 117, 135].

Также отличием диеногеста является отсутствие андрогенной активности, негативных метаболических, эндокринных, сосудистых и гепатотоксических

эффектов. Диеногест обладает антиандрогенным действием без минерало- и глюкокортикоидной активности, хорошей переносимостью [138].

В исследованиях длительностью 16 и 24 недель с применением диеногеста в дозе 2 мг/сут доказана эффективность в снижении тяжести течения, уменьшения стадии эндометриоза, уменьшения выраженности болевого синдрома. При second-look лапароскопии через 24 недели у 80% пациенток эндометриоз не выявлен или присутствовали лишь небольшие остаточные очаги эндометриоза [174, 175].

В настоящее время получены результаты долговременных исследований, которые продемонстрировали не только высокую эффективность, но и безопасность диеногеста при лечении эндометриоза [145].

После отмены терапии диеногестом функция яичников и физиологический менструальный цикл полностью и быстро восстанавливаются. Описаны случаи наступления спонтанной беременности вскоре после отмены лечения, в том числе у женщин с бесплодием в анамнезе [145].

Таким образом, эндометриоз, многофакторное хроническое заболевание, которое требует длительного системного лечения. Выбор метода лечения должен быть персонафицированным и проводится на основании симптомов и распространения патологического процесса.

## 1.2 Доброкачественная дисплазия молочной железы

### 1.2.1 Определение. Этиология. Эпидемиология доброкачественной дисплазии молочной железы

По определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), доброкачественная дисплазия молочной железы – это дисгормональный гиперпластический процесс в молочной железе, характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов (ВОЗ, 1984).

«Мастопатия», «фиброзно-кистозная болезнь», «доброкачественная болезнь груди», «фиброаденоматоз», «дисгормональная гиперплазия молочных желез», «доброкачественная дисплазия молочных желез» – все эти термины являются синонимами доброкачественных (нераковых) заболеваний молочной железы.

Доброкачественная дисплазия молочной железы описана впервые в конце XIX века, однако, эта группа заболеваний не является предраком или стадией развития онкологического заболевания [9].

С одной стороны, рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей локализацией злокачественной опухоли среди женского населения, занимая более 20% в структуре онкологической заболеваемости в России [18, 29]. С другой стороны – эта группа опухолей составляет от 10 до 12% среди всех новообразований молочной железы [99]. Диффузные и узловые формы доброкачественных заболеваний молочной железы составляют остальные 88-90% [19].

Распространенность как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний молочной железы является ведущей патологией репродуктивной системы. По статистическим данным, ДДМЖ диагностируется у 50-60% женщин, а у женщин с гинекологической патологией до 85-90% случаев [25, 26].

Одним из значимых патогенетических механизмов развития ДДМЖ является нарушение нейрогуморальной связи с последующей активацией пролиферативных процессов в ткани молочной железы, по данным академика Л.А. Ашрафяна [5].

Основной симптом ДДМЖ – масталгия. Этиология масталгии многофакторная, но изучена недостаточно. В литературе описаны несколько причин возникновения циклической масталгии: нарушение гипоталамического контроля, парадоксальная гормональная реакция на раздражители, патологическая чувствительность органа-мишени (молочной железы), изменение местных гормональных рецепторов и нарушение липидного обмена и метаболизма жирных кислот [54, 55, 182].

Именно дисбаланс половых гормонов, связанный с недостаточностью прогестерона, играет ведущую роль в патогенезе масталгии. Samoli E. et al. (2013) описал повышенные уровни стероидных гормонов, особенно эндогенных эстрогенов среди женщин с ДДМЖ, в сравнении с популяционной группой [165].

Сметник В.П. (2009) описала молочную железу, как своеобразный интракринный, гормонально зависимый орган, в котором есть все необходимые ферменты для локального синтеза и метаболизма стероидных гормонов [39].

Нормальное функционирование ткани молочной железы зависит от адекватного соотношения концентрации эстрадиола и прогестерона в ней. Ведущая роль в возникновении ДДМЖ принадлежит именно относительной гиперэстрогении, возникающей вследствие недостатка продукции прогестерона. Дефицит прогестерона вызывает морфофункциональную перестройку ткани молочной железы, которая сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а избыточная пролиферация эпителия протоков приводит к увеличению альвеол и развитию кистозных полостей [20, 25, 132, 133, 161, 162].

Гормональный дисбаланс в виде нарушения соотношения эстрогенов и прогестерона – самая частая причина дисгормональных заболеваний молочной железы, следствием чего является дефицит прогестерона и относительная

(позднее абсолютная) гиперэстрогения. В то же время причиной дисгормональных заболеваний молочной железы может стать изменение количества рецепторов стероидных гормонов и их сродства эстрадиолу и прогестерону [10, 21, 39].

В молочной железе описаны 2 типа рецепторов эстрогена  $\alpha$ ЭР и  $\beta$ ЭР, и два типа прогестероновых рецепторов (ПР): А (ПРА) и В (ПРВ).  $\alpha$ ЭР находятся в эпителиальных клетках млечных протоков и альвеол,  $\beta$ ЭР присутствуют в протоковом эпителии и в миоэпителиальных клетках, также фибробластах внутридольковой соединительной ткани и эндотелии [20, 116, 121].

Прогестероновые рецепторы В (ПРВ) – являются активатором определённых, зависящих от него генов (генов-мишеней) и обеспечивает действие прогестерона на клетку; ПРА – функционирует в качестве репрессора рецептора В, поэтому чувствительность клетки к прогестерону и гестагенам модулируется величиной их относительной экспрессии. У человека экспрессия ПР и  $\alpha$ ЭР выше в менее дифференцированных дольках молочной железы I типа по сравнению с более зрелыми дольками II и III типов [20, 70, 160].

Циклические изменения в ткани молочной железы зависят от концентрации основных гормонов, синтезируемых яичниками (эстриол, эстрадиол, эстрон, прогестерон) (рисунок 4) [26].

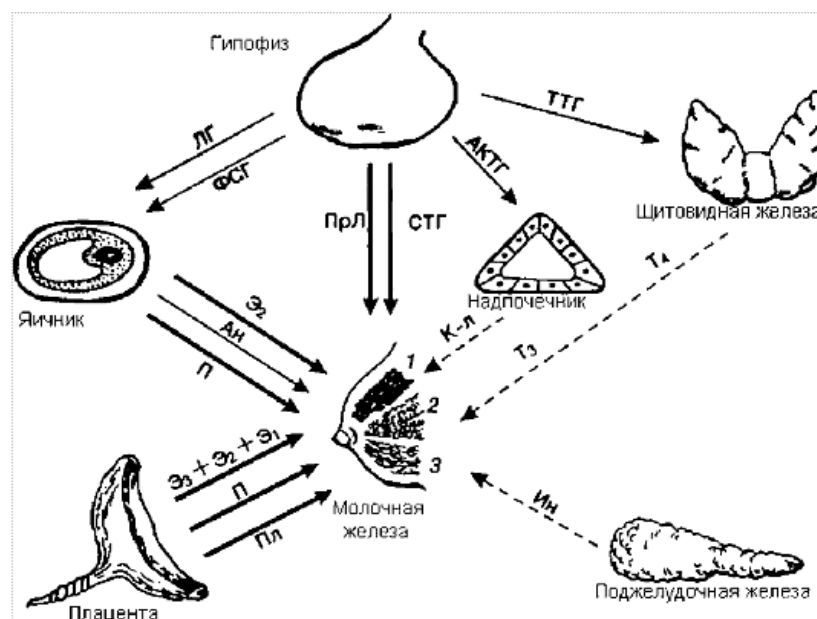


Рисунок 4 – Гормональная регуляция развития и функции молочной железы



Примечание: 1 - железистая ткань; 2 - жировая ткань; 3 - соединительная ткань; Э1 - эстрон; Э2 - эстрадиол; Э3 - эстриол; Ан - андрогены; П - прогестерон; Т3 - трийодтиронин; Т4 - тироксин; Ин - инсулин; ПЛ - пролактин; Пл - плацентарный лактоген; К-л - кортизол; СТГ - соматотропный гормон.

Эстрогены оказывают как прямую стимуляцию клеточной пролиферации за счет взаимодействия эстрадиола, связанного с эстрогенным рецептором с ядерной ДНК, так и непрямым механизмом – за счет индукции синтеза факторов роста, действующего на эпителий молочной железы ауто- или паракринно [20].

Следующие факторы роста и протоонкогены стимулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток молочной железы и тормозят апоптоз:

- эпидермальный фактор роста (ЭФР);
- инсулиноподобные факторы роста типов I и II (ИПФР-I и ИПФР-II);
- альфа-трансформирующий фактор роста (ТФР-альфа) и протоонкогены.

Эстрогены в ткани молочной железы стимулируют рост и развитие протоков и стромы; индуцируют синтез факторов роста, действующих на эпителий молочной железы и увеличивают накопление ионов натрия в клетках, что в свою очередь приводит к отеку тканей и болезненным ощущениям [20, 25, 26, 55].

Для формирования и поддержания адекватного уровня эстрогенов в организме функционируют ферментные системы, ответственные за конверсию неактивных форм стероидных гормонов в формы, способные взаимодействовать с рецепторами и индуцировать внутриклеточные каскады. Нарушение ферментной регуляции могут быть разделены на две группы: нарушение конверсии эстрогенов и дисбаланс между активными и неактивными метаболитами – гидроксипроизводными метаболитами эстрагенов. К первой группе ферментов относятся ароматаза и 17-β-гидроксистероид-дегидрогеназа-1 типа (17-βHSD 1), ко второй – система цитохрома CYP450 1 семейства. Конверсия андростендинона и тестостерона в эстрон осуществляется с участием ароматазы, которая определяет скорость-лимитирующий процесс: высокая ее активность ассоциируется с патофизиологией опухолевого роста в молочной

железе, эндометрии и других тканях-мишенях эстрогенов. Высокий уровень экспрессии ароматазы в этих тканях объясняет высокую локальную концентрацию эстрогенов при заболеваниях репродуктивной системы. 17-β-гидроксистероид-дегидрогеназа-2 типа – это «антипод» 17-βHSD 1, который катализирует конверсию эстрадиола в биологически неактивный эстрон. Система цитохрома CYP450 вовлечена в формирование активных и неактивных метаболитов эстрогенов, среди которых есть формы, не обладающие агрессивным потенциалом по отношению к клеткам мишеням, и сильные формы, несущие пролиферативный потенциал. Это 2-гидроксипроизводное эстрона (2-OHE 1) и 16-α-гидрокси- и 4-гидроксипроизводное эстрона (16α-OHE 1). Функции их в клетке диаметрально противоположные: 2-OHE 1 – не обладает пролиферативной активностью, а два других являются сильнейшими активаторами транскрипции эстрогензависимых генов, а в опухолевых клетках выполняют роль митогенов. Именно поэтому повышенное содержание 16α-OHE 1 рассматривается как фактор риска развития рака молочной железы [25].

Прогестерон, вырабатываемый яичниками, оказывает антагонистическое влияние на ткань молочной железы. Стимулирует развитие альвеол, увеличивая их число и размеры, при подготовке ткани железы к секреторному процессу. Прогестерон регулирует активность фермента 17-гидроксистероид-дегидрогеназы-2 [38]. Снижает число и уменьшает экспрессию эстрогеновых рецепторов, оказывая антагонистическое влияние на секрецию натрия и воды, способствуя диурезу и снижению проницаемости капилляров, обусловленную эстрогенами, уменьшая отек соединительной ткани молочной железы. Прогестерон модулирует апоптоз клеток молочной железы посредством p - 53 супрессора опухоли [25].

Таким образом, прогестерон, обладает протективным действием на ткань молочной железы, и не допускает преобладания пролиферативных процессов над секреторными.

Патологическая гиперпролактинемия действует опосредованно через эстрогеновые рецепторы, увеличивая их число и повышая чувствительность

к наиболее активной фракции эстрогенов – эстрадиолу, стимулируя пролиферативные процессы. Пролактин синтезируется клетками аденогипофиза. К причинам патологической гиперпролактинемии относятся: нарушение функции гипоталамуса в следствие травмы, инфекции и др.; аденомыгипофиза (пролактиномы); эктопическая секреция пролактина; первичный гипотиреоз; хроническая почечная недостаточность; печеночная недостаточность; нарушения в иммунной и лимфоцитарной системах (хронические инфекции, герпетическая инфекция).

Эффекты пролактина:

- активирует образование молока;
- активирует секреторные процессы в тканях молочной железы;
- поддерживает функцию желтого тела;
- обладает метаболическим эффектом;
- способствует росту эпителия молочной железы, работая в синергизме

с прогестероном [26].

Хорионический гонадотропин подавляет клеточную пролиферацию и стимулирует синтез тканью молочной железы ингибина, который контролирует клеточный цикл и тормозят апоптоз.

Гормоны щитовидной железы также влияют на функцию надпочечников и яичников, усиливая влияние соматотропного гормона (СТГ) на рост и размножение клеток молочной железы, меняя активность факторов роста. При гипотиреозе повышенный уровень тиреолиберина может стать причиной гиперпролактинемии [19,26].

Таким образом, многообразие форм доброкачественных диспластических заболеваний молочной железы напрямую связаны с полиэтиологичностью их возникновения.

## 1.2.2 Классификация

Широкий спектр доброкачественных заболеваний молочной железы систематизирован Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (Женева, 1998) [28].

Все они объединены в группу болезней молочной железы и кодируются N60-N64. Исключены: болезни молочной железы, связанные с деторождением (O91-O92) (таблица 3).

Таблица 3 – Доброкачественная дисплазия молочной железы (МКБ-10)

Код МКБ-10	Заболевание
N60	Доброкачественная дисплазия молочной железы. Включена: фиброзно-кистозная мастопатия.
N60.0	Солидарная киста молочной железы. Киста молочной железы.
N60.1	Диффузная кистозная мастопатия. Кистозная молочная железа. Исключена: с пролиферацией эпителия (N60.3).
N60.2	Фиброаденоз молочной железы. Исключена: фиброаденома молочной железы (D24).
N60.3	Фибросклероз молочной железы. Кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия.
N60.4	Эктазия протоков молочной железы.
N60.8	Другие доброкачественные дисплазии молочной железы.
N60.9	Доброкачественная дисплазия молочной железы неуточненная.

N61	Воспалительные болезни молочной железы. Исключено: инфекционный мастит новорожденного (P39.0)
N62	Гипертрофия молочной железы.
N63	Образование в молочной железе неуточненное.
N64	Другие болезни молочной железы.
N64.0	Трещина и свищ соска.
N64.1	Жировой некроз молочной железы.
N64.2	Атрофия молочной железы.
N64.3	Галакторея, не связанная с деторождением.
N64.4	Мастодиния.
N64.5	Другие признаки и симптомы со стороны молочной железы.
N64.8	Другие уточненные болезни молочной железы.
N64.9	Болезнь молочной железы неуточненная

Одной из широко применяемых рентгенологических классификаций заболеваний молочной железы остается предложенная классификация Рожковой Н.И. и соавторами, в 1985 году:

1. Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ):

- диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
- диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
- диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента;
- смешанная форма диффузной мастопатии;
- склерозирующий аденоз.

2. Узловая ФКМ.

По характеру пролиферативных процессов выделяют пролиферативные и непролиферативные формы мастопатии [19].

### 1.2.3 Морфо-функциональные особенности молочной железы на разных этапах онтогенеза. Клинико-морфологические особенности доброкачественной дисплазии молочной железы

Молочная железа развивается с 4 недели внутриутробного развития. При этом регуляция начинается также в интранатальном периоде за счет регуляторных механизмов, которые контролируют функцию яичников внутриутробно [70, 160].

В периоде до пубертатного развития никаких циклических колебаний нет. Удлинение и ветвление грудного протока начинаются под влиянием эстрадиола, прогестерона и соматотропного гормона (СТГ). Несмотря на то, что его точный механизм действия неясен, СТГ непосредственно стимулирует рост протоков у крыс с гипофизэктомией-овариэктомией и может действовать также через его локальный медиатор, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1). Дифференцировка ткани молочной железы при воздействии гормональных и метаболических факторов приводит к видоизменениям в развитии, изменении архитектоники и биологических характеристик.

Молочная железа избирательно реагирует на гормональные стимулы, в зависимости от конкретных топографических различий в развитии железы. Происходит экспрессия клеточной пролиферации и/или дифференцировки ткани [160, 162].

Несмотря на то, что основные изменения, происходящие в молочной железе, начинаются в период полового созревания, развитие продолжается и в зрелом возрасте, а конечная гистоморфометрия железы сильно варьируется от женщины к женщине с учетом реализации или отсутствия реализации репродуктивной функции [70].

Дифференцировка ткани молочной железы – один из этапов нормального роста и развития молочной железы. Тот факт, что эпителий содержит рецепторы,

как для эстрогена, так и для прогестерона, оказывает поддержку рецептор-опосредованному механизму основного эстроген зависимого пути.

Исследования пролиферативной активности эпителия молочной железы у грызунов и человека показали, что деление клеток варьирует в зависимости от степени дифференцировки паренхимы молочной железы [160]. У женщин самый высокий уровень клеточной пролиферации наблюдается в недифференцированных долях 1-го типа (Lob 1), которые присутствуют в ткани молодых нерожавших женщин [20, 25, 70, 76, 160].

Прогрессирующая дифференцировка долек 1-го типа в тип 2 приводит к снижению пролиферативной активности эпителия молочной железы.

Дальнейшая дифференциация 4 типа долек, характерна для ткани молочной железы в конце беременности и в период лактации, она еще больше снижает интенсивность пролиферации эпителия [25, 70].

Тканевой гомеостаз в молочной железе поддерживается за счет процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза, под действием различных гуморальных факторов. Избыточная и/или атипичная пролиферация эпителиальных клеток считается важной характеристикой доброкачественной дисплазии молочной железы, имеющей прогностическое значение [160].

Молочная железа женщины, не реализовавшей репродуктивную функцию (отсутствие беременности и родов в анамнезе), сформирована наименее дифференцированными долями I порядка до 60% и представлена кластерами из 6-11 протоков. В этой же группе женщин старше 40 лет в ткани молочной железы происходит дальнейшее увеличение количества долек I порядка до 80%.

Дольки II порядка эволюционируют из долек I порядка и содержат до 47 протоков (рисунок 5).

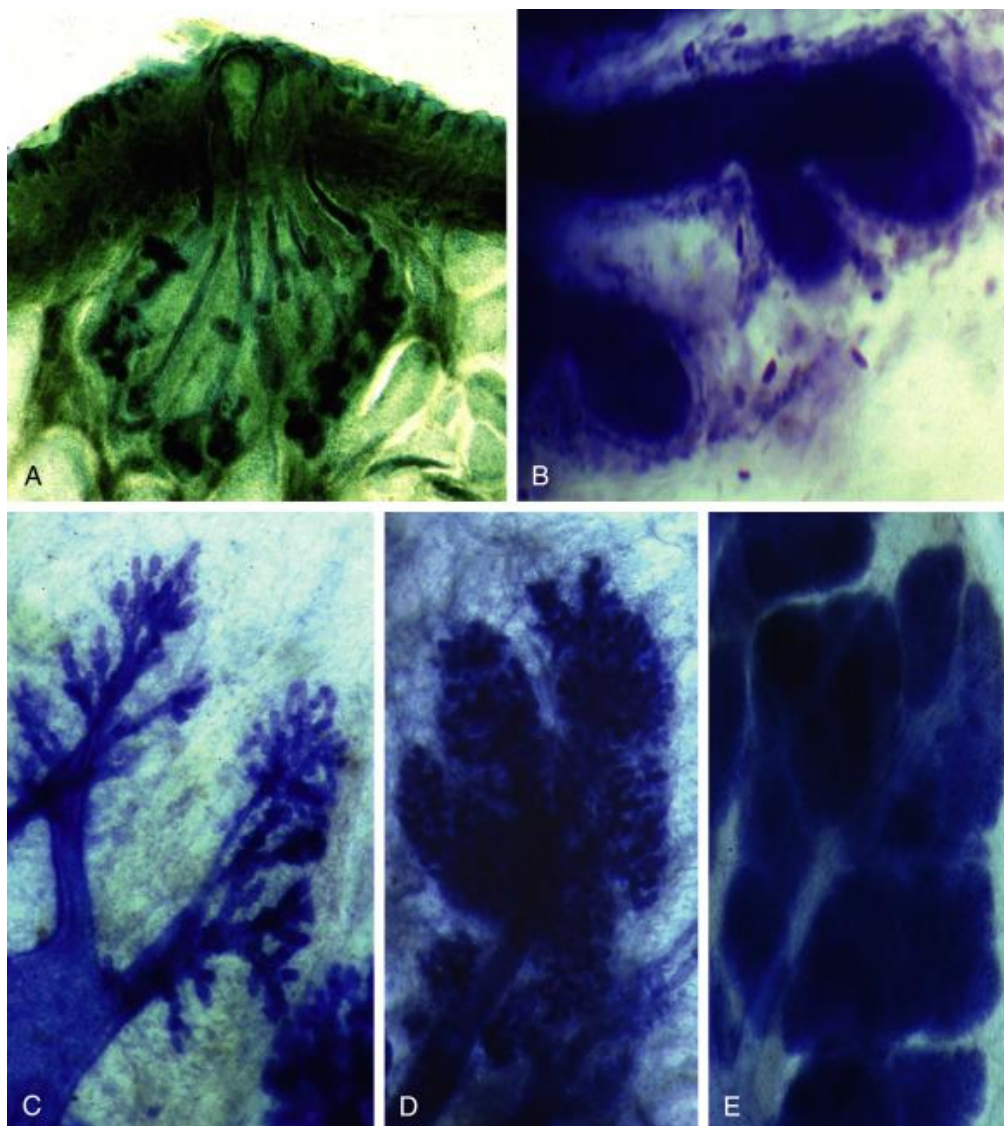


Рисунок 5 – Молочная железа на разных этапах формирования

Примечание:

А) Молочная железа девочки при рождении. Образована несколькими выделительными протоками, заканчивающимися в концевых протоках. Толуидин синий  $\times 25$ .

В) Молочная железа до наступления половой зрелости. Протоки растут и делятся на дихотомическую и симподиальную основу; из протока прорастает шаровидная конечная почка, а из торцевых и боковых концевых почек развиваются новые ветви и протоки. Толуидин синий  $\times 25$ .

С) Целая протоковая система молочной железы у 18-летней нерожавшей женщины, долилки 1-го типа. Толуидин синий  $\times 25$ .

Д) Целая ткань молочной железы у 24-летней нерожавшей женщины, показывающей долилки 2-го типа. Толуидин синий  $\times 25$ .

Е) Молочная железа у 35-летней беременной женщины, содержащей долилки 3-го типа. Толуидин синий  $\times 25$ .



На фоне беременности происходит дальнейшая дифференциация ткани молочной железы с последующим развитием альвеол, до 80 протоков, что является характеристикой долек III порядка.

Дольки IV порядка (содержат до 120 протоков) формируются только в период лактации и регрессируют в дольки III типа после ее завершения [25].

В послеродовом периоде дольки молочной железы содержат гиалинизированную строму, а у женщин, нереализовавших репродуктивную функцию, внутридольковая строма представлена соединительной тканью, подверженной избыточной пролиферации [20, 25, 160, 161].

#### 1.2.4 Клиническая характеристика доброкачественной дисплазии молочной железы. Масталгия и мастодиния

В клинической картине ДДМЖ выделяют две ключевые группы болевого синдрома в молочной железе:

А) Связанные с заболеваниями молочной железы: которые по характеру болевого синдрома разделяются на циклические и ациклические.

В) Экстрамаммарные боли (т.е. не связанные с заболеванием молочной железы).

Болевой синдром в молочной железе по распространенности боли в молочной железе делят на диффузные, очаговые и точечные боли:

1. «диффузные» боли, охватывающие более 25% молочной железы и аксиллярной области;

2. «очаговые» боли, охватывающие менее 25% молочной железы и аксиллярной области;

3. «точечная» боль определяется областью размером не более подушечки пальца.

Семьдесят процентов всех видов боли молочной железы составляет циклическая масталгия при ДДМЖ. Циклическая масталгия имеет ряд характеристик: чаще диффузная, коррелирует с менструальным циклом, односторонняя или двусторонняя, сопровождается отеком, который уменьшается или исчезает с первыми днями менструального цикла [83, 105, 132, 143, 189].

Ациклическая масталгия чаще односторонняя и встречается в 38% случаев в молочной железе с утолщённой паренхимой [55].

При двустороннем характере ациклической мастодинии интенсивность боли в одной молочной железе в 61% выше, чем в другой.

У женщин, имеющих короткий период грудного вскармливания и низкую физическую активность описана более частая ациклическая мастодиния по данным исследования Wetzig N.R. (1994) [188].

Чаще болевой синдром, при циклической масталгии, проявляется в лютеиновой фазе [103]. Никаких последовательных нарушений в базальном уровне гормонов в зависимости от дня менструального цикла в большинстве исследований выявлено не было.

Циклическая масталгия имеет свойство спонтанного разрешения в 20% случаев в течение 3 месяцев [83, 105]. До 60% случаев масталгии рецидивируют повторно. Wisbey J.R. (1983) описал циклические боли, которые дебютируют в возрасте до 20 лет и продемонстрировал их большую интенсивность и затяжной характер [189].

Пациентки с циклической масталгией чаще обращаются к врачу с целью консультации и для обследования (ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография, биопсия) молочной железы [54, 105].

Возникновение РМЖ у данной категории пациенток, ассоциированное лишь с масталгией в отсутствие других значимых факторов риска, крайне низкое.

У курящих пациенток боли в молочной железе встречаются чаще, тем не менее данная патогенетическая связь до конца не изучена [120].

В 25% случаев ациклическая масталгия может быть следствием расширения протоков и преддуктального воспаления. Локализуется, как правило, в области соска, носит постоянный и интенсивный характер [69].

Ациклическая масталгия описана при ряде экстрагенитальных заболеваний. В случае макроспатии (увеличение молочной железы в размере) масталгия носит ациклический характер. Болевой синдром в молочной железе может быть связан с остеохондрозом шейного отдела позвоночника, заболеваниями плечевого сустава.

Ациклическая масталгия встречается у женщин старше 50 лет в 10-15% случаев. Боли носят очаговый и односторонний характер. Место может быть точно определено пациенткой и врачом, боли локализованы в субареолярной зоне, области соска или нижнем внутреннем квадранте молочной железы [131].

По длительности течения ациклическая масталгия менее длительная, чем циклическая, со спонтанным разрешением у половины пациентов. В большинстве случаев ациклическая масталгия не связана с гормональными факторами. Этот тип боли является показанием для дополнительного диагностического поиска, исключения доброкачественных или злокачественных новообразований [98, 137]. При маммографическом исследовании нередко выявляется эктазия протоков.

К причинам очаговых болей можно отнести мастит или абсцесс молочной железы, которому предшествует уплотнение. Боль сопровождается гиперемией, гипертермией, а в некоторых случаях и лихорадкой [164].

Боль в груди может быть первым признаком болезни Мондора или тромбоза торакоэпигастральной вены. Ациклические боли в 10% случаев связаны с травмой, предыдущей операцией, особенно осложнившейся в послеоперационном периоде гематомами, присоединением инфекций. Боли могут быть после реконструктивно-пластических операций, а в ряде случаев при выполненном доступе поперек линий Лангера.

Масталгия, непродолжительная по времени может сопровождать ранние сроки беременности и начало лактации. Она имеет спонтанное разрешение в большинстве случаев [142].

Нарушение иннервации в грудном отделе позвоночника от переднелатеральной и переднемедиальной ветвей межреберных нервов III-V грудных позвонков, раздражение в любом месте по ходу их ветвей может привести к боли в молочной железе или соске, что составляет 10-15% случаев.

Экстрагенитальные заболевания, проявляющиеся экстрамаммарной формой болевого синдрома: синдром Титце (заболевание из группы хондропатий, сопровождающееся асептическим воспалением одного или нескольких верхних реберных хрящей в области их сочленения с грудиной, характеризующееся утолщением и болезненностью хрящевой части I, II, III или IV ребер); другие деформации опорно-двигательного аппарата, такие как деформации грудной мышцы, защемление межреберных нервов, фибромиозиты, фибромиалгия, боль в мышцах и перелом ребра, позвоночника (в шейном или грудном отделах); корешковый синдром; коронарная ишемия; болезни пищевода (такие как ахалазия, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы); болезнь легких (плеврит, легочная эмболия, туберкулез); патология желчного пузыря; язвенная болезнь; гастроэзофагеальный рефлюкс; опоясывающий лишай; серповидноклеточная анемия.

С 2017 года по данным NCCN доброкачественные заболевания молочной железы отнесены к значимым факторам риска рака молочной железы [141].

Боль не является патогномичным признаком РМЖ, но в исследованиях показано, что циклическая масталгия в перименопаузе может представлять самостоятельный фактор риска РМЖ и выступать его клиническим маркером [149, 151, 171].

G.Plu-Bureau (2006) и соавторы отметили увеличение ОР РМЖ до 2,1 – 3,6 у женщин с симптомами масталгии, сохраняющиеся более 97 месяцев [149]. В другом исследовании сообщалось о 5-кратном увеличении риска развития РМЖ уже после 37 недельной симптомной масталгии. Авторы предположили,

что причина данного факта в увеличении чувствительности ткани молочной железы к рецепторам эстрогенов [171]. Однако другие исследователи считают, что именно болевой синдром является одной из причин обращаемости пациентов за медицинской помощью, что способствует более ранней диагностике [115] и общему увеличению выявленных случаев РМЖ [88, 95].

Leinster S.J. и соавторы (1987) показали, что у женщин в перименопаузе с выраженной масталгией в течение длительного времени отмечается высокая маммографическая плотность [124], которая выступает в настоящее время значимым фактором риска РМЖ [11].

Масталгия, как изолированный симптом РМЖ, встречается редко и только при глубоко расположенных опухолях и вовлечении в процесс грудной стенки [151]. Инвазивный дольковый рак и анапластические карциномы непропорционально часто коррелируют с болевым синдромом по сравнению с иными видами РМЖ [77]. В случае аденоидно-кистозного РМЖ масталгия также описана [136].

До 69% женщин испытывают циклическую боль в молочной железе, особенно выраженную в лютеиновую фазу менструального цикла, что существенно ухудшает качество их жизни [166].

В метаанализе 2015 года, отобраны 32 из 3409 исследований, опубликованных в период с 1972 по 2010 года. Продемонстрирована пролиферативная морфологическая гетерогенность ДДМЖ. Средний срок наблюдения составил 12,8 лет (3,3 – 20,6). Средний возраст выявления мастопатии при биопсии – 46,1 лет, РМЖ – 55,9 лет. ОР РМЖ при непролиферативных формах ДДМЖ не превышал общепопуляционного (1,17), в случаях пролиферативных форм мастопатии без признаков атипии – 1,76, а при пролиферативных формах с клеточной атипией достигал 3,93 [89, 170].

Таким образом, ДДМЖ представляют группу гетерогенных заболеваний, биологическим маркером гормонального дисбаланса на уровне организма и локального неблагополучия ткани молочной железы как интракринного органа.

### 1.2.5 Диагностика

Основными методами диагностики заболеваний молочной железы являются маммография (как основной метод как скрининга, так и диагностики), УЗИ с использованием методики доплеросонографии, эластографии и магнитно-резонансная томография с контрастированием как дополнительный метод [19, 41, 66, 87].

Для стандартизации результатов всех методов лучевой диагностики и обеспечения мультидисциплинарного подхода в диагностике заболеваний молочной железы применяется международная система BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [58, 86, 87].

В исследовании L.Duijm (1992-1996 года, с 2-летним наблюдением 987 пациенток) описана маммография, как основной метод исследования, УЗИ по дополнительным показаниям или в случае повышенной маммографической плотности. В результате по данным маммографического обследования в 86,5% случаев результат был отрицательным; у 12,2% выявлены признаки доброкачественной патологии; у 0,8% требовали дальнейшего уточнения; и лишь у 0,4% диагностированы признаки злокачественного новообразования [88].

В США были оценены визуальные изменения ткани молочной железы у больных с очаговой болью в двух работах. В первом ретроспективном исследовании, включившем 110 пациенток 23 – 77 лет с масталгией установлено, что в 99% случаев болевой синдром носил характер очагового [125]. Характер боли определялся в виде фокуса в одной конкретной области. У 65% пациенток при маммографии были выявлены очаговые изменения, связанные с болевым синдромом. В результате проведенного исследования подчеркнуто, что маммографическое исследование – это значимый метод диагностики у женщин с очаговой болью молочной железы, в первую очередь для исключения

онкологического новообразования. Однако, в данном исследовании приняли участие пациентки, без наследственного фактора риска РМЖ.

До 20% пациенток имели кисты или доброкачественные образования, как причину очаговой боли.

Во втором ретроспективном исследовании с использованием маммографии, выполнено исследование 86 пациенткам с жалобами на очаговую боль без пальпируемых образований [179]. В результате выявлено 4 случая РМЖ, что составило 4,6% случаев. Две (2,3%) опухоли диагностированы в области боли, а 2 явились случайной находкой в виде скопления микрокальцинатов в области, не связанной с болевым синдромом. Специфичность маммографического исследования в области очаговых болей была 100%.

Достоинства метода:

- высокая информативность, прежде всего в молочной железе с большим количеством жировой клетчатки в структуре;
- возможность визуализации непальпируемых образований, в том числе опухолей в виде скопления микрокальцинатов и локальной тяжистой перестройки структуры;
- выполнение прицельной биопсии патологического очага;
- возможность проведения внутритканевой маркировки опухолей.

Недостатком метода является низкая информативность у молодых пациенток из-за повышенной маммографической плотности железистой ткани и ограниченная возможность использования у беременных женщин и на фоне лактации [167].

С конца 90-х годов УЗИ молочных желез стало одним из востребованных диагностических методов у лиц молодого возраста. Диагностические возможности ультразвукового метода расширились благодаря появлению цветового доплеровского картирования и эластографии. Оценка плотности выявленного патологического очага, а также получение изображений питающих его сосудов с характеристикой васкуляризации способствовали повышению уровня диагностики [41].

Достоинствами метода УЗИ являются:

- безопасность (возможность неоднократного использования, в том числе у беременных женщин и на фоне лактации);
- высокая разрешающая способность, особенно в молочной железе с большим количеством фиброгландулярной ткани в структуре;
- высокая информативность при дифференциальной диагностике солидных и полостных новообразований;
- визуализация структуры объемных образований, в том числе в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) и соноэластографии, оценка регионарных лимфатических узлов;
- оценка динамики размеров опухоли;
- прицельная биопсия под УЗИ навигацией;
- предоперационная маркировка опухолевых, неопухолевых и непальпируемых образований для последующего хирургического вмешательства.

К недостаткам УЗИ относятся:

- ограниченная возможность визуализации маленьких по размерам опухолей (менее 0,5 см), невозможность визуализации микрокальцинатов;
- низкая чувствительность при увеличенных размерах молочной железы и выраженной жировой инволюции.

Растущее число новых технологий и классификаций изображений, приводило к затруднениям в работе врачей, так как вставал вопрос с какого метода начинать диагностический поиск, а также какое сочетание методик позволит дать оптимальный диагностический результат.

Несмотря на существующую эффективную и рациональную систему обследования молочной железы, позволяющую выявлять рак молочной железы на ранних стадиях, по результатам обследования сохраняется достаточно высокое число пациентов с неуточненным диагнозом.

Появление в последние годы новых методов диагностики заболеваний молочных желез, включая радиологические, способных оптимизировать алгоритм



обследования, послужило еще одним фактором к выполнению данного исследования.

Соноэластография – визуализация тканей и органов с отображением различия эластичности (или обратной ей характеристики – жесткости) нормальных и патологических тканей на основе оценки локальной деформации при дозированной компрессии или вибрации [41, 42, 148].

Ophir J. et al. (1991) впервые опубликовал принципы исследования использования соноэластографии в медицине [144]. Исследование описывало применение соноэластографии в диагностике опухолей печени. С внедрением этого метода диагностики круг исследуемых областей постепенно увеличился и включает в себя органы брюшной полости, малого таза, молочную и щитовидную железы.

Эластичность ткани оценивается по возможности смещения и деформации структуры в ответ на нагрузку или же в результате анализа появляющихся при этом сдвиговых волн. В результате разной эластичности ткани испытывают разнообразную степень деформации. В результате сжатия, в зависимости от степени эластичности структуры ткани, в получаемом изображении более эластичные (мягкие) ткани деформируются в более сильной степени, жесткие (плотные) – в меньшей степени [127, 154], что на экране ультразвукового аппарата лоцируется разным окрашиванием зоны интереса.

#### 1.2.6 Терапия доброкачественной дисплазии молочной железы

Для выбора адекватной тактики лечения значимыми факторами принято считать:

1. жалобы;
2. наличие диффузных или узловых изменений в ткани молочной железы;

3. причины или комплекс факторов, повлекших возникновение заболевания;

4. вариант фиброзно-кистозной мастопатии;

5. при необходимости данные гистологической верификации диагноза [12, 19, 20].

Частота встречаемости, ухудшение качества жизни женщин, с одной стороны, а также патоморфологические изменения ткани и отсутствие реальной первичной профилактики РМЖ в популяции – с другой, позволяют считать коррекцию симптомов мастопатии важной задачей.

Значительное количество женщин с масталгией после исключения РМЖ не получают дальнейшего лечения [132].

В доступной литературе представлены различные варианты лечения масталгии: нестероидные противовоспалительные препараты, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и дофамина, препараты для стимуляции овуляции, прогестагены, комбинированные оральные контрацептивы, даназол – ингибитор продукции гонадотропных гормонов, который вызывает обратимое подавление продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона гипофизом, имеет слабое андрогенное действие с анаболическим эффектом. Показанием для назначения которых являются доброкачественные новообразования молочной железы (фиброзно-кистозная мастопатия) и предменструальный синдром [12]. Тем не менее, даназол имеет целый спектр побочных явлений, которые ограничивают использование препарата в клинической практике.

Цель гормонального системного лечения ДДМЖ – овариальная супрессия, нормализация менструальной функции, что, в свою очередь, снижает риск появления и прогрессирования пролиферативных процессов в ткани молочной железы.

Выделяют следующие виды лечения ДДМЖ: симптоматическое, патогенетическое, таргетное и вспомогательное.

Симптоматическое лечение ДДМЖ направлено на купирование болевого синдрома и других симптомов ДДМЖ. К фитопрепаратам используемым с симптоматической целью ДДМЖ, относится «Мастодинон», в который входят плоды *Vitex agnus castus*, принадлежащего семейству вербеновых. Действие препарата основано на блокировании допаминовых D2-рецепторов гипоталамуса, снижая секрецию пролактина до физиологической нормы, и устраняя относительную гиперэстрогению. Препарат восстанавливает менструальный цикл, купирует синдром предменструального напряжения в молочной железе, уменьшает и/или ликвидирует выделения из соска.

Препаратом патогенетического и таргетного лечения доброкачественной дисплазии молочной железы является натуральный микронизированный прогестерон (1% гель) для местного применения. Показания для назначения которого является мастодиния и диффузная фиброзно-кистозная мастопатия. Микронизированный прогестерон является абсолютным аналогом эндогенного прогестерона, вырабатываемого яичниками и оказывает местное действие при нанесении на кожу молочной железы, проявляющееся в коррекции относительной гиперэстрогении и нормализации локальных дисгормональных нарушений, с таргетной доставкой действующего вещества непосредственно в ткань молочной железы и не оказывает системного эффекта [12, 30, 36, 37].

Понятие таргетной или молекулярно-таргетной (молекулярно-прицельной; от англ. target – цель, мишень) терапии является одним из значительных и изучаемых направлений медикаментозного лечения. Исследования эффективности таргетной терапии проводятся в различных направлениях, например в антибактериальной, гормональной и иммунотерапии, лечении ряда злокачественных опухолей.

Концепция «мишени» была сформулирована в начале прошлого века немецким ученым Паулем Эрлихом (Paul Ehrlich) и изначально предназначалась для координации исследований, направленных на изобретение антибактериальных препаратов.

Мишенью может быть фермент или любая биологическая молекула, органелла, физиологическая особенность и т.д., присутствующая в патогенном микроорганизме и необходимая для жизнеспособности последнего, но при этом отсутствующая в организме пациента.

Лекарственные средства, обладающие способностью специфически ингибировать молекулы-мишени, должны характеризоваться исключительно широким терапевтическим индексом, демонстрировать высокую эффективность при минимуме побочных эффектов.

Только в конце XX века благодаря бурному прогрессу молекулярной онкологии появилось новое поколение лекарственных средств – таргетных препаратов [17, 176].

Циклический режим системного применения прогестерона в терапии мастодинии с 16 по 25-й день менструального цикла ведет к уменьшению кист и улучшению данных УЗИ молочной железы в 50% случаях, тогда как назначение трансдермального прогестерона в непрерывном режиме длительностью не менее 3 мес. приводило к значительному снижению количества и размеров кист до 61,8% случаев [12].

Механизм действия трансдермального прогестерона основан на повышении его концентрации непосредственно в ткани молочной железы. Антиэстрогенный эффект связан со снижением экспрессии рецепторов эстрогенов, а также уменьшением локального уровня активных эстрогенов посредством стимуляции продукции ферментов (17-В-гидро-ксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы), окисляющих эстрадиол в менее активный эстрон, и затем, связывая последний, превращающих его в неактивный эстрона сульфат [12, 20].

Прогестерон ограничивает пролиферативное действие эстрогенов в ткани молочной железы, предотвращает задержку жидкости и как следствие – развитие болевого синдрома (масталгии или мастодинии). Трансдермальный способ введения, создавая высокие концентрации прогестерона непосредственно в ткани молочной железы, позволяет воздействовать на состояние железистого эпителия и сосудистой сети, в результате чего снижается проницаемость капилляров,

а следовательно, уменьшаются и исчезают симптомы масталгии. Локальное использование микронизированного прогестерона, не оказывает системного действия, создавая высокую концентрацию препарата в зоне применения, и позволяет избежать нежелательных побочных эффектов создавая высокую концентрацию препарата в ткани молочной железы, не разрушаясь в печени [21].

Исследование сывороточной концентрации пролактина, эстрадиола и прогестерона при лечении трансдермальным прогестероном показало, что через час после нанесения препарата, когда наблюдается его максимальное всасывание в ткани, уровень гормонов в периферической крови не меняется. Абсорбция прогестерона при накожном применении составляет около 10% дозы. Накожные аппликации на область молочной железы позволяют, с одной стороны, уменьшить применяемую дозу препарата, а с другой – создать высокую концентрацию в зоне действия (в 10 раз выше, чем в системном кровотоке). Препарат вторично метаболизируется в печени с образованием конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами. Также в метаболизме участвует изофермент гена цитохрома P450 человека – CYP2C19, отвечающий за метаболизм лекарств и стероидов. Выводится препарат почками до 60%, с желчью – 10% [20, 21].

У 88% пациенток после 6 месяцев лечения гелем трансдермальным прогестероном наблюдался полный регресс болевого синдрома. Через 4 месяца использования препарата в 4 раза реже выявлялись кисты молочной железы [21].

Антипролиферативное воздействие трансдермального прогестерона на ткань молочной железы развивается только при назначении с I фазы менструального цикла в непрерывном режиме применения. На фоне терапии снижается маммографическая плотность, улучшается состояние ткани молочной железы и наблюдается регресс кист по данным УЗИ [9]. В многочисленных проведенных исследованиях, в том числе и при участии российских центров, доказаны высокая эффективность и безопасность микронизированного прогестерона для местного применения.

Таким образом, применение трансдермального микронизированного прогестерона рассматривается в настоящее время как метод таргетной терапии

мастодинии и диффузных форм ДДМЖ 1-й линии. Оказывая местное воздействие, значительно уменьшая болевой синдром, прогестерон улучшает качество физического и психического здоровья у всех наблюдаемых пациенток с диффузными формами ДДМЖ, достигая улучшения качества жизни пациенток.

### 1.2.7 Патогенетические детерминанты доброкачественной дисплазии молочной железы при эндометриоз-ассоциированном бесплодии

Полагают, что клинические проявления мастопатии встречаются у 60% женщин, а гистологические достигают 90% у женщин старше 30 лет [25, 26, 160].

Связь эндометриоза и ДДМЖ продемонстрирована в ряде научных работ.

Одними из первых Alonzo-Sosa J.E. и соавторы в своем исследовании 43 пациенток с эндометриозом в 37% (17 пациенток) случаев выявили ДДМЖ [57].

Дошанова А.М. отметила ДДМЖ у больных эндометриозом в 89,6% случаев. При этом преобладала диффузная фиброзно-кистозная мастопатия, которая составила 66,4%, узловатая наблюдалась в 23,2% случаев [16].

Farland L.V. с соавторами, в 2016 году с участием 76393 женщин с эндометриозом, показали умеренно повышенный риск ДДМЖ (ОР: 1,33, 95%-й ДИ: 1,09 – 1,63). При этом авторы отмечают, что эндометриоз характеризуется повышенным риском как пролиферативных, так и непролиферативных форм ДДМЖ. Риск пролиферативных ДДМЖ был выше среди женщин с эндометриозом, нереализовавших репродуктивную функцию (ОР: 1,50, 95%-й ДИ: 1,12 – 2,03) [94].

Коган И.Ю. оценил частоту ДДМЖ с выраженностью клинической картины при железистом, фиброзном и смешанном вариантах мастопатии, выявленных методом ультразвуковой диагностики [20].

Таким образом, до настоящего времени проблемы сочетанной патологии органов репродуктивной системы занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста. Препараты, используемые для коррекции как эндометриоза, так и ДДМЖ способствуют облегчению основных симптомов заболевания. Тем не менее, клинимоρφологической характеристики, встречающейся при совокупности данных заболеваний в литературе нет. Методы, используемые для диагностики ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии не считаются универсальными и окончательными, учитывая возраст пациенток и характер изменений ткани молочной железы. Проблема рецидива ДДМЖ занимает особое место среди данных вопросов. Кроме того, в работах отсутствуют данные о тактике ведения больных с сочетанием ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии, что и явилось целью нашей работы.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОК

### 2.1 Клиническая характеристика больных с первичным и вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и группы контроля

В данном исследовании проведен сравнительный анализ результатов обследования 132 пациенток с первичным и вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием с доброкачественной дисплазией молочной железы (ДДМЖ) и группой контроля – 50 здоровых женщин.

I группу, составили 70 пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием, II группа представлена 62 женщинами с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, с подозрением на наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) с 2015 по 2017 года. Группа контроля – 50 женщин.

У всех пациенток с первичным и вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием интраоперационно установлен диагноз глубокого инфильтративного эндометриоза (ГИЭ) с морфологической верификацией операционного материала. Диагноз был поставлен с использованием классификации R-AFS [47,51,79].

Возраст женщин исследуемых групп представлен на рисунке 6.

При распределении по группам средний возраст пациенток составил: в I группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием 32 года (95%-й ДИ от 30 до 33), во II группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием 36 (95%-й ДИ от 34 до 37) лет и в III группе контроля – 31 (95%-й ДИ от 28 до 33) год.



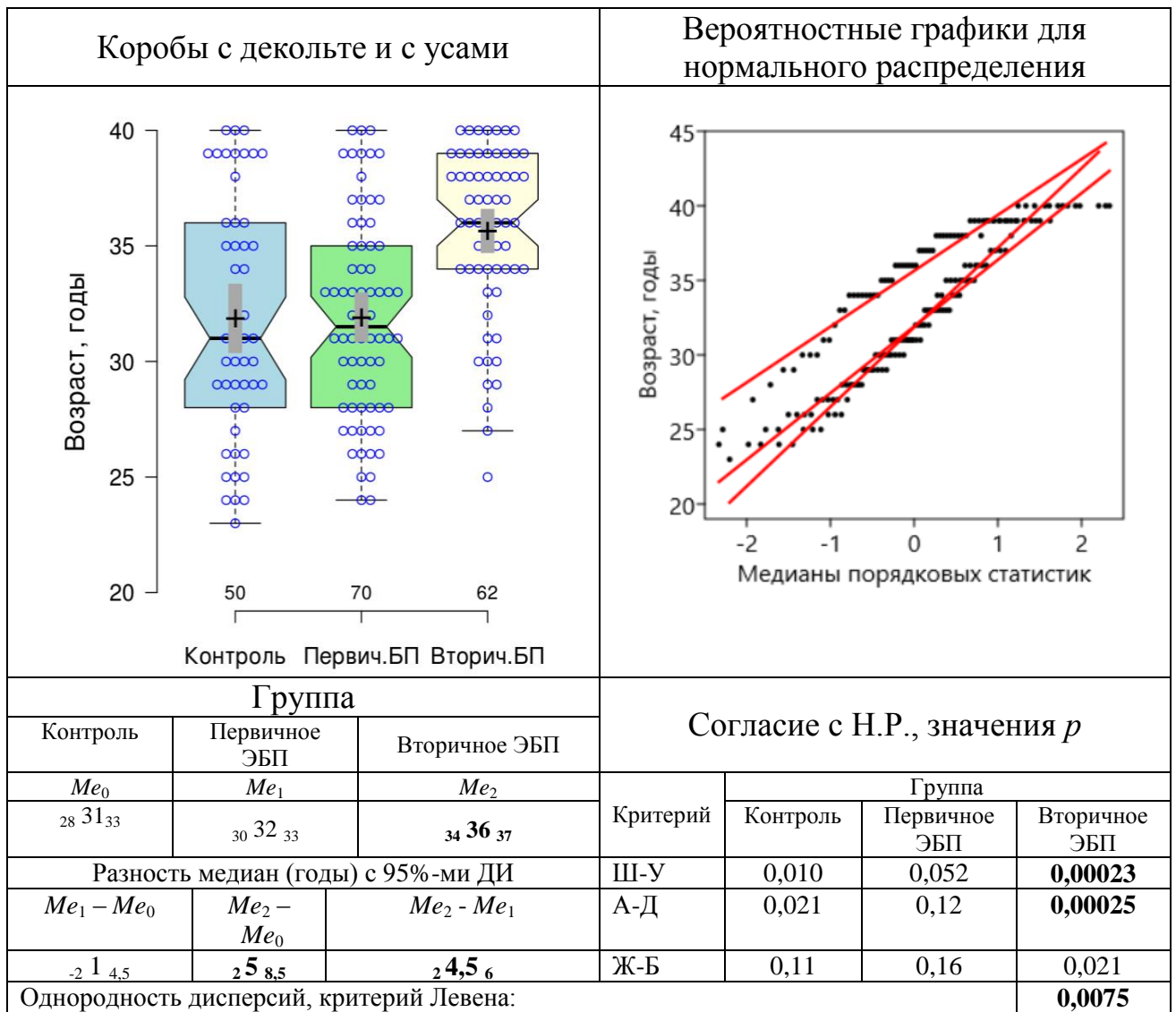


Рисунок 6 – Анализ распределений по возрасту в трех изученных группах

Примечания: ЭБП – эндометриоз-ассоциированное бесплодие;  $Me$  – медиана; Н.Р. – нормальное распределение; Ш-У – критерий Шапиро-Уилка; А-Д – критерий Андерсона-Дарлинга; Ж-Б – критерий Жарка-Бера. Кресты – средние значения, перетяжки коробов – медианы, вертикальные серые прямоугольники – 95%-е ДИ для средних, ширина вырезов – 95%-е ДИ для медиан. ДИ – доверительный интервал. В виде подстрочных индексов указаны границы 95%-х ДИ для медианы. Жирным шрифтом выделены статистически высоко значимые эффекты.

95%-е доверительные интервалы и для средних и для медиан в группе с вторичным бесплодием не перекрываются с 95%-ми ДИ для средних и медиан в двух других группах. Это означает, что в среднем пациентки с вторичным эндометриоз – ассоциированным бесплодием статистически значимо старше, чем в двух других группах (на уровне значимости  $\alpha = 0,05$ ).

Этот вывод подтверждают и вероятностные графики, на которых наглядно представлено, что верхняя прямая линия, отражающая теоретически ожидаемую кумулятивную функцию нормального распределения для данных в группе с вторичным бесплодием расположена выше двух других и не пересекается с ними. Медиана возраста в группе пациенток с вторичным бесплодием на 5 лет превышает медианы двух других групп (с 95%-м ДИ от 2 до 8,5 лет).

В этой же группе (в отличие от двух других) распределение возрастов статистически высоко значимо отклоняется от нормального по первым двум критериям - Шапиро-Уилка ( $p = 0,00023$ ) и Андерсона-Дарлинга ( $p = 0,00025$ ). Отклонения от нормального распределения для групп с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и группой сравнения статистически незначимо.

Анализ распределения пациенток по росту и весу представлены на рисунках 7 и 8.

Коробки с декольте и с усами			Вероятностные графики для нормального распределения			
Группа			Согласие с Н.Р., значения $p$			
Контроль	Первичное ЭБП	Вторичное ЭБП	Критерий	Группа		
$Me_0$	$Me_1$	$Me_2$		Контроль	Первичное ЭБП	Вторичное ЭБП
163 165 166	166 167 169	165 165 166				
Разность медиан (годы) с 95%-ми ДИ			Ш-У	0,15	0,072	0,040
$Me_0 - Me_1$	$Me_0 - Me_2$	$Me_2 - Me_1$	А-Д	0,051	0,028	0,012
-5 -2 0,5	-2 0 1	-0,6 2 4	Ж-Б	0,83	0,11	0,48
Значения $P$						
0,54	1,00	0,094				
Однородность дисперсий, критерий Левена:						0,66

Рисунок 7 – Распределение исследуемых групп пациенток по росту

Рост пациенток в первой группе составил 167 см (95%-й ДИ от 166 до 169 см), в группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием 165 см (95%-й ДИ от 165 до 166 см), в контрольной группе – 165 см (95%-й ДИ от 163 до 166) (рисунок 7). Пациентки с первичным-эндометриоз-ассоциированным бесплодием выше остальных двух групп исследуемых женщин.

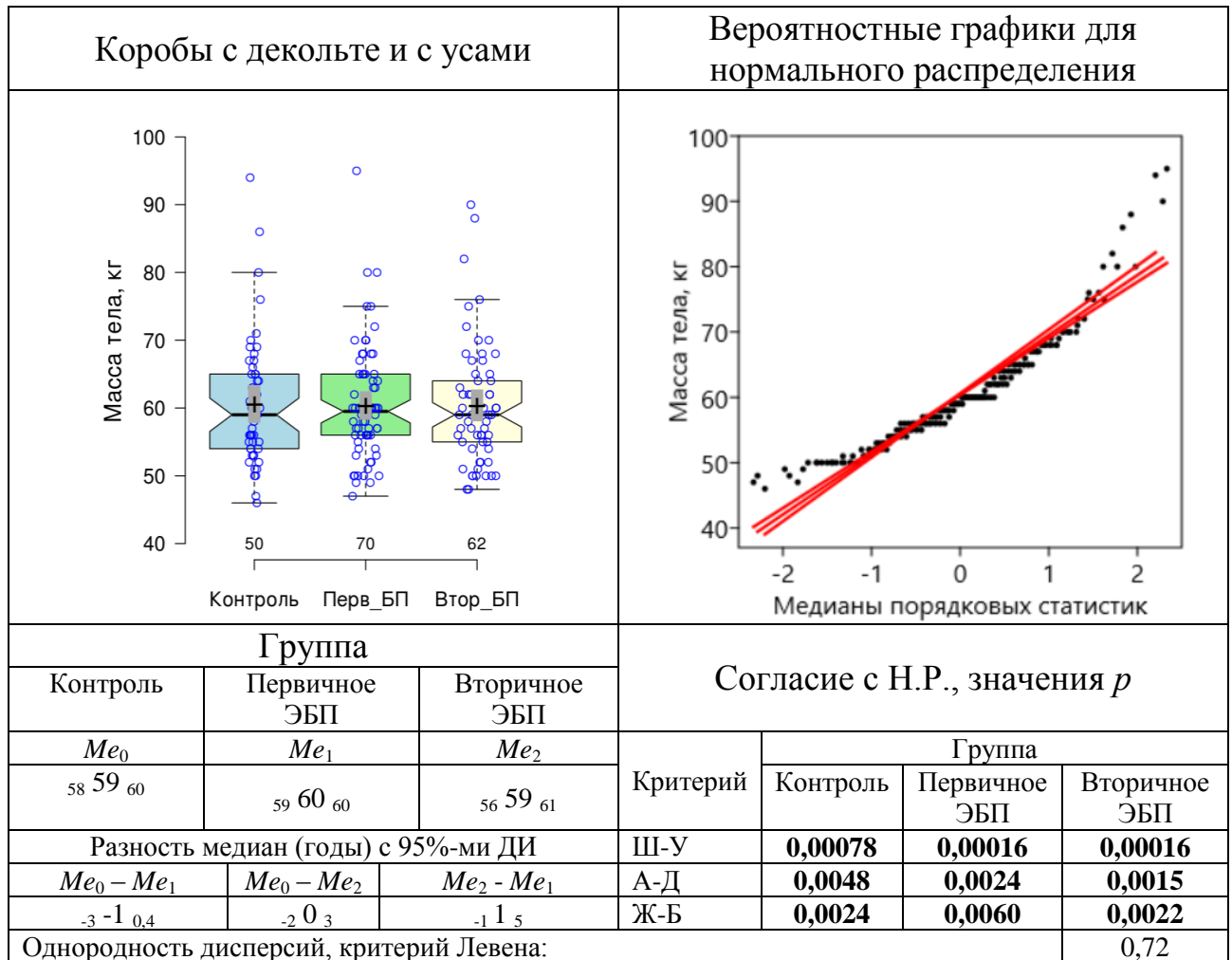


Рисунок 8 – Распределение пациенток по весу

Таким образом, представленный анализ описывает, что в группа с первичным-эндометриоз-ассоциированным бесплодием вес пациенток 60 кг (95%-й ДИ от 59 до 60 кг), с вторичным – 59 кг (95%-й ДИ от 56 до 61 кг), и в группе сравнения 59 кг (95%-й ДИ от 58 до 60 кг) (рисунок 8). Следовательно, пациентки с первичным эндометриозом-ассоциированным бесплодием сопоставимы по возрасту и весу с группой контроля, но выше двух остальных

групп. Группа с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием не отличалась по весу и росту от группы контроля, но была старше группы с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и группы контроля ( $p < 0,005$ ).

Индекс массы тела в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием составил  $21 \text{ кг/м}^2$  (95%-й ДИ от 20 до 22), с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием  $22 \text{ кг/м}^2$  (95%-й ДИ от 21 до 23), а в группе контроля  $21 \text{ кг/м}^2$  (95%-й ДИ от 20 до 22). Таким образом, распределения по индексу массы тела во всех трех группах статистически значимо не отклоняется от нормального по всем трем критериям ( $p = 0,0048$  и меньше) (рисунок 9). Укладывается в нормальное распределение индекса массы тела от 18 до 24,9.

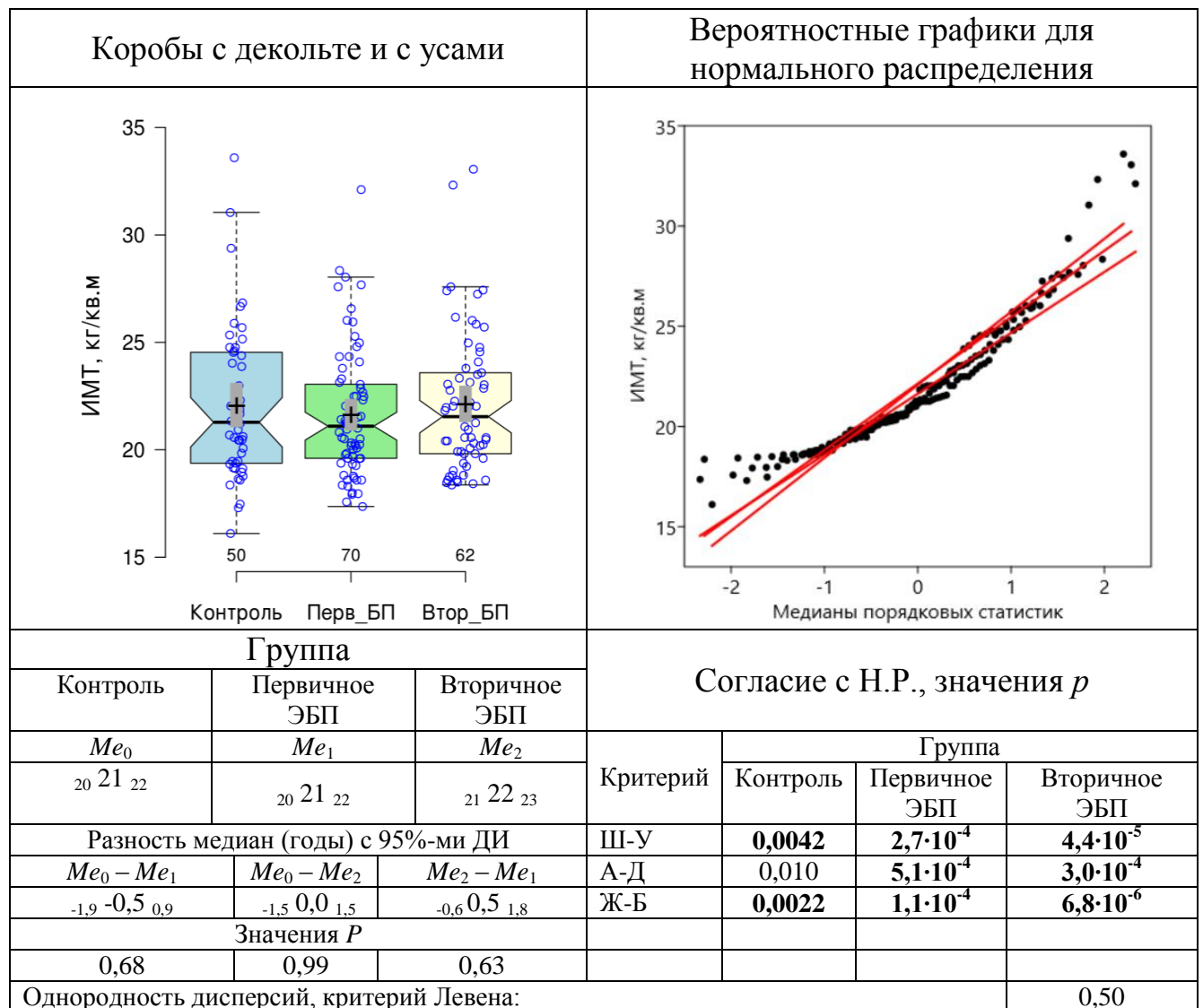


Рисунок 9 – Распределение пациенток по индексу массы тела (ИМТ)

Средний возраст менархе в I группе 12,8 (95%-й ДИ от 12,6 до 13,1), в группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием 13,1 (95%-й ДИ от 12,7 до 13,4), в группе контроля 12,9 (95%-й ДИ от 12,6 до 13,2) (рисунок 10).

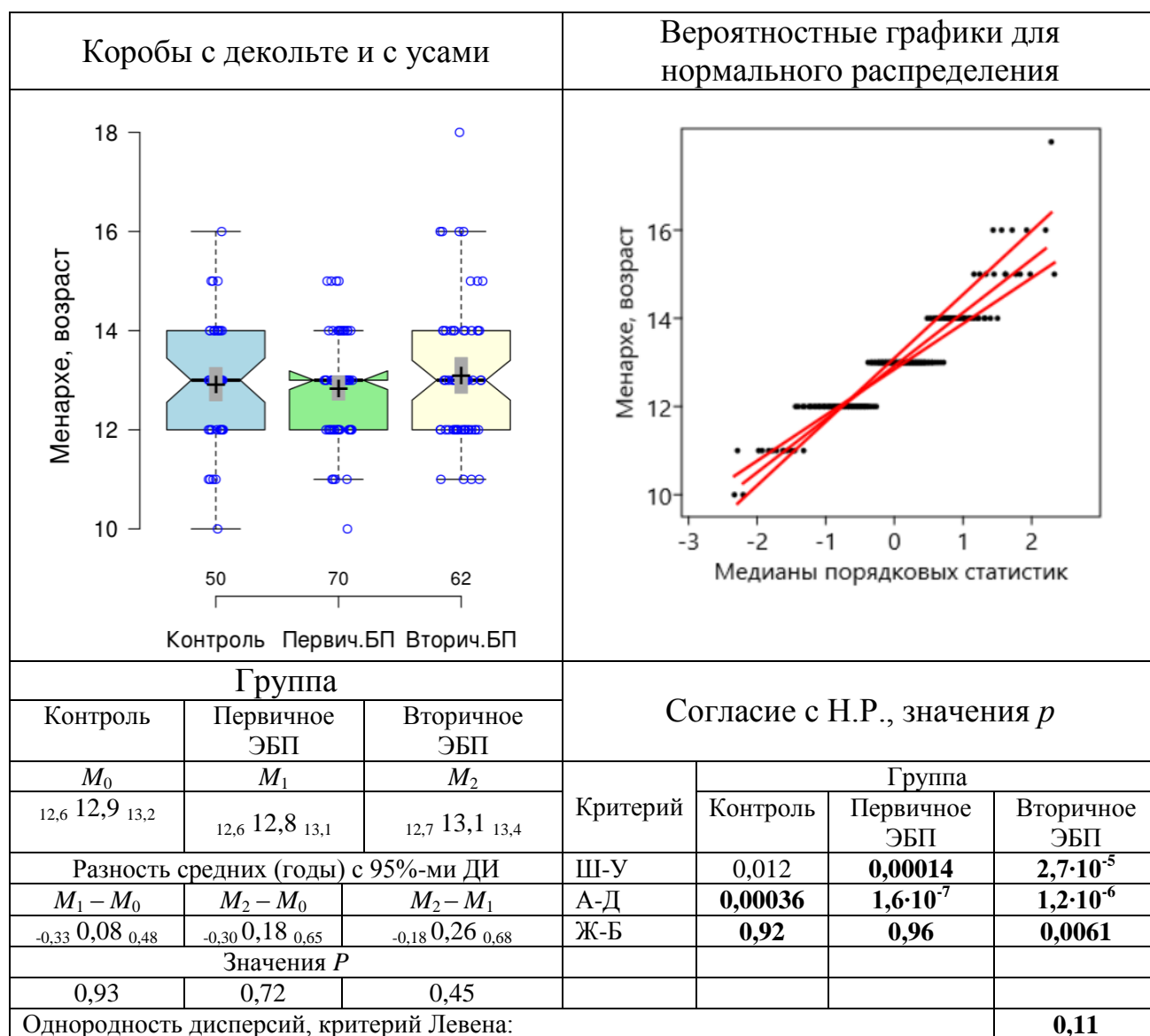


Рисунок 10 – Анализ распределений по возрасту менархе в трех изученных группах

В виде подстрочных индексов указаны границы 95%-х ДИ для медианы. Жирным шрифтом выделены статистически высоко значимые эффекты.

Распределения по возрасту менархе в обеих группах с эндометриоз-ассоциированным бесплодием статистически высоко значимо отклоняются от нормального по критериям Шапиро-Уилка и Андерсона-Дарлинга,

но не по критерию Жарка-Бера. В контрольной группе распределение можно признать нормальным.

Средний возраст менархе во всех трех группах был практически одинаковым – около 13 лет, и различия были статистически незначимыми.

Распределение пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием в зависимости от стадии эндометриоза представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием в зависимости от стадии эндометриоза

Группа		Стадия				Всего
		I	II	III	IV	
Первичное ЭБП	<i>n</i>	2	43	17	8	70
	<i>f</i> , %	<sub>0 3</sub> 12	<sub>46 61</sub> 75	<sub>13 24</sub> 39	<sub>4 11</sub> 23	100
	<i>p</i>	1,00	0,058	0,68	0,012	—
Вторичное ЭБП	<i>n</i>	2	51	9	0	62
	<i>f</i> , %	<sub>0 3</sub> 13	<sub>68 82</sub> 92	<sub>6 15</sub> 28	<sub>0 0</sub> 8	100
	<i>p</i>	1,00	0,058	0,68	0,012	—
Всего	<i>n</i>	4	94	26	8	132
	<i>f</i> , %	<sub>1 3</sub> 9	<sub>61 71</sub> 80	<sub>12 20</sub> 30	<sub>2 6</sub> 12	100
Статистическая однородность	<i>p</i>	<b>0,0093</b>				
Бейзов фактор	$BF_1$	$BF_{10} = 0,59; BF_{01} = 1,7$				
Достигнутая мощность	$1 - \beta$	0,55 <b>0,78</b> 0,94				
Объем выборки при $\alpha = 0,05$ и $(1 - \beta) = 0,95$	$N^*$	141 <b>220</b> 355				

Примечания: *n* – число наблюдений (численности);

*f* – доли (относительные частоты) с 95%-ми ДИ (доверительными интервалами); *p* – значения *p*;

$(1 - \beta)$  – мощность проведенного статистического сравнения;

$N^*$  – планируемый объем выборки для последующего проверочного исследования с заранее заданными значениями уровня значимости  $\alpha$  и мощности  $(1 - \beta)$ .

Границы 95%-х ДИ для долей указаны в виде подстрочных индексов слева и справа от оценок долей. Жирным шрифтом выделены статистически значимые

значения. Бейзовы факторы:  $BF_{10}$  – отношение правдоподобия альтернативной гипотезы к правдоподобию нулевой гипотезы;  $BF_{01}$  – отношение правдоподобия нулевой гипотезы к правдоподобию альтернативной гипотезы. В третьей строке для каждой группы указаны значения  $p$  для отклонения индивидуальной доли от ожидаемого значения.

При анализе стадий эндометриоза у пациенток согласно классификации R-AFS, группы распределились таким образом, что в обеих группах преобладала II стадия эндометриоза. В группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием II стадия составила 61% (95%-й ДИ от 46 до 75%), третья представлена у 24% (95%-й ДИ от 13 до 39%). В группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием II стадия эндометриоза составила 82% (95%-й ДИ от 68 до 92%), с третьей стадией описаны 15% (95%-й ДИ от 6 до 28%). Что касается IV стадии, то она диагностирована только при первичном эндометриоз-ассоциированном бесплодии и составила 11% (95%-й ДИ 4 до 23%), при вторичном эндометриоз-ассоциированном бесплодии IV стадия эндометриоза не встречалась.

Достигнутая мощность критерия  $(1 - \beta) = 0,78$  с 95%-м ДИ от 0,55 до 0,94 недостаточна, чтобы утверждать, что при последующем повторении эксперимента будет получен такой же результат (эффект), значимый даже на самом снисходительном уровне значимости  $\alpha = 0,05$ . Об этом же свидетельствует значение бейзова фактора  $BF_{10} = 0,59$ : апостериорные шансы в пользу нулевой гипотезы против альтернативной гипотезы в 1,7 раза превышают их априорные шансы. Иными словам при априорной равновероятности конкурирующих гипотез апостериорная вероятность альтернативной гипотезы в 1,7 раза выше, чем апостериорная вероятность нулевой гипотезы.

В группах с первичным и вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием преобладал эндометриоз II стадии согласно классификации R-AFS, тем не менее, мощность критерия  $(1 - \beta) = 0,78$  с 95%-м ДИ от 0,55 до 0,94 недостаточна, чтобы утверждать, что при последующем повторении эксперимента будет получен такой же результат (эффект), значимый даже на самом снисходительном уровне значимости  $\alpha = 0,05$ , и для более убедительного вывода

при последующих повторениях подобных наблюдений потребуется выборка от 140 до 355 пациенток. В обеих группах преобладал эндометриоз II стадии по классификации R-AFS (примерно 70% с 95%-м ДИ от 60 до 80%).

При анализе основных симптомов в группах исследуемых женщин как с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием, так и с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и контрольной группой женщин, наиболее частым симптомом была дисменорея, описанная как в I группе, так и в II группе исследуемых пациенток (таблица 5, рисунок 11).

Таблица 5 – Дисменорея в исследуемых группах

Боль		Группа			Всего
		Контроль (К)	Первичное ЭБП (П)	Вторичное ЭБП (В)	
Нет	<i>n</i>	41	20	29	90
	<i>f, %</i>	69 81 90	19 29 40	35 47 59	42 49 57
	<i>p</i>	$3,9 \cdot 10^{-7*}$	$5,1 \cdot 10^{-5*}$	0,99	
Есть	<i>n</i>	9	50	33	92
	<i>f, %</i>	10 19 31	60 71 81	40 53 63	43 51 58
	<i>p</i>	$3,9 \cdot 10^{-7*}$	$5,1 \cdot 10^{-5*}$	0,99	
Всего	<i>n</i>	50	70	62	182
	<i>f</i>	100	100	100	
Однородность	<i>p</i>	$2,4 \cdot 10^{-8*}$			
Достигнутая Мощность	$1 - \beta$	0,98 1,00 1,00			
Объем выборки при $\alpha = 0,05$ и $(1 - \beta) = 0,95$	<i>N*</i>	55 84 151			



Продолжение таблицы 5

		Разности и отношения долей		
Боль		К - П	К - В	П - В
	<i>PD</i>	36 52 65 *	17 34 49*	-40 -18 -2*
Нет		К/П	К/В	П/В
	<i>PR</i>	1,9 2,8 4,3*	1,3 1,7 2,3*	0,4 0,6 8,8
Есть		П/К	В/К	В/П
	<i>PR</i>	2,2 3,7 7,2*	1,6 2,7 5,4*	0,55 0,75 0,95*

Примечание: \* – статистически значимые эффекты (отличия и различия).

На основании проведённого исследования в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием дисменорея как основной симптом была описана в 71% (95%-й ДИ от 60 до 81%) случаев, в группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием встречалась у 53% (95%-й ДИ от 40 до 63%) в сравнении с контрольной группой ( $p = 2,4 \cdot 10^{-8}$ ). И встречалась в 2,8 раза чаще в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием, в отличие от группы контроля.

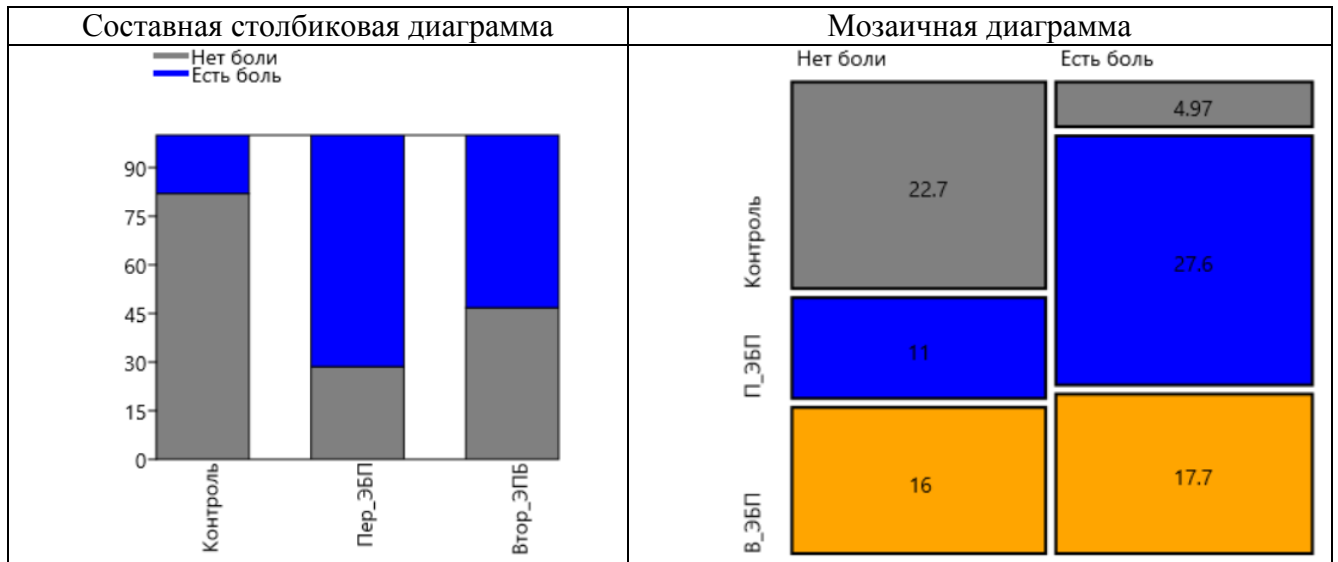


Рисунок 11 – Диаграмма распределение болевого синдрома (дисменорея) в исследуемых группах

Примечание: на мозаичной диаграмме представлены проценты по отношению к общему числу пациенток.

Второй основной жалобой пациенток с первичным и вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием предъявляли пациентки на нерегулярный менструальный цикл (таблица 6).

При первичном эндометриоз-ассоциированном бесплодии нарушение менструальной функции наблюдалось у 44% (95%-й ДИ от 33 до 56%), а при вторичном эндометриоз-ассоциированном бесплодии описано у 25% (95%-й ДИ от 15 до 36%), в сравнении с группой контроля 19% (95%-й ДИ от 10 до 31%).

Таблица 6 – Распределение менструальной функции

Mensis		Группа			Всего
		Контроль (К)	Вторичное ЭБП (П)	Первичное ЭБП (В)	
Регулярно	<i>n</i>	42	47	39	128
	<i>f, %</i>	<sub>71</sub> 83 <sub>92</sub>	<sub>64</sub> 75 <sub>85</sub>	<sub>33</sub> 56 <sub>67</sub>	<sub>63</sub> 70 <sub>77</sub>
	<i>p</i>	0,062	0,80	<b>0,0023</b>	
Нерегулярно	<i>n</i>	8	15	31	54
	<i>f, %</i>	<sub>10</sub> 19 <sub>31</sub>	<sub>15</sub> 25 <sub>36</sub>	<sub>33</sub> 44 <sub>56</sub>	<sub>23</sub> 30 <sub>37</sub>
	<i>p</i>	0,062	0,80	<b>0,0023</b>	
Всего	<i>n</i>	50	62	70	182
	<i>f, %</i>	100	100	100	
Однородность	<i>p</i>	0,35			
		<b>0,0020</b>			
Достигнутая мощность	$1 - \beta$	0,63 0,89 0,95			
Объем выборки при $\alpha = 0,05$ и $(1 - \beta) = 0,95$	<i>N*</i>	134 229 428			

Продолжение таблицы 6

	Разности и отношения долей			
Mensis		К - В	К - П	В - П
	<i>PD</i> , %	-8 8 22	11 27 52	3 19 44
Регулярно		К/В	К/П	В/П
	<i>PR</i>	0,9 1,1 1,3	1,2 1,5 2,5	0,4 1,3 2,4
		В/К	П/К	П/В
	<i>PR</i>	0,6 1,3 2,7	1,3 2,3 4,6	1,1 1,8 3,4

## 2.2 Экстрагенитальные заболевания в исследуемых группах пациенток

Среди сопутствующей соматической патологии заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимали ведущее место при первичном-эндометриоз ассоциированном бесплодии 17% (с 95%-м ДИ от 7 до 32%), сердечно-сосудистая (ССС) патология описана на втором месте и составила 11% (с 95%-м ДИ от 4 до 26%), патология мочеполовой системы (МПС) представлена в 11% (с 95%-м ДИ от 4 до 26%) случаев (таблица 7, рисунок 12).

Таблица 7 – Сопутствующие экстрагенитальные заболевания

Заболевание		Группа			Всего
		Контроль	Первичное ЭБП	Вторичное ЭБП	
Нет	<i>n</i>	26	20	20	66
	<i>f</i> , %	32 52 71	19 29 45	17 32 50	27 36 47
ССС	<i>n</i>	1	8	4	13
	<i>f</i> , %	0 2 14	4 11 26	1 6 20	3 7 17
ЖКТ	<i>n</i>	9	12	11	32
	<i>f</i> , %	7 18 36	7 17 32	11 18 34	11 18 28

Продолжение таблицы 7

МПС	<i>n</i>	6	8	10	24
	<i>f, %</i>	3 12 29	4 11 26	6 16 32	7 13 21
ОРВИ	<i>n</i>	6	16	9	31
	<i>f, %</i>	3 12 29	11 23 39	5 15 30	10 17 26
ЖКТ, МПС, ОРВИ	<i>n</i>	0	1	5	6
	<i>f, %</i>	0 0 10	0 1 11	2 8 22	1 3 9
ЖКТ, МПС	<i>n</i>	2	1	3	6
	<i>f, %</i>	0 4 18	0 1 11	0 5 17	1 3 9
МПС, ОРВИ	<i>n</i>	0	2	0	2
	<i>f, %</i>	0 0 10	0 2 13	0 0 9	0 1 5
ССС, ЖКТ	<i>n</i>	0	2	0	2
	<i>f, %</i>	0 0 10	0 2 13	0 0 9	0 1 5
Всего	<i>n</i>	50	70	62	182
	<i>f, %</i>	20 28 36	30 38 47	26 34 43	100
Однородность	<i>p</i>	0,090			
Мощность	$1 - \beta$	0,63 0,93 0,99			
Объем выборки при $\alpha = 0,05$ и $(1 - \beta) = 0,95$	$N^*$	129 198 363			

При этом пациентки с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием чаще переносили острые респираторные заболевания 23% (с 95%-м ДИ от 11 до 39%), чем пациентки с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и группой сравнения.

В группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием преобладали также заболевания ЖКТ 18% (с 95%-м ДИ от 11 до 34%), на втором месте заболевания ССС и составили 6% (с 95%-м ДИ от 1 до 20%), заболевания МПС описаны с частотой 16% (с 95%-м ДИ от 6 до 32%), при этом у данной группы пациенток чаще встречались женщины с сочетанием двух или трех соматических патологий 5% (с 95%-м ДИ от 0,00 до 17%), 8 % (с 95%-м ДИ от 2 до 22%) соответственно.

Что касается группы контроля пациенток, то на первом месте преобладали заболевания ЖКТ 18% (с 95%-м ДИ от 7 до 36%), на втором встречались заболевания МПС 12% (с 95%-м ДИ от 3 до 29%), заболевания ССС описан единичный случай в данной группе пациенток.

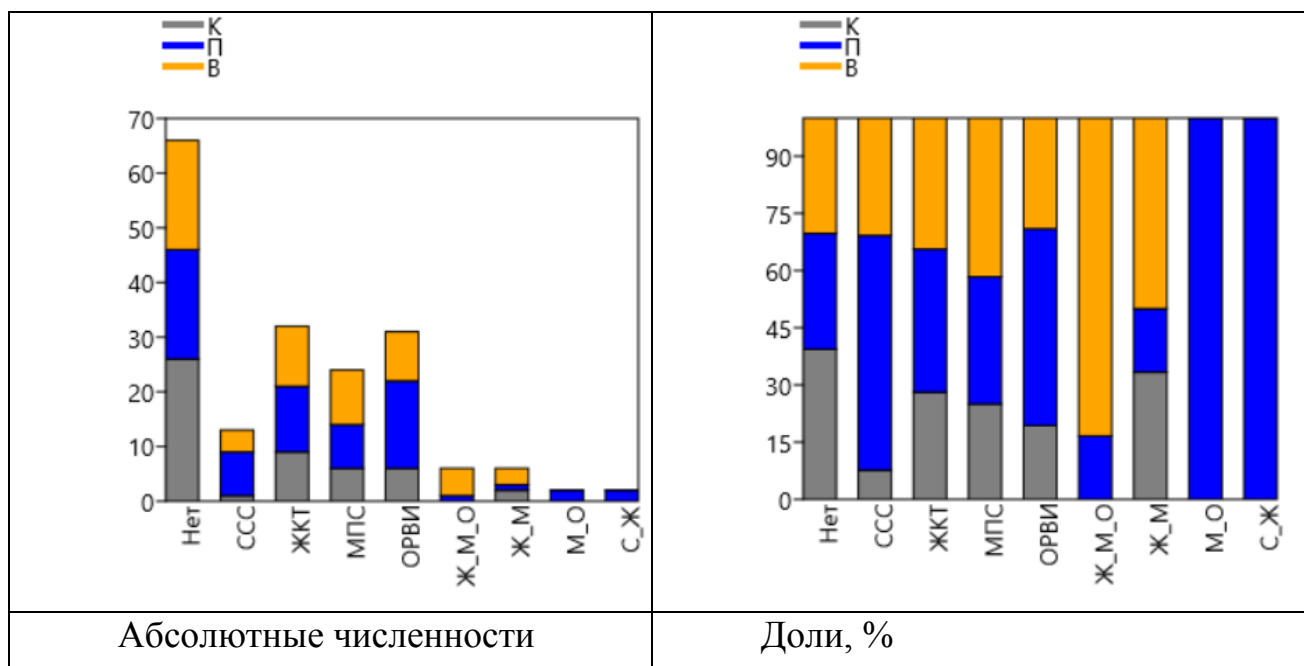


Рисунок 12 – Диаграмма сопутствующей экстрагенитальной патологии в исследуемых группах

Таким образом, у пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием в сравнении с 2 другими группами преобладали сердечно-сосудистые заболевания и пациентки данной группы чаще страдали острыми респираторными заболеваниями.

В группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием преобладали пациентки у которых имелись заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой системы (МПС), и часто встречающиеся острые респираторные заболевания (ОРЗ) в большей степени – 8% (95%-й ДИ от 2 до 22), что можно объяснить более старшими возрастными группами больных.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Оценка распределения пациенток по группам с доброкачественной дисплазией молочной железы при эндометриоз-ассоциированном бесплодии

Среди пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием ДДМЖ выявлена в 85% (95%-й ДИ от 76 до 92%) случаев. В группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием установленный диагноз ДДМЖ встречался у 83% (95%-й ДИ от 73 до 91%) пациенток. В контрольной группе пациентки с ДДМЖ составили 52% (95%-й ДИ от 38 до 65%) случаев ( $p=5,1 \cdot 10^{-5}$ ). В структуре доброкачественных дисплазий молочной железы пациентки распределились следующим образом (таблица 8, рисунок 13).

Таблица 8 – Распределение пациенток с ДДМЖ согласно Международной классификации болезней – 10 (МКБ-10)

Группа		МКБ-10					Все-го
		Диффузная кистозная мастопатия (N60.1)	Фиброаденоз молочной железы (N60.2)	Другие доброкачественные дисплазии МЖ (N60.8)	Фибросклероз МЖ (N60.3)	Без патологии МЖ (Z00.8)	
Контроль	<i>n</i>	10	3	5	8	24*	50
	<i>f, %</i>	9 20 <sub>37</sub>	1 5 <sub>20</sub>	3 10 <sub>25</sub>	6 16 <sub>33</sub>	30 48* <sub>67</sub>	100
	<i>p</i>	1,00	0,98	1,00	0,54	$5,8 \cdot 10^{-5}$	—
Первичное ЭБП	<i>n</i>	18	5	7	30*	10	70
	<i>f, %</i>	14 28 <sub>41</sub>	2 7 <sub>18</sub>	3 10 <sub>22</sub>	28 43* <sub>59</sub>	6 14 <sub>28</sub>	100
	<i>p</i>	1,00	0,99	0,96	0,0003	0,19	—
Вторичное ЭБП	<i>n</i>	17	11	14	10	10	62
	<i>f, %</i>	15 27 <sub>44</sub>	8 18 <sub>33</sub>	11 23 <sub>38</sub>	7 16 <sub>30</sub>	7 16 <sub>30</sub>	100
	<i>p</i>	1,00	0,27	0,28	0,31	0,65	—

Статистическая однородность	$p$	0,56	0,00022*
		$3 \cdot 10^{-5*}$	
Достигнутая мощность	$1 - \beta$	0,89 <b>0,999</b> 1,000	
Объем выборки при $\alpha = 0,05$ и $(1 - \beta) = 0,95$	$N^*$	64 <b>108</b> 223	

Примечание: \* – статистически значимые результаты.

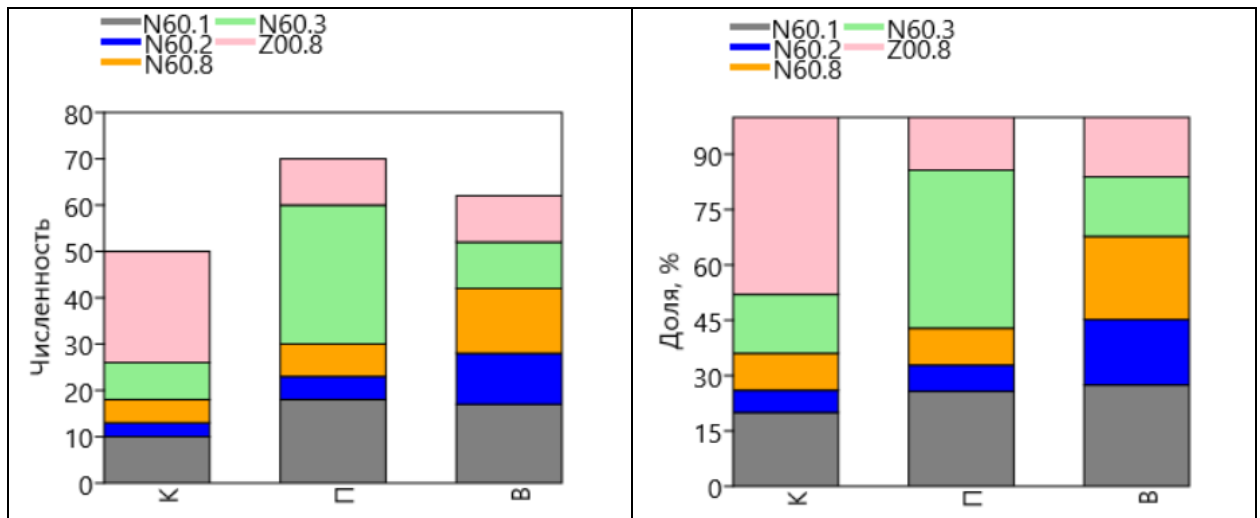


Рисунок 13 – Диаграмма распределения пациенток с доброкачественными дисплазиями молочной железы при эндометриоз-ассоциированном бесплодии

В группе больных с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием частота доброкачественной дисплазии молочной железы статистически значимо чаще встречается в отличии от группы контроля ( $p=3 \cdot 10^{-5}$ ). Доля пациенток с фибросклерозом молочной железы (N60.3) преобладала в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и составила 30 пациенток 43% (95%-й ДИ от 28 до 59%). Распределения по классам МКБ-10 заболеваний молочной железы соответствующие фиброзно-кистозной дисплазии (N60.1), фибroadеноз молочной железы (N60.2) и другие дисплазии молочной железы (N60.8) статистически не различались в группах исследуемых при первичном эндометриоз-ассоциированном и вторичном эндометриоз-ассоциированном бесплодии ( $p=3 \cdot 10^{-5}$ ).

Фиброзно-кистозная мастопатия в группе, как с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием, так и при вторичном описана на втором месте. Фиброаденоз молочной железы преобладал в группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием в сравнении с первичным 18% (95%-й ДИ от 8 до 33%), также в группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием другие формы доброкачественной дисплазии встречались чаще в сравнении с первой группой и группой контроля ( $p=3 \cdot 10^{-5}$ ).

Согласно представленным данным пациентки без патологии молочной железы (Z00.8) чаще встречаются в контрольной группе, чем в двух группах с первичным и вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием (таблица 9). Разность долей составила  $PD = 0,26$  (с 95%-м ДИ от 0,13 до 0,55). Доля пациенток с фибросклерозом молочной железы в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием по сравнению с двумя другими группами выше в 2,6 раза ( $RR = 2,6$  с 95%-м ДИ от 1,6 до 4,4). Достигнутая мощность статистического сравнения очень высокая:  $(1 - \beta) = 0,98$  (с 95%-м ДИ от 0,81 до 1,00).

Таблица 9 – Совместное распределение пациенток согласно Международной классификации болезней – 10 (МКБ-10)

Группа	Символ	МКБ		Всего
		N60.3 – Фиброскле- роз МЖ	Остальные	
Первичное БП	$n$	30	40	70
	$f, \%$	32 43 55	45 57 68	100%
Остальные (контроль и вторичное БП)	$n$	18	94	112
	$f, \%$	10 16 24	76 84 90	100%
Всего	$n$	48	134	182
	$f, \%$	0,21 0,27 0,33	0,67 0,73 0,79	100%
Однородность	$p$	<b>0,00011</b>		
Разность долей	$PD = f_1 - f_2, \%$	13 26 40		
Отношение долей	$RR = f_1/f_2$	1,6 2,6 4,4		
Отношение шансов за-против	$OR = \frac{f_1/(1-f_1)}{f_2/(1-f_2)}$	2,0 3,8 7,7		
Достигнутая мощность	$1 - \beta$	0,81 0,98 0,999		
Объем выборки при $\alpha = 0,05$ и $(1 - \beta) = 0,95$	$N^*$	90 145 295		



При распределении по группам и по классам МБК-10, таблица 2x2.

Различие статистически высоко значимо ( $p = 1,1 \cdot 10^{-5}$ ). Здоровые пациентки (Z00.8) статистически высоко значимо чаще встречаются в контрольной группе, чем в двух группах с первичным и вторичным бесплодием (таблица 10). Разность долей составила  $PD = 0,32$  (с 95%-м ДИ от 0,18 до 0,48). Доля (относительная частота) здоровых пациенток в контрольной группе по сравнению с двумя типами бесплодия выше в 3,1 раза ( $RR = 3,1$  с 95%-м ДИ от 1,9 до 5,1). Достигнутая мощность статистического сравнения очень высокая:  $(1 - \beta) = 0,98$  (с 95%-м ДИ от 0,81 до 1,00). Соответственно, при последующем подтверждении статистической значимости данного результата для достижения мощности 0,95 на уровне значимости  $\alpha = 0,05$  потребуется объем выборки, примерно в полтора раза меньший использованного:  $N^* = 113$  (в пределах 95%-го ДИ от 65 до 226). Полученная значимая вероятностно-статистическая (корреляционная) связь подтверждается довольно высокими значениями коэффициента Пирсона ( $\phi = 0,34$  с 95%-м ДИ от 0,24 до 0,45) и отношения шансов. Шансы за-против «здоровья» у пациенток контрольной группы в 5,2 раза выше шансов за-против «здоровья» у пациенток двух других групп с первичным и вторичным бесплодием ( $OR = 5,2$  с 95%-м ДИ от 2,5 до 10,5).

Таблица 10 – Совместное распределение пациенток согласно Международной классификации болезней – 10 (МБК– 10)

Группа	Символ	МБК		Всего
		Z00.8 – здоровые	Больные (N60)	
Контроль	$n$	24	26	50
	$f$	0,32 0,48 0,62	0,38 0,52 0,68	1,00
Первичное и вторичное БП	$n$	20	112	132
	$f$	0,10 0,16 0,22	0,78 0,84 0,90	1,00
Всего		44	138	182
Однородность	$p$	$1,1 \cdot 10^{-5}$		
Разность долей	$PD = f_1 - f_2$	0,18 0,32 0,48		
Отношение долей	$RR = f_1/f_2$	1,9 3,1 5,1		
Отношение шансов за-против	$OR = \frac{f_1/(1-f_1)}{f_2/(1-f_2)}$	2,5 5,2 10,5		

Коэффициент Пирсона	$\varphi$	0,24 <b>0,34</b> 0,45	
Достигнутая мощность	$1 - \beta$	0,90 <b>0,995</b> 1,000	
Объем выборки при $\alpha = 0,05$ и $(1 - \beta) = 0,95$		65 <b>113</b> 226	

Примечания:  $n$  – число наблюдений (численности);

$f$  – доли (относительные частоты) с 95%-ми ДИ (доверительными интервалами);

$p$  – значения  $p$ ;

$\varphi$  – коэффициент сопряженности Пирсона;

$(1 - \beta)$  – мощность проведенного статистического сравнения;

$N^*$  – планируемый объем выборки для последующего проверочного исследования с заранее заданными значениями уровня значимости  $\alpha$  и мощности  $(1 - \beta)$ .

Границы 95%-х ДИ для долей указаны в виде подстрочных индексов слева и справа от оценок долей. Жирным шрифтом выделены статистически значимые значения.

Только в двух вариантах – у женщин группы контроля, не имеющих патологию молочной железы и пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием, частоты отличаются статистически значимо от ожидаемых при взаимной пропорциональности (однородности, независимости) распределений числа пациенток по группам и МКБ. Таким образом, первичное эндометриоз-ассоциированное бесплодие можно назвать фактором риска развития заболеваний молочной железы, который в 2,6 раза повышает риск фибросклероза молочной железы ( $p = 0,00011$ ) в популяционной (контрольной) группе.

### 3.2 Результаты ультразвукового метода исследования

Всем пациенткам исследуемых групп и контрольной группы проведено ультразвуковое исследование. Согласно поставленным задачам при выполнении исследования оценивался спектр показателей, такие как толщина ФГЗ, эхогенность тканей формирующих молочную железу, преобладание структур

молочной железы, соответствующие данные вносились в протокол исследования. Результаты толщины фиброгладулярной зоны оценивались согласно представленным таблицам, разработанным Солнцевой И.А. (2002 г.) и Коганом И.Ю. (2007 г.).

На первом этапе проведена проверка согласия данных с нормальным распределением с сопоставлением право-левосторонней симметрией, которая наглядно представлена на рисунке 14.

Согласно представленным данным, в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием толщина ФГЗ справа представлена 14мм (95%-й ДИ от 14 до 16 мм) и слева 14мм (95%-й ДИ от 14 до 16 мм) с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием справа 14мм (95%-й ДИ от 14 до 16 мм) и слева 14мм (95%-й ДИ от 13 до 17 мм) (рисунок 14). В группе контроля 13мм (95%-й ДИ от 12 до 14 мм) и слева 13мм (95%-й ДИ от 12 до 14 мм).

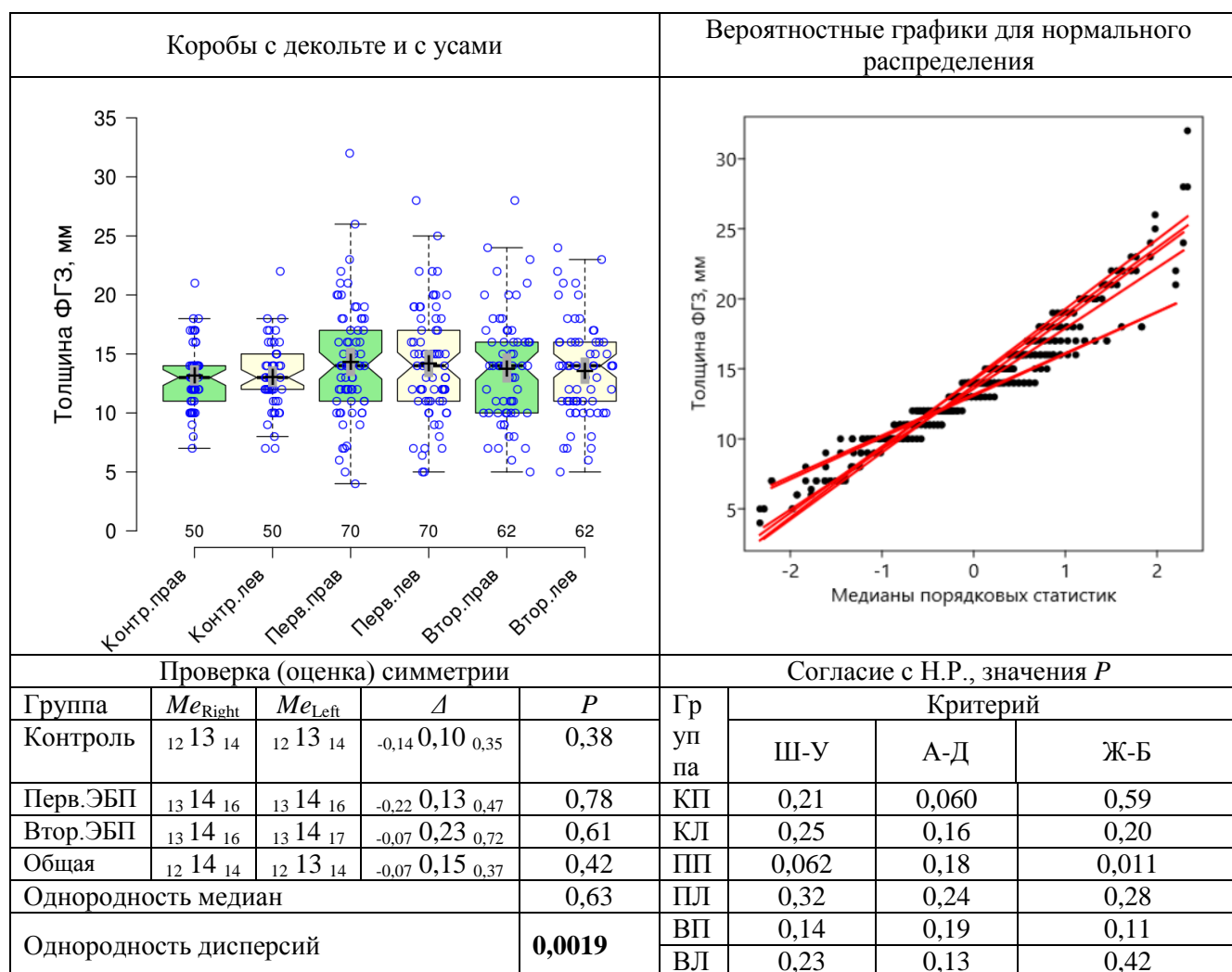


Рисунок 14 – Право-левосторонняя симметрия фиброгладулярной зоны

Статистически значимо группы с первичным – эндометриоз ассоциированным бесплодием и вторичным эндометриоз ассоциированным бесплодием не отличались (рисунок 15, 16, таблица 11).

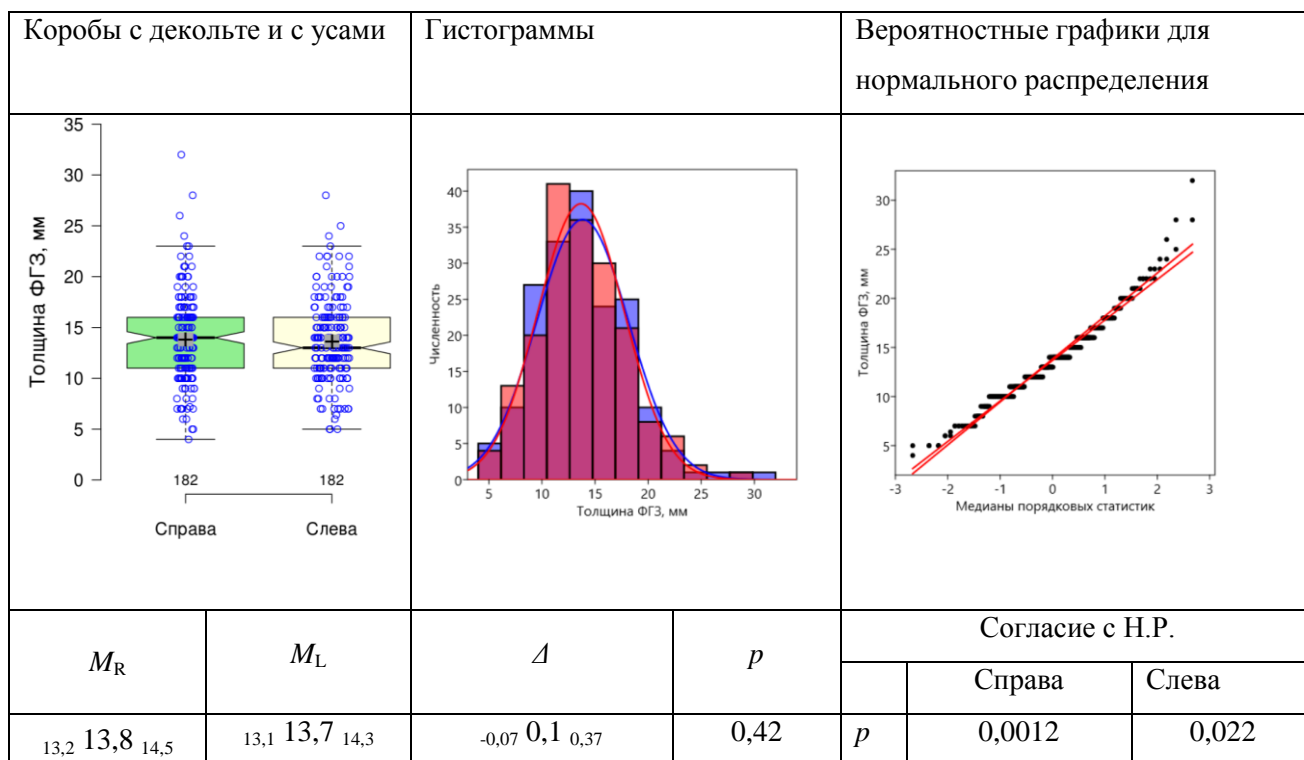


Рисунок 15 – Нормальное распределение толщины фиброгладулярной зоны у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

Примечания:  $M$  – среднее значение;  $R$  – правая сторона;  $L$  – левая сторона;  $\Delta$  – средняя разность;  $p$  – значение  $P$ .

Следуя описательным единицам толщины ФГЗ, у пациенток 2 основных и контрольной группы статистически различий в объеме ФГЗ не выявлено, так нижняя граница определена на уровне 6,1 (95%-й ДИ от 5,0 до 7,0), верхняя 23 (95-й ДИ от 22 до 26).

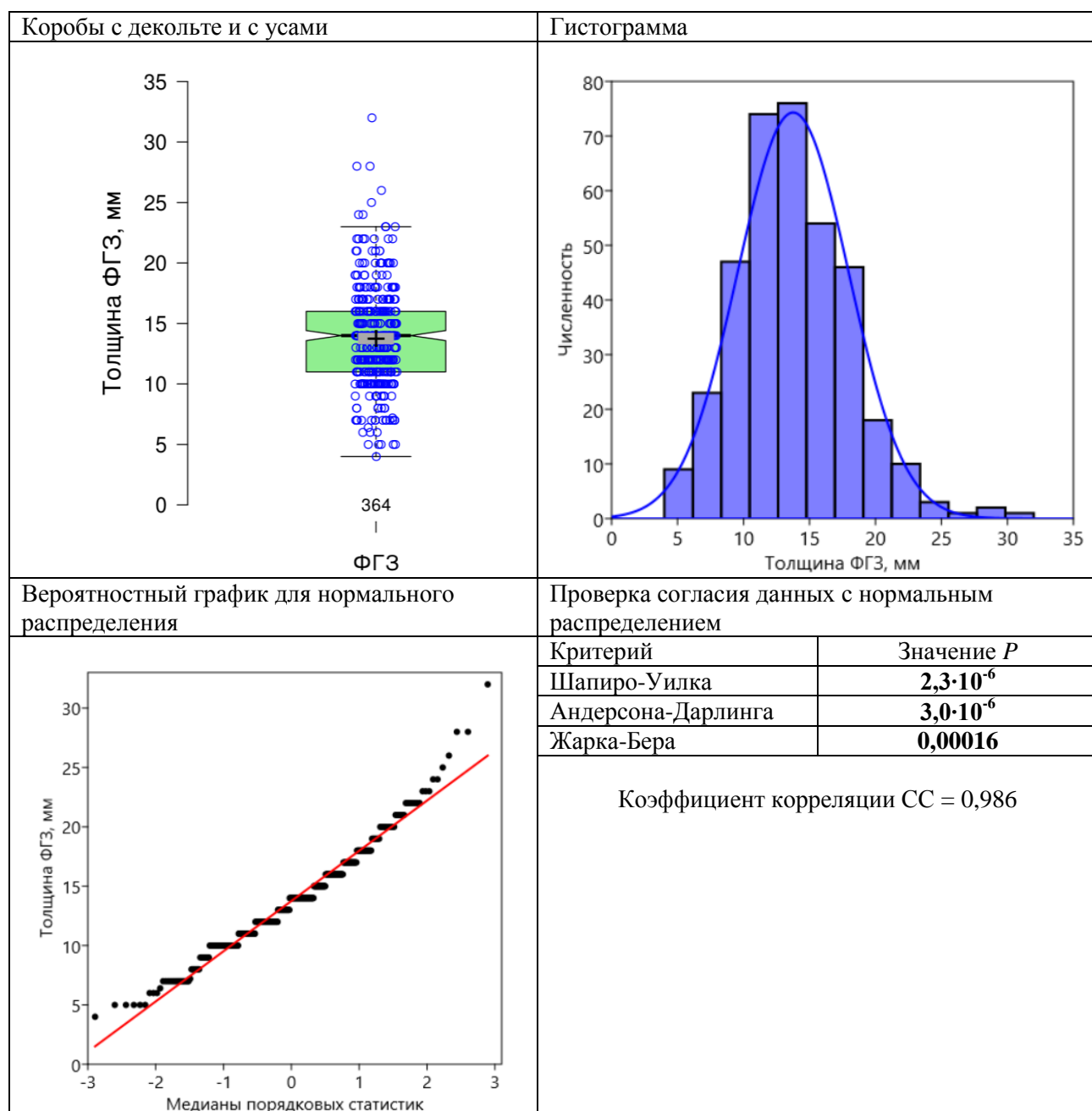


Рисунок 16 – Оценка референсных интервалов для толщины фиброгладулярной зоны у здоровых женщин в возрастной группе от 23 до 40 лет

Таблица 11 – Оценка референсных интервалов ФГЗ группы сравнения

		Преобразование данных				
		Нет		Бокса-Кокса		
	Метод	Стандарт-ный	Робастный	Стандарт-ный	Робастный	Непараме-трический
Границы РИ с 90%-ми ДИ	Нижняя	4,9 5,5 6,1	4,4 5,2 5,8	6,2 6,6 7,1	6,2 6,5 7,0	5,0 6,1 7,0
	Верхняя	21 22 23	21 22 23	22 23 24	22 23 24	22 23 26

Примечания: РИ – референсный интервал, ДИ – доверительный интервал.

Следуя описательным единицам толщины ФГЗ, у пациенток группы сравнения определена нижняя граница на уровне 6,1 (95%-й ДИ от 5,0 до 7,0), верхняя 23 (95-й ДИ от 22 до 26) (рисунок 17).

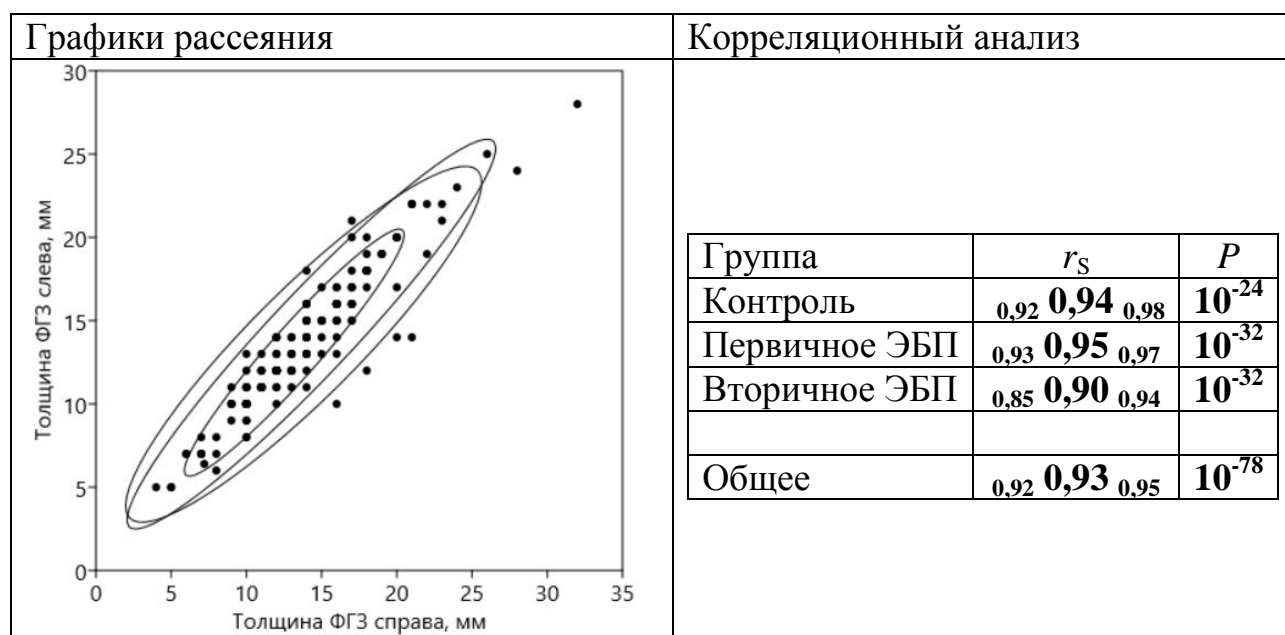


Рисунок 17 – Корреляция между толщиной фиброгладулярной зоны справа и слева в трех группах

Эллипсы различных оттенков синего цвета суть положительная корреляция, эллипсы различных оттенков красного цвета суть отрицательная корреляции. Интенсивность окраски и вытянутость (узость) эллипсов отражает степень корреляции как между право-левосторонней молочной железой, так и в группах исследуемых групп пациенток (рисунок 18).

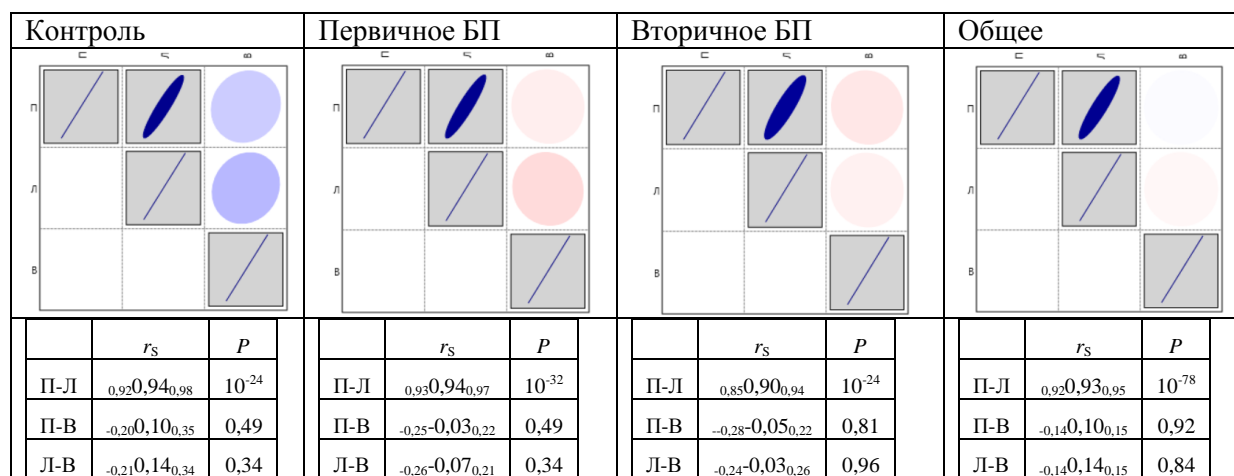


Рисунок 18 – Корреляция между возрастом и толщиной фиброгладулярной зоны  
Примечания: П – правая сторона, Л – левая сторона, В – возраст.

Корреляция между возрастом и толщиной ФГ – слоя практически отсутствует, как внутри каждой из групп, так и в объединенной группе. Очень высокая и статистически высоко значимая корреляция наблюдается между толщиной ФГ – слоя справа и слева.

Эхогенность фиброгладулярной зоны у пациенток описана в таблице 12.

Таблица 12 – Эхогенность фиброгладулярной зоны

Группа	Сим-вол	Эхогенность			Всего	Однородность, <i>p</i>	
		Понижена	Соответствует возрасту	Повышена			
Контроль	<i>n</i>	11	39	0	50	0,16	<b>6,1·10<sup>-6</sup></b>
	<i>f, %</i>	<sub>10</sub> 22 <sub>38</sub>	<sub>62</sub> 78 <sub>90</sub>	<sub>0</sub> 0 <sub>8</sub>	100		
	<i>p</i>	<b>7,4·10<sup>-5</sup></b>	0,84	0,098			
Первичное ЭБП	<i>n</i>	1	57	12	70		
	<i>f, %</i>	<sub>0</sub> 1 <sub>9</sub>	<sub>69</sub> 82 <sub>91</sub>	<sub>9</sub> 17 <sub>30</sub>	100		
	<i>p</i>	0,093	1,00	<b>0,0063</b>			
Вторичное ЭБП	<i>n</i>	2	56	4	62		
	<i>f, %</i>	<sub>0</sub> 3 <sub>12</sub>	<sub>78</sub> 90 <sub>97</sub>	<sub>2</sub> 7 <sub>18</sub>	100		
	<i>p</i>	0,50	0,47	0,99			
Всего	<i>n</i>	14	152	16	182		
	<i>f, %</i>	<sub>4</sub> 8 <sub>14</sub>	<sub>76</sub> 83 <sub>89</sub>	<sub>4</sub> 9 <sub>15</sub>	100		
Достигнутая мощность	1 - $\beta$	0,90 0,996 1,00					
Объем выборки при $\alpha = 0,05$ и $(1 - \beta) = 0,95$		72 117 21					

Представленные совместные распределения статистически высоко значимо неоднородны ( $p = 6,1 \cdot 10^{-6}$ ). Однако наблюдаемая неоднородность обусловлена только одним вариантом – гиперэхогенность в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием повышена у 17% (95%-й ДИ от 9 до 30%) пациенток в сравнении с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и группой контроля, частота которого отличается статистически значимо

от ожидаемой при взаимной пропорциональности (однородности, независимости) распределений числа пациенток по группам и экзогенности. В то же время распределения по группам с бесплодием статистически не различаются (однородны) т.е. в этих группах нет зависимости между принадлежностью к группе и к классу экзогенности ФГЗ (рисунок 19).

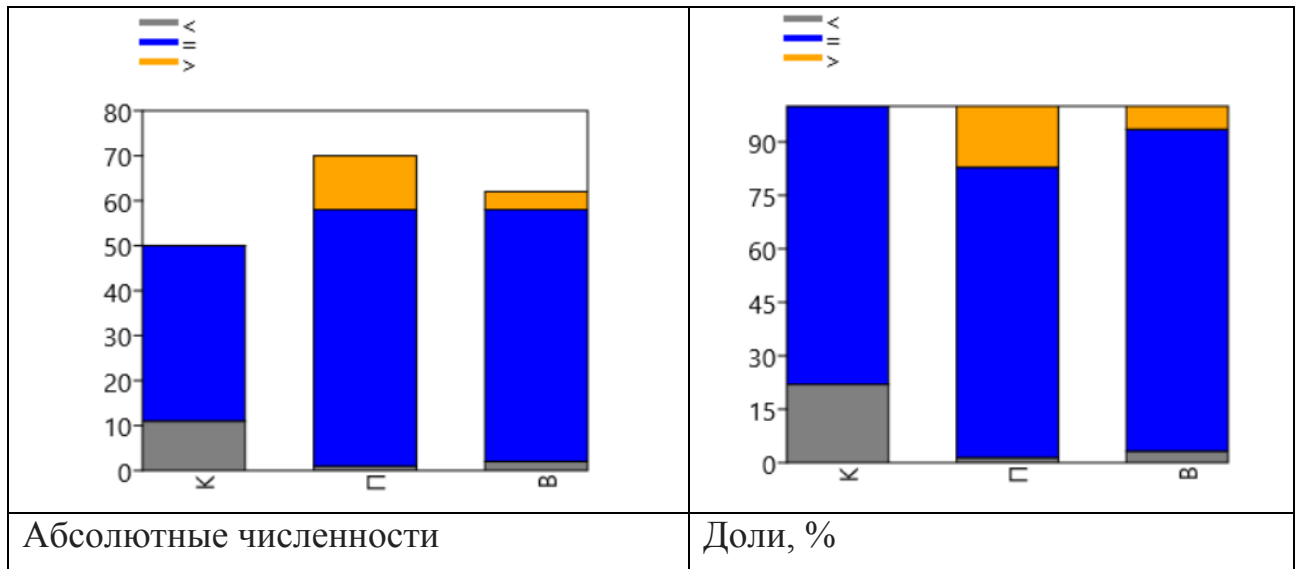


Рисунок 19 – Диаграмма распределения экзогенности ткани молочной железы

Примечания: К – контроль; П – первичное ЭБП; В – вторичное ЭБП; экзогенность: “<” - пониженная; “=” – соответствующая возрасту; “>” – повышенная.

Таким образом, при обследовании пациенток с первичным и вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием было определено, что изменения могут преобладать в одной из молочных желез, в данном исследовании изменения преобладали в ткани правой молочной железы ( $p < 0,05$ ), однако корреляции между возрастом и толщиной ФГ-слоя практически отсутствовала, как внутри каждой из групп, так и в объединенной группе. Очень высокая и статистически высоко значимая корреляция наблюдалась между толщиной ФГ-слоя справа и слева, наблюдаемая неоднородность обусловлена только одним вариантом – повышением экзогенности в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием 17% (95%-й ДИ от 9 до 30%) ( $p = 6,1 \cdot 10^{-6}$ ).



В результате проведенного исследования выявлена гиперэхогенность ткани молочной железы в большинстве случаев в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и представлена на рисунке 20 в сравнении с нормальной эхограммой здоровой женщины рисунок 21. В то же время распределения по группам с бесплодием статистически не различались, т.е. в этих группах нет зависимости между принадлежностью к группе и к классу эхогенности ( $p = 0,16$ ).

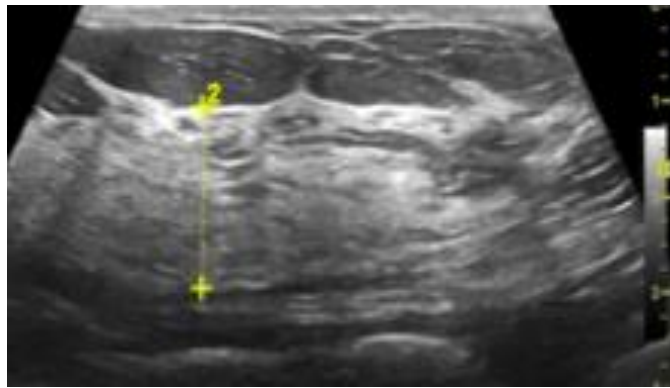


Рисунок 20 – Эхограмма пациентки с доброкачественной дисплазией молочной железы с преобладанием фиброзного компонента



Рисунок 21 – Эхограмма нормальной ткани молочной железы. Пациентка 32 года. Толщина фиброгладулярной зоны 12 мм

Статистически значимо группы с первичным – эндометриоз ассоциированным бесплодием и вторичным эндометриоз ассоциированным бесплодием не отличались по толщине ФГЗ. Тем не менее, в группе

с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием пациентки с неравномерным соотношением ткани молочной железы и повышением эхогенности ткани молочной железы имели большую долю ( $p = 6,1 \cdot 10^{-6}$ ).

### 3.3 Результаты соноэластографии, коэффициент деформации

Пациенткам при подозрении или обнаружении очагового образования выполнялась соноэластография, для выявления доброкачественности или злокачественности образования. Тип эластограмм описан трехцветный, коэффициент соноэластографии составил  $Me\ 2,0$  (95%-й ДИ от 1,5 до 2,2) при, таким образом все проведенные исследования подтвердили доброкачественный характер очаговых образований (рисунок 22).

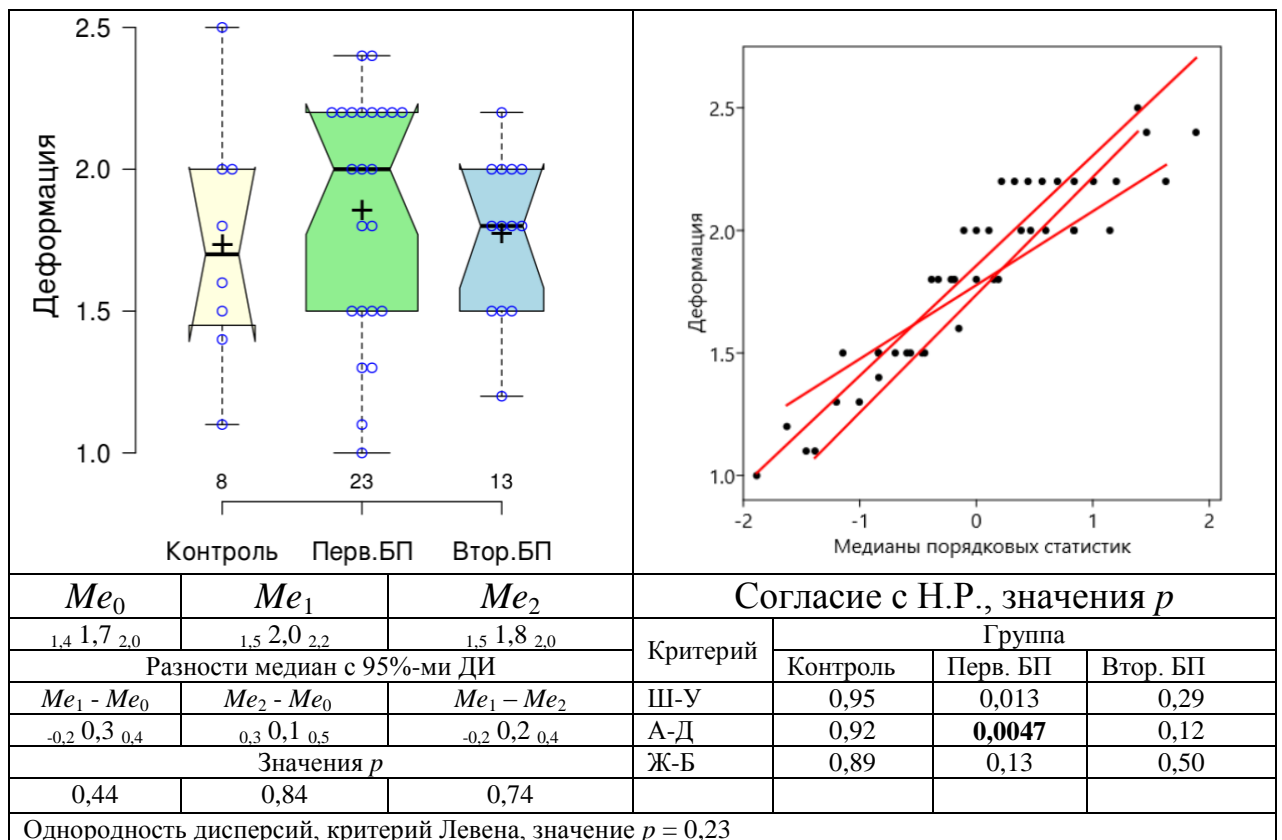


Рисунок 22 – График распределения коэффициента деформации при соноэластографии очаговых новообразований молочной железы

На рисунке 23 представлена соноэластограмма пациентки с двусторонними фиброаденомами в молочной железе.

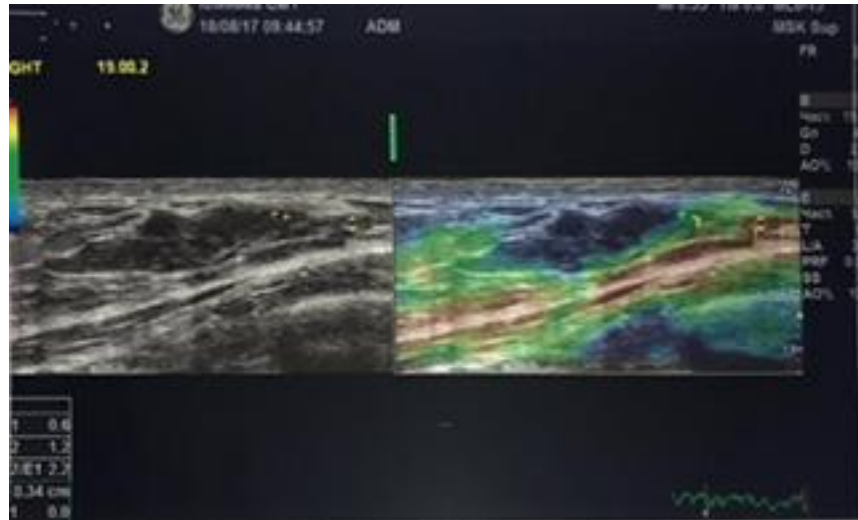


Рисунок 23 – Фиброаденома правой молочной железы 19.00.2 (BIRADS III)

В правой молочной железе 19.00.2 30 мм от соска, в месте пальпируемого уплотнения - овальное гипоэхогенное образование с четкими крупнодольчатыми контурами, размерами 29\*7\*17 мм. При ЦДК – со слабой интранодулярной васкуляризацией. При эластографии – 3 тип эластичности. Коэффициент деформации – 2,2 (фиброаденома).

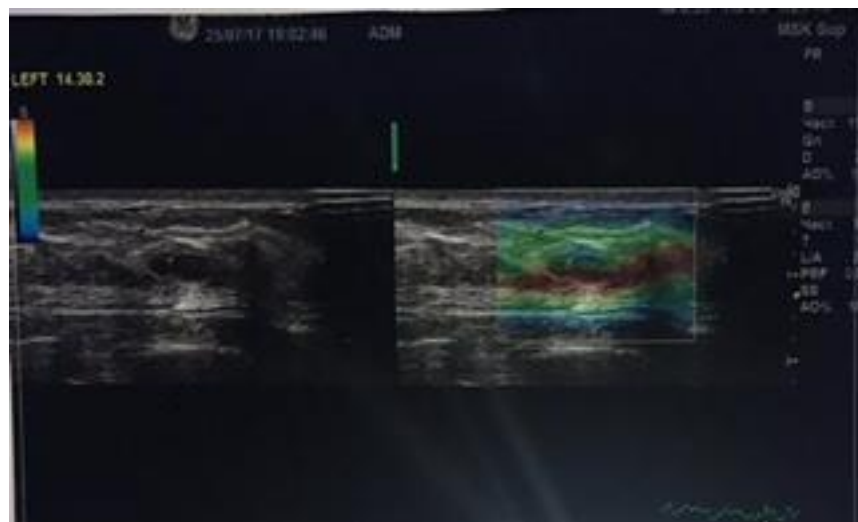


Рисунок 24 – Фиброаденома левой молочной железы 12.00.2 и 14.30.2 (BIRADS III)

В левой молочной железе 12.00.2 от соска – овальное изоэхогенное образование с четкими контурами размерами 7\*4\*8 мм. При ЦДК – аваскулярное

(рисунок 24). При эластографии – 3 тип эластичности. Коэффициент деформации – 1,5 (фиброаденома). 14.30.2 в месте пальпируемого уплотнения, 34 мм от соска – овальное изоэхогенное образование с четкими контурами размерами 16\*8\*13 мм. При ЦДК – с умеренным смешанным кровотоком. При эластографии 3 тип эластичности. Коэффициент деформации – 2,3 (фиброаденома).

На рисунке 25 представлена сложная киста гипоехогенное образование с трехцветным типом эластограммы.

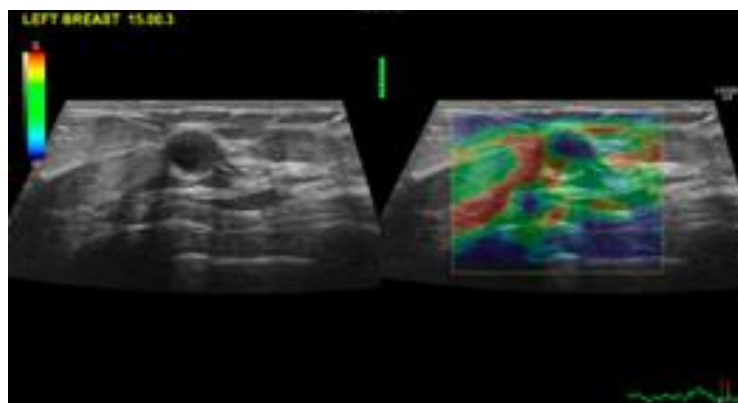


Рисунок 25 – Соноэластограмма гипоехогенного образования молочной железы. Трехцветный тип эластограммы. Сложная киста

Таким образом, коэффициент деформации соноэластографии у пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием составил Me 2,0 (95%-й ДИ от 1,5 до 2,2) ( $p = 0,0047$ ), все проведенные исследования подтвердили доброкачественный характер очаговых новообразований.

Ультразвуковая эластография является дополнительным методом визуализации, который может использоваться в качестве дополнения к основному методу ультразвуковой диагностики.

В исследовании в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием выявлен единичный случай BI-RADS IVa. Чувствительность основных методов диагностики очаговых новообразований молочной железы в группе BI-RADS 4 требует повышения. Для этого необходима обязательная оценка лучевым диагностом корреляции результатов всех методов диагностики, с последующим обсуждением данных с онкологом и определения тактики ведения пациентки.

### 3.4 Результаты распределения всех обследуемых групп пациенток согласно классификации BI-RADS

BI-RADS классификация является результатом совместной работы ведущих специалистов научных центров США. Применение в рутинной практике классификации BI-RADS способствует тому, что результаты лучевого обследования каждой женщины доводятся до сведения лечащего врача в чёткой форме с окончательной оценкой выявленных изменений в баллах. Эта система указывает конкретный план дальнейших медицинских действий, направленных на установление диагноза и адекватную помощь пациентке. Главная ценность системы BI-RADS для практической медицины состоит в том, что она позволяет определить преимущество врачей разных специальностей и тактику ведения пациенток (таблица 13).

Таблица 13 – Распределение всех обследуемых согласно классификации BI-RADS

Группа		BI-RADS				Всего	Статистическая однородность, $p$
		I	II	III	IV		
Контроль	$n$	30	20	0	0	50	
	$f, \%$	41 <b>60</b> 76	24 <b>40</b> 59	0 0 9	0 0 09	1,00	
	$p$	<b><math>7 \cdot 10^{-9}</math></b>	<b><math>6,4 \cdot 10^{-6}</math></b>	0,36	0,98	—	
Первичное БП	$n$	9	54	6	1	70	0,43
	$f, \%$	5 <b>13</b> 26	63 77 82	3 9 20	0 1 10	100	
	$p$	<b><math>5,8 \cdot 10^{-4}</math></b>	0,34	0,25	0,94	—	
Вторичное БП	$n$	10	50	2	0	62	
	$f, \%$	7 16 31	66 81 91	0 3 13	0 0 8	100	
	$p$	0,14	0,058	1,00	0,91	—	
Всего	$n$	49	124	8	9		
	$f, \%$	18 26 34	56 65 74	2 4 9	2 5 10		

Статистическая однородность	$p$	0,35		
		$3,4 \cdot 10^{-8}$		
Достигнутая мощность	$1 - \beta$	0,96 1,00 1,00		
Объем выборки при $\alpha = 0,05$ и $(1 - \beta) = 0,95$	$N^*$	55 87 171		

Пациенток с первичным эндометриоз – ассоциированным бесплодием и ДДМЖ согласно классификации BI-RADS, превалировала группа женщины с BI-RADS II, доля которых составила 77% (95%-й ДИ от 63 до 82%), в этой же группе пациенток доля BI-RADS III составила 9% (95%-й ДИ от 3 до 20%), и описан единичный случай BI-RADS IV – 1% (95%-й ДИ от 0 до 10%). В группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием с BI-RADS II встречались также в большинстве случаев и составили 81% (95%-й ДИ от 66 до 91%), BI-RADS III – 3% (95%-й ДИ от 0 до 13%), а BI-RADS IV не описано. Таким образом, в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием преобладала группа с доброкачественной патологией молочной железы согласно классификации BI-RADS ( $p = 3,4 \cdot 10^{-8}$ ) (рисунок 26).

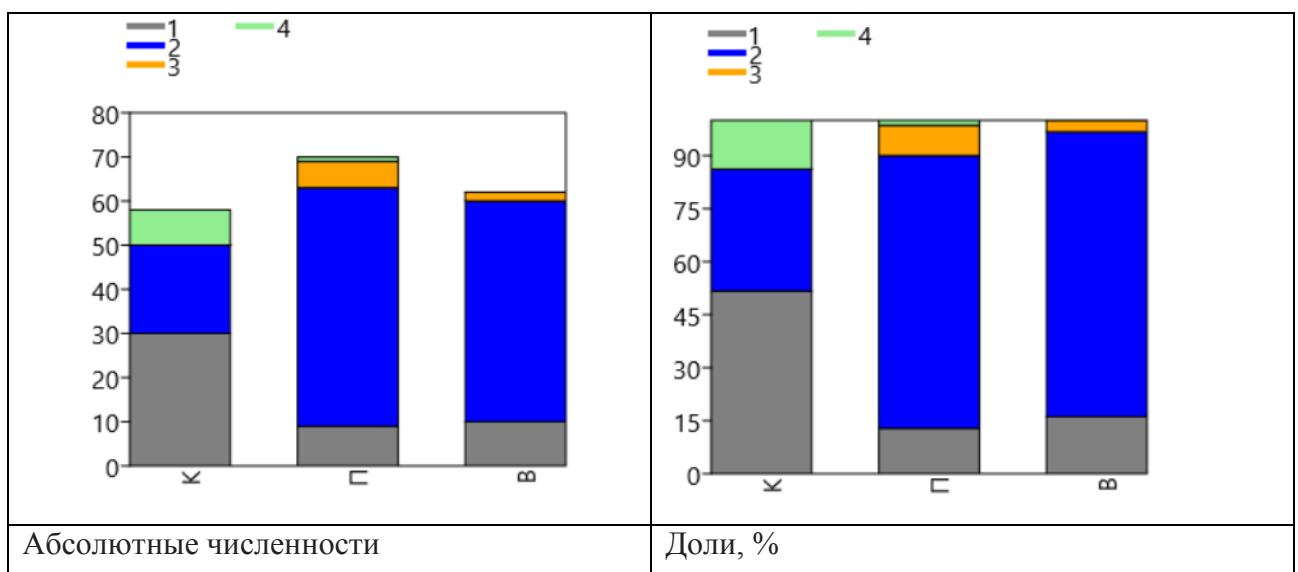


Рисунок 26 – Диаграмма распределения пациенток исследуемых групп с доброкачественной дисплазией молочной железы по категории BI-RADS

### 3.5 Оценка чувствительности и специфичности совместного использования ультразвукового исследования с соноэластографией

Количество пациенток с ДДМЖ при объединенном эндометриоз-ассоциированном бесплодии составляет 112 женщин, у пациенток не имеющих патологию молочной железы в данной группе обследованных – 20 женщин, а в контрольной группе 26 пациенток описано с ДДМЖ, и 24 – здоровы (таблица 14).

Таблица 14 – Совместное распределение пациенток по группам и по наличию или отсутствию патологии по МКБ

Группа		МКБ		Всего	<i>p</i>
		N60	Z00.8		
Контроль	<i>n</i>	26	24	50	
	<i>f, %</i>	38 <b>52</b> 65	35 <b>48</b> 62	100	
Первичное БП	<i>n</i>	60	10	70	0,81
	<i>f, %</i>	76 85 92	8 15 24	100	
Вторичное БП	<i>n</i>	52	10	62	
	<i>f, %</i>	73 83 91	9 17 27	100	
Всего	<i>n</i>	138	44	182	
	<i>f, %</i>	69 76 81	19 24 31	100	
<i>p</i>	<i>p</i>	<b>5,1·10<sup>-5</sup></b>			

Для оценки чувствительности и специфичности использованы графики зависимости и предсказательности позитивов (PPV) и контр-предсказательности негативов (со NPV=1-NPV) от распространённости Prev с границами доверительных зон для заданной доверительной вероятности. Построение доверительных зон для PPV и соNPV основаны на методе Кокса-Хинкли-Миеттинена-Нурминена для отношения двух долей. Рассчитана чувствительность Se и специфичность Sp с доверительными интервалами (ДИ) по методу Уилсона (рисунок 27).

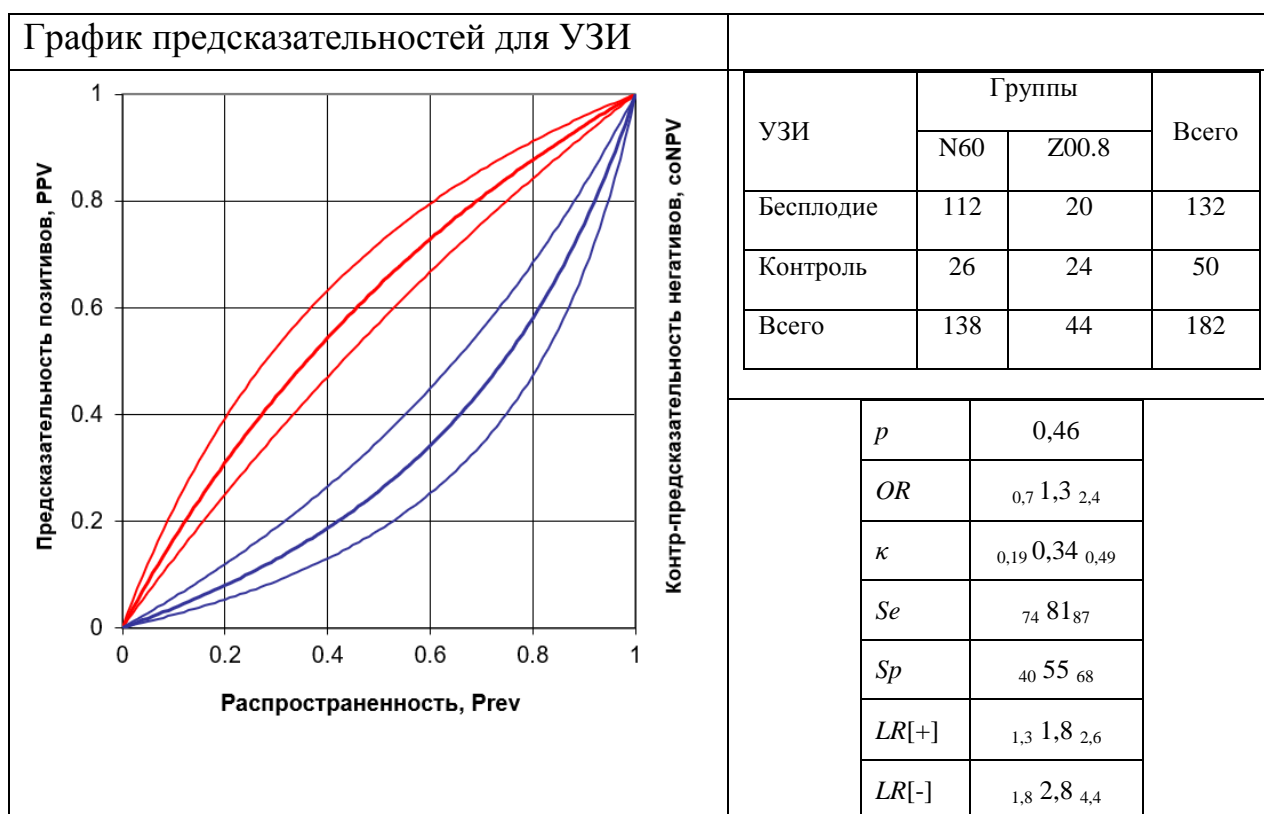


Рисунок 27 – Графики предсказательностей с данными чувствительности (*Se*) и специфичности (*Sp*)

Примечания: *OR* – отношение шансов за-против наличия заболевания к шансам за-против его отсутствия;

*κ* – коэффициент каппа Коуэна (показатель согласованности диагнозов);

*Se* – чувствительность положительных результатов УЗИ в отношении наличия заболевания;

*Sp* – специфичность отрицательных результатов УЗИ в отношении отсутствия заболевания;

*LR[+]* – отношение правдоподобий для положительных результатов УЗИ;

*LR[-]* – отношение правдоподобий для отрицательных результатов УЗИ.

Тонкие линии суть границы 95%-х доверительных зон для графиков предсказательностей.

Согласно представленному графику предсказательностей, чувствительность ультразвукового метода исследования молочной железы у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием составляет 81% (95%-й ДИ от 74 до 87%), а специфичность метода 55% (95%-й ДИ от 40 до 68%), при этом отношения правдоподобия у пациенток среди больных эндометриозом описанные на графике с 95%-ми доверительными зонами для графиков предсказательностей показали, что ультразвуковой метод диагностики как основной метод имеет



малые доли апостериорных шансов 1,8 (95%-й ДИ от 1,3 до 2,6) в пользу наличия болезни против ее отсутствия у пациенток, по сравнению с априорными шансами после получения у него положительного результата в сравнении с априорными шансами после получения у него отрицательного результата 2,8 (95%-й ДИ от 1,8 до 4,4).

Таким образом, ультразвуковой метод исследования, несмотря на его распространённое использование, как диагностический тест для выявления ДДМЖ у женщин обладает низкой предсказательной способностью (прогностичностью) и может служить лишь скрининговым дополнительным методом исследования для исключения или подтверждения болезни.

Чувствительность ультразвукового метода исследования совместно с соноэластографией составила 91% (95%-й ДИ от 85 до 94%), а специфичность 84% (95%-й ДИ от 71 до 92%) (рисунок 28).

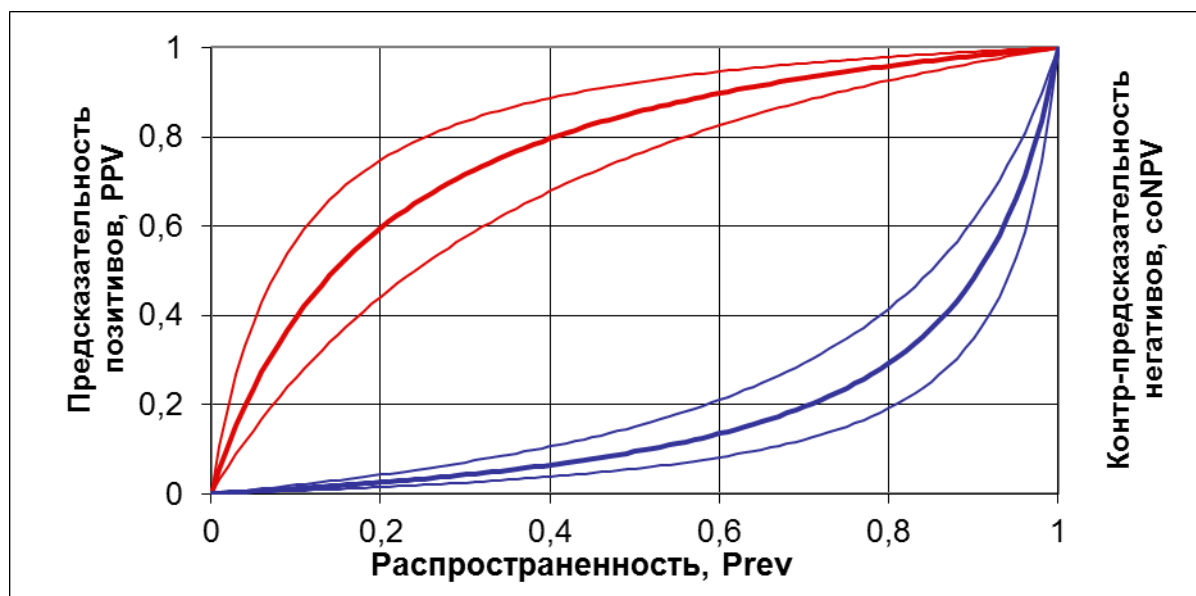


Рисунок 28 – Чувствительность и специфичность ультразвукового метода исследования с использованием соноэластографии

Таким образом использование ультразвукового метода исследования с соноэластографией повышает чувствительность до 91% (95%-й ДИ от 85 до 94%), а специфичность до 84% (95%-й ДИ от 71 до 92%).

### 3.6 Результаты стратификации риска рака молочной железы согласно модели Гейла у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и доброкачественной дисплазией молочной железы

Расчет риска развития рака молочной железы представлен на рисунке 29.

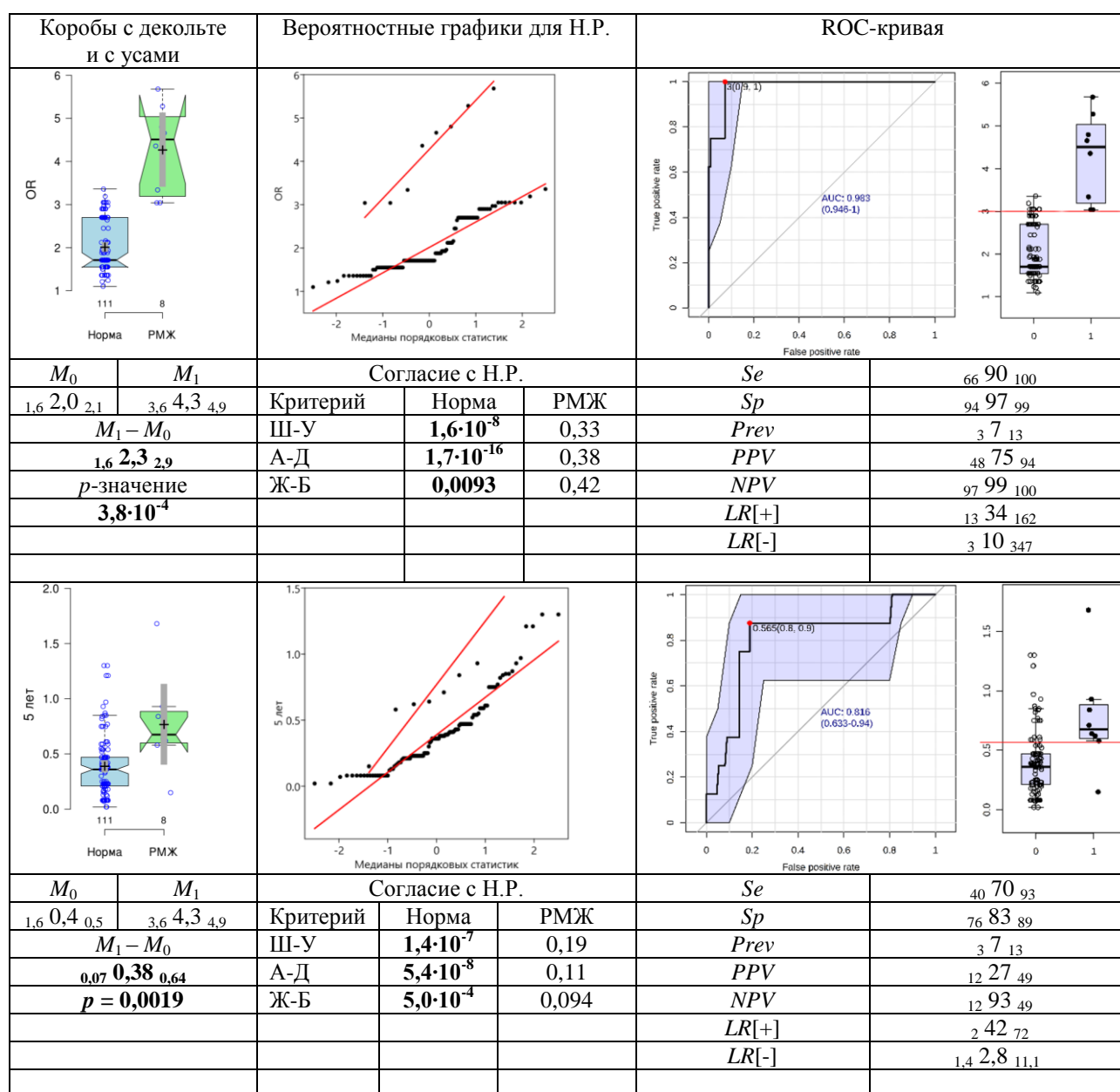


Рисунок 29 – Оценка риска рака молочной железы согласно модели Гейла в исследуемых группах пациенток

В результате расчета риска рака молочной железы с использованием модели Гейла у пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием ОР РМЖ составил 4,3 (95%-й ДИ от 3,6 до 4,9), в отличии от группы с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием ОР 2 (95%-й от 1,6 до 2,1), что соответствует риску развития РМЖ в популяции.

Чувствительность метода составила 70% (95%-й ДИ от 40 до 93%), специфичность 83% (95%-й ДИ от 76 до 89%) (рисунок 30).

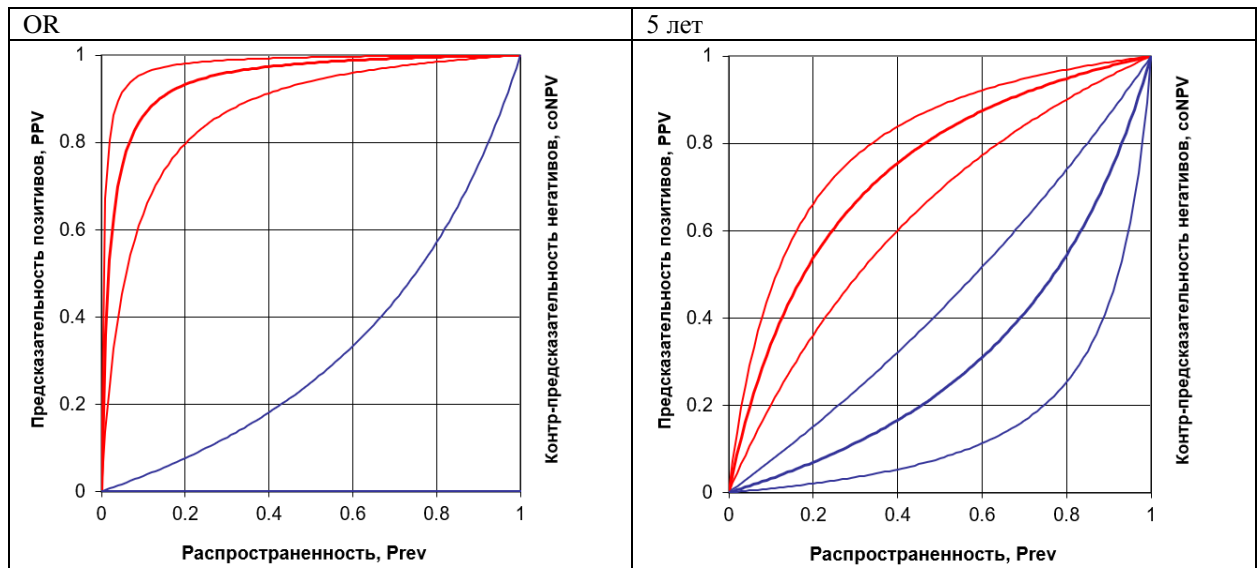


Рисунок 30 – График распределения чувствительности и специфичности использования модели Гейла с оценкой предсказательностей

При оценки зависимости развития рака молочной железы у пациенток в исследуемых группах было выявлено, что относительный риск развития зависит от совокупности факторов, так относительный риск возникновения РМЖ увеличивается в зависимости от повышения ИМТ 60% (95%-й ДИ от 40 до 80%), что не противоречит литературным данным, ожирение является фактором риска развития РМЖ, также с увеличением возраста пациентки происходит увеличение риска развития РМЖ 53% (95%-й ДИ от 34 до 71%), а при совокупности всех факторов риск развития увеличивается до 98% (95%-й ДИ от 95 до 100%) (рисунок 31).

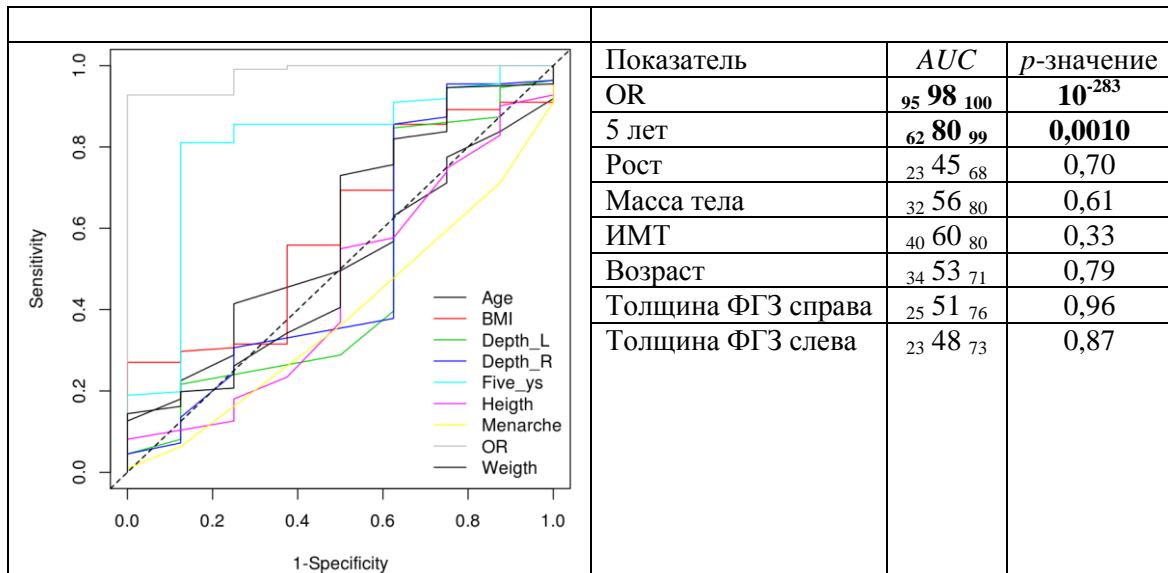


Рисунок 31 – ROC анализ оценки факторов риска развития рака молочной железы

### 3.7 Регрессионный анализ толщины фиброгладулярной зоны

#### в зависимости от возраста пациенток

Полученные в настоящей работе данные о толщине ФГЗ у пациенток в двух возрастных группах 23\_34 и 35\_40 удовлетворительно согласуются с данными, опубликованными в работах Солнцевой И.А. и Когана И.Ю., и дополняют их в отношении зависимости этого показателя от возраста (таблица 15).

В первом приближении эта зависимость удовлетворительно описывается квадратичным уравнением регрессии:

$$Y = -_{14}0,8_{16} + -_{0,13}0,79_{1,5}x -_{0,02}-0,013_{0,00}x^2$$

Таблица 15 – Данные о толщине ФГЗ у здоровых женщин различных возрастных групп

Возрастная подгруппа	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	Источник
16_18	9	10.01	1.71	Коган И.Ю., 2007
18_34	41	11.40	2.00	Солнцева И.А., 2002
19_35	26	10.98	2.35	Коган И.Ю., 2007
23_34L	103	13.91	3.28	Настоящая работа

23_34R	103	14.04	4.36	Настоящая работа
35_40L	79	13.38	4.26	Настоящая работа
35_40R	79	13.56	4.32	Настоящая работа
35_44	76	10.50	2.50	Солнцева И.А., 2002
36_45	12	9.30	1.56	Коган И.Ю., 2007
45_54	45	7.80	1.90	Солнцева И.А., 2002
46_50	8	7.90	1.41	Коган И.Ю., 2007
55_60	19	6.20	2.00	Солнцева И.А., 2002

Примечания: L – левая сторона, R – правая сторона.

Данные сопоставления данных работ более наглядно обозначены на регрессионном анализе зависимости толщины ФГЗ от возраста пациенток (рисунок 32).

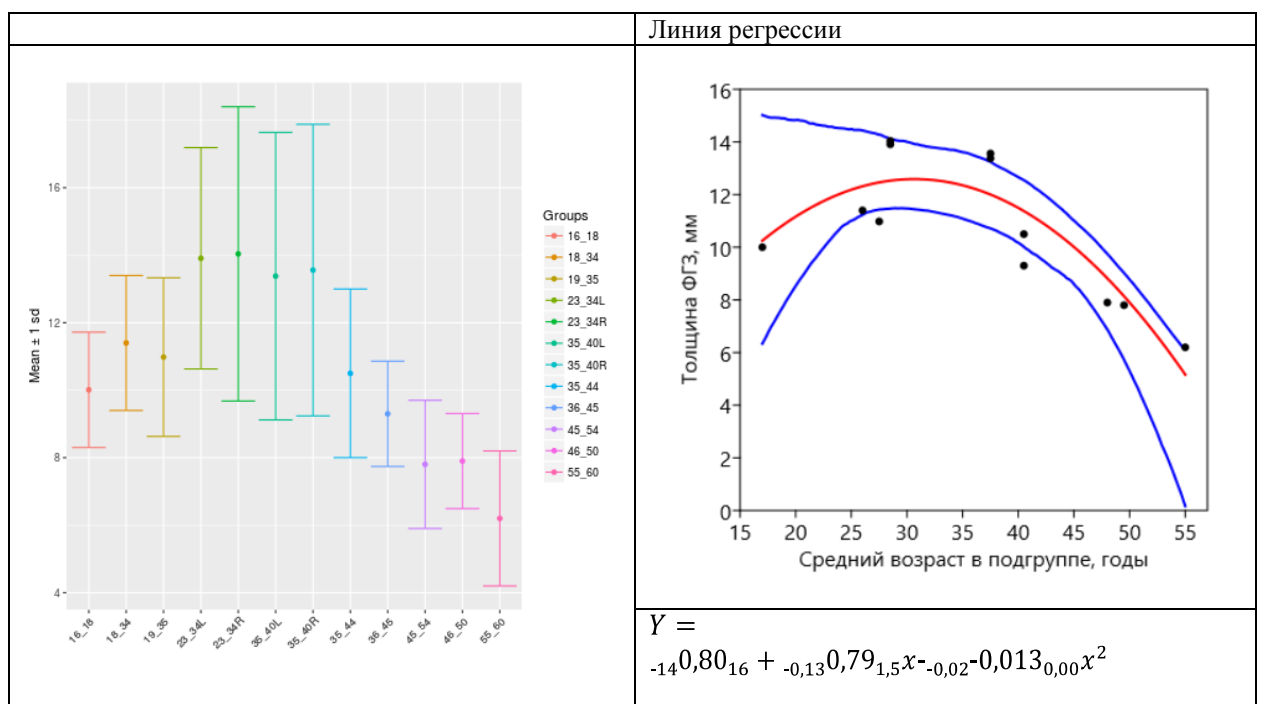


Рисунок 32 – Регрессионный анализ зависимости толщины фиброгладулярной зоны молочной железы от возраста пациенток

Примечания: синие линии суть границы 95%-й доверительной зоны для линии регрессии. Для анализа использованы: интерактивная веб-страница Analysis of Variance from Summary Data (<https://acetabulum.dk/anova.html>) и PAST. Русификацию первой из них осуществил Н.Н. Хромов-Борисов.

Таким образом, согласно описанным ранее исследованиям регрессия ФГЗ у пациенток с первичным и вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием происходит в соответствии с возрастом, особенно у пациенток в двух возрастных группах 23\_34 и 35\_40 лет.

ГЛАВА 4. СТРУКТУРА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНЕЙ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗ-  
АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

В результате проведенного анализа у пациенток группы первичного эндометриоз-ассоциированного бесплодия морфологически верифицирован фиброз ткани молочной железы в 55% (95%-й ДИ от 36 до 72%) случаев и представлен на рисунках 33 и 34 (таблица 16).

Таблица 16 – Распределение заключений ДДМЖ (МКБ-10) в соответствии с морфологическими результатами у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

МКБ-10		Другие доброкачественные дисплазии МЖ (N60.8)	Фибросклероз МЖ (N60.3)	Диффузная кистозная мастопатия (N60.1)	Всего
Заключение морфологического исследования					
N60.3 Фибросклероз МЖ	<i>n</i>	2	23	4	29
	<i>f</i> (%)	0 4 18	<b>24 43 64</b>	1 8 24	<b>36 55 72</b>
N60.2 Фиброаденоз МЖ	<i>n</i>	0	3	2	5
	<i>f</i> (%)	0 0 11	1 6 21	0 4 18	2 9 24
D24.Фиброаденома МЖ	<i>n</i>	0	1	0	1
	<i>f</i> (%)	0 0 11	0 2 15	0 0 11	0,0 2 13
N60.1 Диффузная кистозная мастопатия	<i>n</i>	1	4	5	10
	<i>f</i> (%)	0 2 15	1 8 24	2 9 27	8 19 36
N61 Воспалительные болезни МЖ	<i>n</i>	0	2	3	5
	<i>f</i> (%)	0 0 11	0 4 18	1 6 21	2 9 24
N60.9 Доброкачественная дисплазия неуточненная	<i>n</i>	0	1	2	3
	<i>f</i> (%)	0 0 11	0 2 15	0 4 18	1 6 19

Всего	<i>n</i>	3	34	16	53
	<i>f</i> (%)	1 6 18	47 64 79	17 30 47	1,00
Однородность	<i>p</i>	0,13			
Коэффициент Пирсона	$\varphi$	0,25 0,46 0,68			
Мощность критерия	$1 - \beta$	0,18 0,60 0,95			
Объем выборки при $\alpha = 0,05$ и $(1 - \beta) = 0,95$	$N^*$	53 116 753			

На рисунке 33 представлен фрагмент ткани молочной железы, который соответствовал другой форме доброкачественной дисплазии, выявленной в 6% (95%-й от 1 до 18%) случаев, и при описании препарата выявлен участок нормальной ткани молочной железы в сочетании с фиброзом и воспалением.

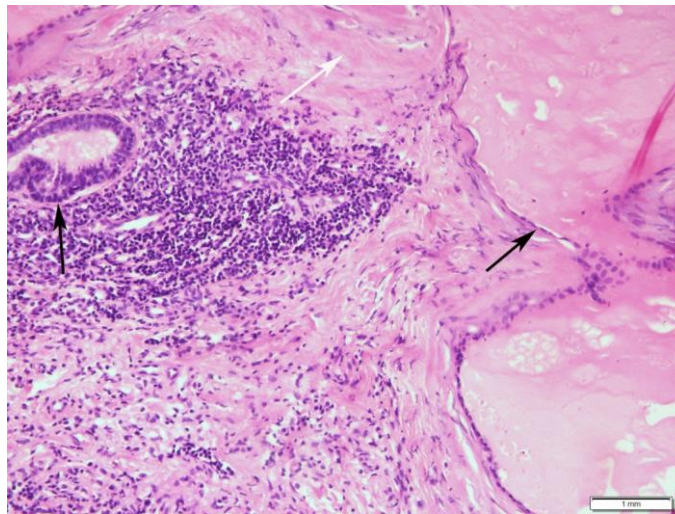


Рисунок 33 – Фибросклероз молочной железы с воспалительным инфильтратом, кистозно-расширенными и дилатированными железами (черные стрелки), фиброзом стромы (белая стрелка), окраска гематоксилин-эозин, X200

У женщин с эндометриоз–ассоциированным бесплодием преобладал фибросклероз молочной железы (N60.3) и составил 43% (95%-й ДИ от 24 до 64%) случаев (рисунок 34).



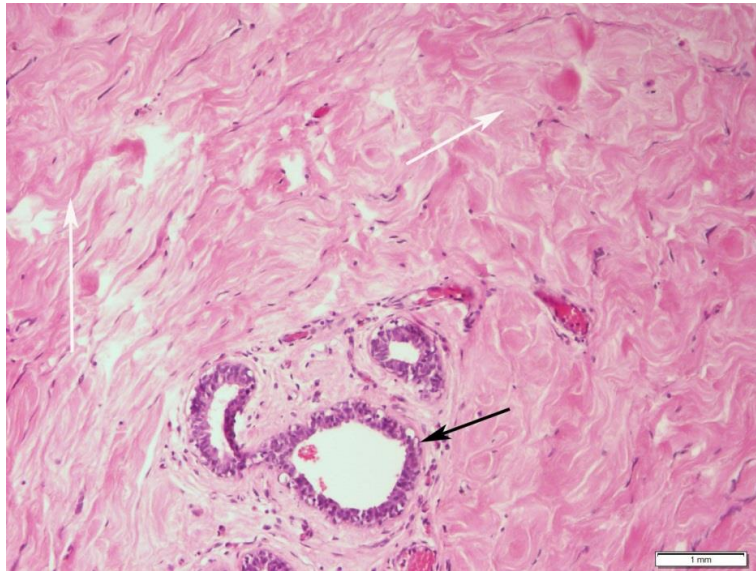


Рисунок 34 – Фибросклероз молочной железы, окраска гематоксилин-эозин, X 200

Междольковое пространство представлено увеличением количества межзубчатого вещества с преобладанием коллагеновых волокон и уменьшением числа клеток соединительной ткани. Протоки молочной железы расширены, белыми стрелками обозначены скопления коллагена, черными – расширенные протоки.

Диффузная кистозная форма ДДМЖ (N60.1) выявлена в 19% (95%-й ДИ от 8 до 36%) случаев (рисунок 35).

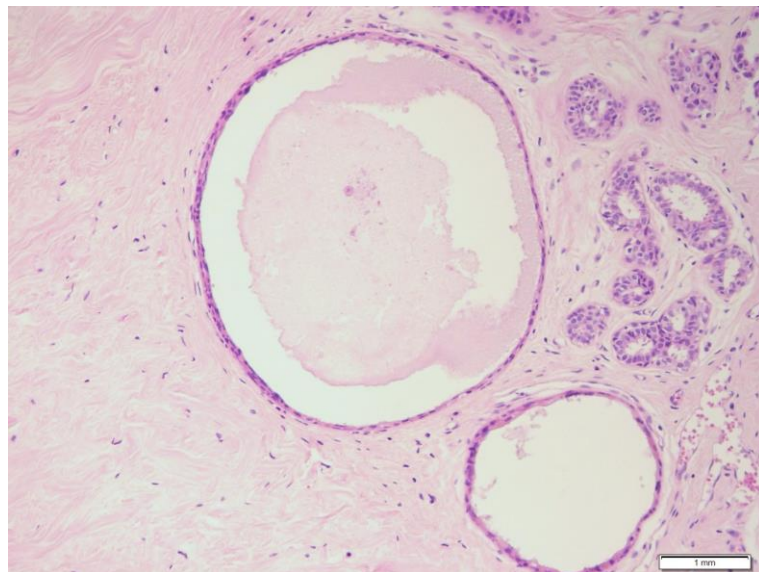


Рисунок 35 – Кистозно-расширенная железа молочной железы, окраска гематоксилин-эозин, X 200

Доля случаев фибroadеноза ДДМЖ (N60.2) составила 9% (95%-й ДИ от 2 до 24%) случаев (рисунок 36).

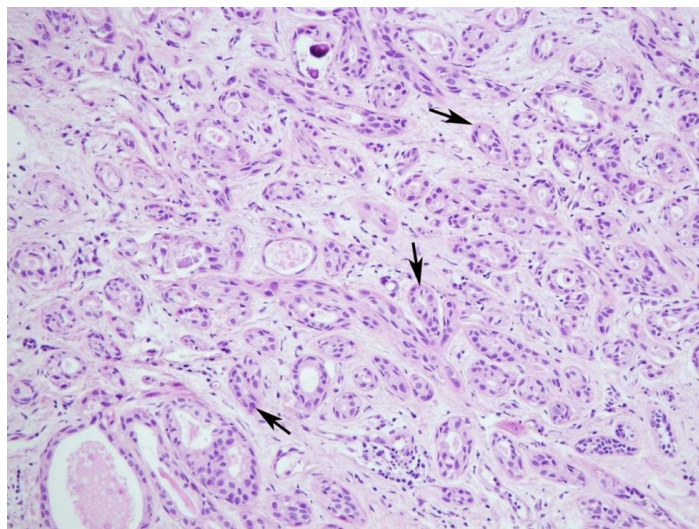


Рисунок 36 – Участок склерозирующего аденоза. Хаотично расположенные железы с гиперхромными ядрами, фиброз стромы, X200

При аденозе молочной железы наблюдается пролиферация ацинарных и тубулярных структур, состоящих из эпителия и миоэпителия, окруженных базальной мембранной. Ацинусы могут быть удлиненные, а междольковая нормальная соединительная ткань замещена более плотной фиброзной тканью с компрессией и деформацией ацинарных структур.

Неуточненная форма доброкачественной дисплазии молочной железы (N60.9) представлена у 6% (95%-й ДИ от 1 до 19%) пациенток, и по морфологическому исследованию сочеталась с простой гиперплазией протоков (рисунок 37).

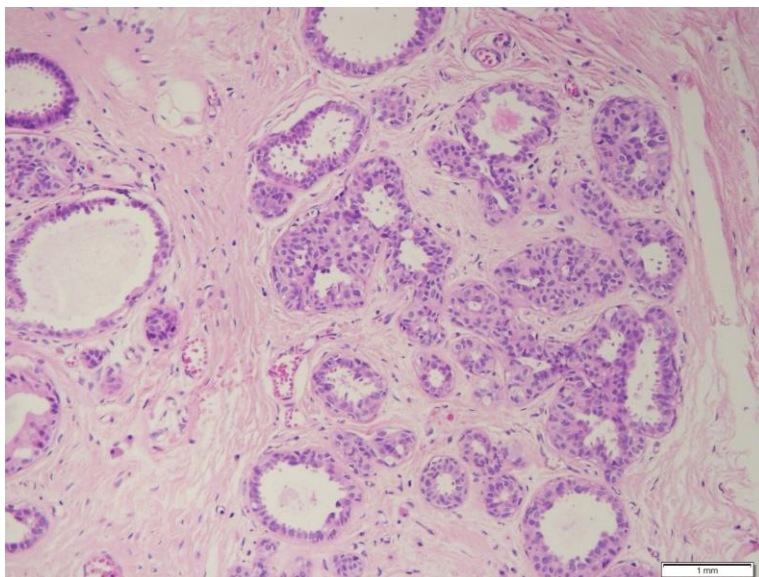


Рисунок 37 – Простая протоковая гиперплазия, окраска гематоксилин-эозин, X 200

Воспалительные болезни молочной железы (N61) диагностированы у 9% больных (95%-й ДИ от 2 до 24%).

Фиброаденома молочной железы (D24) выявлена 2% (95%-й ДИ от 0,00 до 13%) и представлена на рисунке 38.

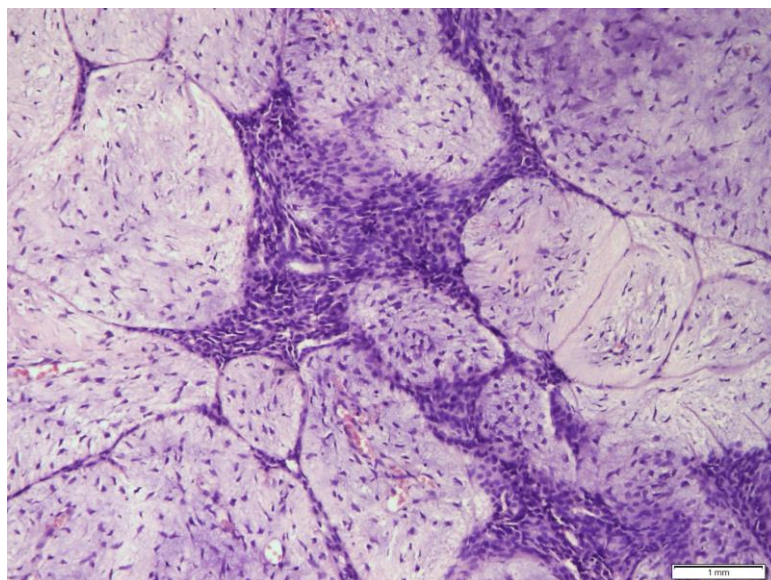


Рисунок 38 – Фиброаденома молочной железы, окраска гематоксилин-эозин, X 200

Согласно проведенному исследованию выявлена морфологическая гетерогенность ДДМЖ у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, представленная следующими формами: фибросклероз молочной железы,

диффузная кистозная форма ДДМЖ, фиброаденоз ДДМЖ, неутонченная форма доброкачественной дисплазии молочной железы.

При согласованности диагнозов, наиболее часто встречаемых заключений ДДМЖ у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием выявлен фибросклероз молочной железы, что составило 64% (95%-й ДИ от 47 до 79%) случаев в обеих исследуемых группах, что скорее всего связано с отсутствием дифференциации ткани молочной железы в связи с не реализацией репродуктивной функции (таблица 17).

Таблица 17 – Согласованность диагнозов

Заключение МКБ		Заключение морфологического исследования			
		N60.1	N60.3	Другие	Всего
N60.1	<i>n</i>	5	4	7	16
	<i>f</i> (%)	2 9 25	1 8 22	4 13 30	8 30 47
N60.3	<i>n</i>	4	<b>23</b>	7	34
	<i>f</i> (%)	1 8 22	25 <b>43</b> 63	4 13 30	47 <b>64</b> 79
Другие	<i>n</i>	1	2	0	3
	<i>f</i> (%)	0 2 13	0 4 17	0 0 10	1 6 18
Всего	<i>n</i>	10	29	14	53
	<i>f</i> (%)	8 19 34	38 <b>55</b> 70	14 26 43	1,00
Каппа Коуэна	<i>κ</i>	0,01 0,18 0,36			
Значимость	<i>p</i>	0,056			

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе описаны результаты обследования пациенток с первичным и вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и сопутствующей патологией репродуктивной системы – доброкачественной дисплазией молочной железы. Представлен сравнительный анализ результатов клинического, ультразвукового исследования, с использованием современных методов диагностики – соноэластографии и морфологических исследований биоптатов ткани молочной железы у женщин с вышеуказанными заболеваниями органов репродуктивной системы. Дизайн работы представляет ретроспективно-проспективное исследование по типу «случай-контроль».

Согласно поставленным задачам обследуемые пациентки разделены на 2 группы с первичным и вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и группу сравнения. Анализ клинико-anamнестических данных выявил как общие черты, так и некоторое различие в исследуемых группах. Основная группа обследуемых была разделена на две: первичное эндометриоз-ассоциированное бесплодие и вторичное эндометриоз-ассоциированное бесплодие, группа сравнения включала в себя пациенток без тяжелой соматической патологии, с подписанием добровольного информированного согласия. Обследование проводилось в соответствии с поставленными задачами, которое включало в себя клинико-anamнестический метод, ультразвуковой метод исследования, соноэластографию и трепан биопсию по показаниям. По результатам исследования было выявлено, что средний возраст пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и группой контроля статистически не различался 32 (95%-й ДИ от 30 до 33) и 31 (95%-й ДИ от 28 до 33) соответственно, в сравнении с группой вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием 36 (95%-й ДИ от 34 до 37) лет. Возрастной состав пациенток с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием объясняется

поздним обращением за квалифицированной медицинской помощью в надежде на самопроизвольное возникновение беременности.

Представленный анализ показывает, что в исследуемых группах пациенток, в первой группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием, исследуемые пациентки выше остальных двух групп женщин, участвующих в исследовании. Группа с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием не отличалась по весу и росту от группы контроля. Распределение по индексу массы тела во всех трех группах статистически значимо не отклоняются от нормального по всем трем критериям ( $p=0,0048$  и меньше) и укладываются в нормальное распределение индекса массы тела от 18 до 24,9. Следовательно, пациенток с избыточной массой тела в исследуемых группах не описано, как дополнительного фактора риска возникновения доброкачественной дисплазии молочной железы при ожирении [20].

Средний возраст менархе в I группе 12,8 (95%-й ДИ от 12,6 до 13,1), в группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием 13,1 (95%-й ДИ от 12,7 до 13,4), в контрольной группе 12,9 (95%-й ДИ от 12,6 до 13,2). Статистически значимо возраст наступления менархе в трех группах не различался ( $p<0,005$ ). В доступной литературе отмечено, что диапазон наступления менархе с 90-х г. описан у девочек с 13-14 лет и также наметилась тенденция к увеличению возраста первых родов у женщин в популяции старшего возраста [147].

При анализе стадий эндометриоза у пациенток согласно классификации R-AFS, группы распределились таким образом, что в обеих группах преобладала II стадия эндометриоза, так при первичном эндометриоз ассоциированном бесплодии описана у 61% (95%-й ДИ от 46 до 75%) пациенток, третья представлена у 24% (95%-й ДИ от 13 до 39%) пациенток. В группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием II стадия эндометриоза составила 82% (95%-й ДИ от 68 до 92%), с третьей стадией описаны 15% (95%-й ДИ от 6 до 28%) случаев. Что касается IV стадии, то она диагностирована только при первичном эндометриоз-ассоциированном бесплодии и составила 11% (95%-й ДИ

4 до 23%), при вторичном эндометриоз-ассоциированном бесплодии IV стадия не встречалась.

В доступной литературе, широко обсуждается факт спонтанного наступления беременности, в зависимости от стадии эндометриоза. Около 25-50% бесплодных женщин имеют эндометриоз, а 30-50% женщин с эндометриозом являются бесплодными [110]. В настоящее время наилучший подход к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия, основан главным образом на клинических рекомендациях и экспертных заключениях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) [90], а также рекомендации Комитета по практике Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) [150].

Частота спонтанной беременности при эндометриозе при I и II стадии достоверно выше в сравнении с III и IV стадиями эндометриоза. Пациенты обычно нуждаются в вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) для реализации репродуктивной функции [61, 75]. В группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием в проведенном исследовании 98% пациенток имели в анамнезе хотя бы одну беременность, путем естественного зачатия или с использованием ВРТ, закончившуюся рождением живого ребенка.

Дисменорея, как основной симптом обращения пациенток за помощью, преобладала в I группе эндометриоз-ассоциированного бесплодия и была описана в 71% (95%-й ДИ от 60 до 81%) случаев, в группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием встречалась в 53% случаев (95%-й ДИ от 40 до 63%), по сравнению с контрольной группой ( $p = 2,4 \cdot 10^{-8}$ ). Описана в 2,8 раза чаще в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием в сравнении с группой сравнения. De Graaff A.A. и соавторы (2013) изучали влияние основных симптомов заболевания, связанных с эндометриозом, на качество жизни, на образование, работу и социальное благополучие. В результате исследования дисменорея была зарегистрирована у 59%, диспареуния у 56% и хроническая тазовая боль у 60% женщин [84].

При исследовании другой экстрагенитальной патологии, отмечено, что пациентки с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием чаще страдали острыми респираторными заболеваниями 23% (95%-й ДИ от 11 до 23%). При оценке общей экстрагенитальной патологии среди всех исследуемых пациенток обследуемых групп было выявлено, что сердечно-сосудистая патология описана в большинстве случаев, что не противоречит литературным данным. Уровни различных воспалительных факторов (молекула внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1), С-реактивный белок (CRP), интерлейкин-1 и 6 (IL-1 и IL-6), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)) повышены в перитонеальной жидкости у женщин, страдающих эндометриозом [100], предполагая, что эндометриоз связан с местным и системным хроническим воспалением.

Воспаление, окислительный стресс и атерогенный липидный профиль играют ключевую роль в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) [158, 190]. Таким образом, пациенты с эндометриозом подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний.

У пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием частота перенесенных и сопутствующих заболеваний была выше 38% (95%-й ДИ от 30 до 47%), чем у женщин с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием 34% (95%-й ДИ от 26 до 43%), однако пациентки с вторичным эндометриоз-ассоциированы бесплодием чаще страдали двумя и более заболеваниями, так пациентки с заболеванием ЖКТ и МПС преобладали в II группе 5% (95% ДИ от 0,00 до 17%). Gemmill J.A. и соавторы (2010) в своем исследовании показали большую частоту распространенности рецидивирующих верхних дыхательных и вагинальных инфекций у пациенток, страдающих эндометриозом [100].

Таким образом, результаты проведенного исследования не противоречат данным мировой литературы о сочетании эндометриоза с экстрагенитальными заболеваниями у пациенток [169]. В группе женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, сопутствующая патология встречается



достоверно чаще в сравнении с группой вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и группой контроля.

Одним из ведущих заболеваний в исследуемых группах является доброкачественная дисплазия молочной железы. У пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием ДДМЖ выявлена в 85% (95%-й ДИ от 76 до 92%) случаев, при вторичном эндометриоз-ассоциированным бесплодии – 83% (95%-й ДИ от 73 до 91%), в сравнении от группой контроля 52% (95%-й ДИ от 38 до 65%) случаев ( $p=5,1 \cdot 10^{-5}$ )

Полученные данные не противоречат литературным, так Дошанова А.М. отметила ДДМЖ у больных эндометриозом в 89,6% случаев. При этом в исследовании ДДМЖ выявлены у большинства обследованных больных эндометриозом (89,6%). Заболевания были представлены фиброзно-кистозной мастопатией в 66,4% случаев. Узловая форма мастопатии выявлена у 23,2% больных с изучаемой патологией. Из диффузной формы железисто-кистозной мастопатии преобладала смешанная форма 48,0%. Как видно из представленных данных, преобладала диффузная фиброзно-кистозная мастопатия, а именно, смешанная форма мастопатии [16].

Farland L.V. с соавторы в 2016 году с участием 76393 женщин с эндометриозом, показали повышенный риск ДДМЖ (ОР: 1,33, 95% ДИ: 1,09 – 1,63). Риск пролиферативных ДДМЖ был выше среди женщин с эндометриозом, нереализовавших репродуктивную функцию (ОР: 1,50, 95%-й ДИ от 1,12 до 2,03) [94].

В проведенном исследовании доброкачественная дисплазия молочной железы согласно классификации МКБ-10, в группах обследуемых пациенток распределилась таким образом, что при первичном эндометриоз-ассоциированным бесплодии преобладал фибросклероз молочной железы 43% (95%-й ДИ от 28 до 59%), на втором месте описана диффузная кистозная мастопатия (N60.1) в 28% (95%-й ДИ от 14 до 41%) случаев, другая диффузная дисплазия молочной железы (N60.8) (смешанная) у 10% (95%-й ДИ от 3 до 22%)

пациенток, фиброаденоз (N60.2) молочной железы описан у 7% женщин (95%-й ДИ от 2% до 18%).

Что касается вторичного эндометриоз-ассоциированного бесплодия, то заболевания молочной железы распределились таким образом, что в большинстве случаев преобладала диффузная кистозная мастопатия 27% (95%-й ДИ от 15 до 44%), на втором месте другая диффузная дисплазия 23% (95%-й ДИ от 11 до 38%), фиброаденоз описан в 18% (95%-й ДИ от 8 до 33%) случаев, что касается доли фибросклероза, то он описан у 16% (95%-й ДИ от 7 до 30%) пациенток.

В группе контроля в большинстве случаев описаны пациентки без патологии молочной железы 48% (95%-й ДИ от 30 до 67%), на втором месте преобладала ДДМЖ с кистозным компонентом и составила 20% (95%-й ДИ от 9 до 37%) случаев, фибросклероз молочной железы описан у 16% (95%-й ДИ от 6 до 33%) пациенток, другие доброкачественные дисплазии встречались в 10% (95%-й ДИ от 3 до 25%) и фиброаденоз в 5% (95%-й ДИ от 1 до 20%) случаев соответственно.

Таким образом, распределение в заболеваниях молочной железы у группы с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и группой сравнения в соответствии с классификацией МКБ-10 статистически однородны, что не противоречит литературным данным о распространённости ДДМЖ у женщин после реализации репродуктивной функции в популяции.

Достоверно фибросклероз молочной железы чаще описан в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием, чем в двух других группах – сравнения и пациенток с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Разность долей составила  $PD = 0,26$  (с 95%-м ДИ от 0,13 до 0,55), в сравнении с двумя другими группами. Следовательно эндометриоз-ассоциированное бесплодие можно назвать фактором риска развития ДДМЖ в данной группе исследуемых пациенток, который в 2,6 повышает риск развития ДДМЖ ( $p=0,00011$ ).

Сложность эхографической оценки структуры ткани МЖ при ДДМЖ у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием состоит в многообразии возрастных и функциональных особенностях строения. Результаты толщины фиброгладулярной зоны оценивались согласно стандартным протоколам и методикам [22, 40].

По результатам проведенного исследования, в соответствии с разработанными методами было выявлено, что толщина ФГЗ справа представлена 14 мм (95%-й ДИ от 13 до 16 мм) и слева 14 мм (95%-й ДИ от 13 до 16 мм), с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием справа и слева 14 мм (95%-й ДИ от 13 до 16 мм), слева 14 мм (95%-й ДИ от 13 до 17 мм), в сравнении с группой контроля справа 13 мм (95%-й ДИ от 12 до 14 мм), слева 13 мм (95%-й ДИ от 12 до 14 мм). Статистически значимо группы с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием не отличались. Корреляция между возрастом и толщиной ФГ-слоя практически отсутствует, как внутри каждой из групп, так и в объединенной группе. Очень высокая и статистически высоко значимая корреляция наблюдается между толщиной ФГ-слоя справа и слева.

Максимальная толщина фиброгладулярной зоны наблюдается в возрасте до 35 лет и в норме не превышает 13-14 мм. В старших возрастных подгруппах толщина ФГЗ постепенно уменьшается до минимальных значений (4-8 мм.). В результате проведенного исследования был проведен метаанализ полученных исследований с результатами Солнцевой И.А. (2002) и Коганом И.Ю. (2007), при котором построена регрессионная модель, в результате которой отражено, что у женщин с ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии происходит изменение толщины ФГЗ в соответствии с возрастной инволюцией структуры тканей МЖ.

Эхогенность железистой ткани с возрастом повышается, что связано с потерей железистых структур и фиброзированием соединительно тканых компонентов ФГЗ [22].

В исследовании выявлено, что повышенная эхогенность ФГЗ преобладала в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и преобладала у 17% пациенток (95%-й ДИ от 9 до 30%), эхогенность соответствовала возрасту у 82% (ДИ от 69 до 91%) пациенток. В группе с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием эхогенность соответствовала возрасту у 90% (95%-й ДИ от 78 до 97%), повышена была у 7% (95%-й ДИ от 2 до 18%) пациенток.

В результате проведенного исследования выявлена повышенная эхогенность ткани молочной железы в большинстве случаев в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием, в то же время распределения по группам с бесплодием статистически не различались.

В литературе описан такой фактор риска развития РМЖ, как маммографическая плотность, которая при избыточном количестве железистых структур повышена [11, 72, 73, 126, 152, 157]. Маммография, как скрининговый метод у женщин старшей возрастной группы, обладает хорошей чувствительностью и специфичностью 81-87% и 98-92%, соответственно [114]. В доступной литературе описано, что маммография не обладает повышенной чувствительностью у женщин в возрасте 30-49 лет и/или с гетерогенной или плотной структурой ткани МЖ, что ограничивает использование данного метода исследования в этих группах [114]. Учитывая возраст пациенток, всем женщинам в нашем исследовании было выполнено УЗИ, так как УЗИ, является основным доступным методом исследования ткани молочной железы.

В исследовании проанализирована чувствительность и специфичность ультразвукового метода для диагностики ДДМЖ, чувствительность ультразвукового метода исследования молочной железы у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием составила 81% (95%-й ДИ от 74 до 87%), а специфичность метода 55% (95%-й ДИ от 40 до 68%), при этом ультразвуковой метод диагностики как основной метод имеет малые доли апостериорных шансов 1,8 (95%-й ДИ от 1,3 до 2,6).

Таким образом ультразвуковой метод исследования несмотря на его распространённое использование, как диагностический тест для выявления ДДМЖ у женщин обладает низкой предсказательной способностью (прогностичностью) и может служить лишь скрининговым дополнительным методом исследования для исключения или подтверждения болезни.

Классификации BI-RADS стандартизирована Американским колледжем радиологии (ACR) для использования и заключения всех радиологических методов диагностики в рутинной практике [58, 87]. В нашем исследовании с использованием классификации BI-RADS выявлено, что у пациенток при первичном эндометриоз-ассоциированном исследовании доля пациенток с доброкачественными очаговыми новообразованиями согласно категории BI-RADS II – 77% (95%-й ДИ от 63 до 82%), BI-RADS I – 13% (95%-й ДИ от 5 до 26%), BI-RADS III составила 9% (95%-й ДИ от 3 до 20%) случаев. BI-RADS IV описан единичный случай при эндометриоз-ассоциированном бесплодии, что составило 1% (95%-й ДИ от 0 до 10%), при вторичном эндометриоз-ассоциированном бесплодии BI-RADS II также описан в большинстве случаев и составил 81% (95%-й ДИ от 66 до 91%), BI-RADS I - 16% (95%-й ДИ от 7 до 31%) , BI-RADS III составил 3% (95%-й ДИ от 0 до 13%), BI-RADS IV не выявлено.

Для верификации исследований очаговых образований в ткани молочной железы пациенткам исследуемых групп выполнялась соноэластография с подсчетом коэффициента эластографии. Тип эластограмм описан трехцветный, коэффициент соноэластографии составил Me 2,0 (95%-й ДИ от 1,5 до 2,2), таким образом все проведенные исследования подтвердили доброкачественный характер очаговых образований. Эластографические изображения классифицировали по 5-балльной системе предложенной Itoh A., Ueno E. et al. [111]. Оценки от 1 до 3 считаются доброкачественными, а 4 и 5 - злокачественными. Чувствительность и специфичность УЗИ с дополнительным использованием эластографии повышают чувствительность и специфичность методов. Чувствительность ультразвукового метода исследования совместно

с соноэластографией составила 91% (95%-й ДИ от 85 до 94%), а специфичность 84% (95%-й ДИ от 71 до 92%) соответственно, что не противоречит литературным данным. Эти данные демонстрируют эффективность эластографии в обычной клинической практике.

Использование соноэластографии в дополнение к маммографии и ультрасонографии может помочь в дифференциальной диагностике очаговых пальпируемых и непальпируемых новообразований в молочной железе, особенно при поражениях с эластичностью ( $S \leq 3$ ), что не противоречит литературным данным [111].

При анализе биоптатов молочной железы было выявлено, что фибросклероз молочной железы описан в 55% (95%-й ДИ от 36 до 72%) случаев, диффузная кистозная мастопатия в 19% (95%-й ДИ от 8 до 36%), фиброаденоз в 9% (95%-й ДИ от 2 до 24%), фиброаденома в 2% (95%-й ДИ от 0 до 13%).

J. Santen (2005) определил вид паренхимы молочной железы, который представляет собой спектр, варьирующий от преобладания протоков, долек и внутри- и междолевой стромы до структур с преобладанием фиброзного компонента и образования кисты [166]. До 50-60% здоровых женщин могут иметь эти изменения верифицированные гистологическим методом диагностики [87].

Tise J.A. и соавторы (2015) выявили, что при сочетании пролиферативной формы доброкачественной дисплазии молочной железы с высокой маммографической плотностью в возрастных группах 35-74 лет 5-летний риск развития РМЖ повышается до 27,8% [178].

Ghosh K.(2012) в своем исследовании описал, что при трепан биопсии новообразований с менее плотными структурами выявлена высокая доля стромы и железистой ткани и меньшее количество жира [101]. А очаги с повышенной плотностью ткани содержат больше ферментной ароматазы при количественном анализе с помощью иммунологического гистологического показателя после окрашивания моноклональным антителом ароматазы [181]. Эти данные, вероятно, связаны с более высоким местным производством эстрадиола и могут объяснить

более высокую заболеваемость раком молочной железы у пациенток с повышенной плотностью.

Учитывая данные трепан биопсии, анамнеза, возраст реализации репродуктивной функции и возраст менархе, был определен риск развития рака молочной железы в группах с первичным и вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием [187, 192].

В результате расчета риска рака молочной железы с использованием модели Гейла у пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием ОР РМЖ составил 4,3 (95%-й ДИ от 3,6 до 4,9), в отличии от группы со вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием ОР 2 (95%-й от 1,6 до 2,1), что соответствует риску развития РМЖ в популяции. Так как в группе пациенток с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием имели в анамнезе хотя бы одни роды, закончившиеся рождением ребенка.

Чувствительность метода составила 70% (95%-й ДИ от 40 до 93%), специфичность 83% (95%-й ДИ от 76 до 89%).

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», женщинам до 35 лет выполняется ультразвуковое исследование молочных желез, при выявлении по результатам ультразвукового исследования признаков патологии молочной железы проводится маммография. Женщинам старше 35 лет проводится маммография [35].

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [34].

Женщины с выявленными кистозными и узловыми изменениями молочных желез направляются в онкологический диспансер для верификации диагноза. После исключения злокачественных новообразований женщины доброкачественными заболеваниями молочных желез находятся под

диспансерным наблюдением врача акушера-гинеколога, который оказывает медицинскую помощь по диагностике доброкачественной патологии молочных желез и лечению доброкачественных диффузных изменений с учетом сопутствующей гинекологической патологии.

В результате проведенного исследования было принято решение разработать алгоритм ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и сопутствующей доброкачественной дисплазией молочной железы, для комплексной диагностики доброкачественных заболеваний молочной железы с использованием современных ультразвуковых методов с методикой исследования соноэластография. Для улучшения качества визуализации пальпируемых и непальпируемых новообразований.

В работе был выполнен комплексный анализ клинико-anamnestических, ультразвуковых и морфологических показателей у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и ДДМЖ.

В результате работы была выявлена морфологическая гетерогенность ДДМЖ у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, представленная следующими формами: фибросклероз молочной железы, диффузная кистозная форма ДДМЖ, фибroadеноз ДДМЖ, неуточненная (другая) форма доброкачественной дисплазии молочной железы. Показано, что морфологическая структура биоптатов ткани молочной железы при ДДМЖ в сочетании с ультразвуковым методом исследования с использованием современного метода диагностики соноэластографии позволяет сформулировать более точное заключение о заболевании молочной железы. Отмечено, что заключения всех используемых методов диагностики должны быть стандартизированы и протоколированы согласно классификации BI-RADS.

Установлено, что эндометриоз-ассоциированное бесплодие повышает риск развития ДДМЖ в 2,6 раза. В работе описаны морфологические изменения, которые наиболее часто встречаются при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.



Определен повышенный риск развития рака молочной железы в группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием, особенно при сочетании следующих факторов: наличие родственника первой линии с РМЖ в анамнезе, возраст менархе, возраст поздней реализации репродуктивной функции и наличие биопсии в анамнезе.

Проведенное исследование позволяет отнести пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием и доброкачественной дисплазией молочной железы с фиброзным компонентом в группу риска по развитию РМЖ при сочетании всех перечисленных факторов.

На основании сочетанных результатов морфологического исследования биоптатов ткани молочной железы заключений ультразвукового исследований, соноэластографии и коэффициента соноэластографии у женщин с отягощенным репродуктивным анамнезом на этапе предгравидарного обследования, с и без использования вспомогательных репродуктивных технологий, возможно определить пациенток с признаками ДДМЖ. У таких женщин, целесообразно проводить обследование согласно предложенному алгоритму.

## ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования выявлена клинимоρφологическая гетерогенность доброкачественной дисплазии молочной железы у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. У пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием ДДМЖ выявлена в 85% (95%-й ДИ от 76 до 92%) случаев, при вторичном эндометриоз-ассоциированным бесплодии – 83% (95%-й ДИ от 73 до 91%), в сравнении от группы контроля 52% (95%-й ДИ от 38 до 65%) случаев ( $p=5,1 \cdot 10^{-5}$ ).

2. При первичном эндометриоз-ассоциированным бесплодии фибросклероз молочной железы (N60.3) составил 43% (95%-й ДИ от 28 до 59%), диффузная кистозная мастопатия (N60.1) в 28% (95%-й ДИ от 14 до 41%) случаев, другая диффузная дисплазия молочной железы (N60.8) (смешанная) – 10% (95%-й ДИ от 3 до 22%), фиброаденоз (N60.2) молочной железы – 7% (95%-й ДИ от 2 до 18%). При вторичном эндометриоз-ассоциированным бесплодии: диффузная кистозная мастопатия – 27% (95%-й ДИ от 15 до 44%), другая диффузная дисплазия – 23% (95%-й ДИ от 11 до 38%), фиброаденоз – 18% (95%-й ДИ от 8 до 33%), фибросклероза – 16% (95%-й ДИ от 7 до 30%) случаев ( $p=3 \cdot 10^{-5}$ ).

3. В группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием пациентки с неравномерным соотношением ткани молочной железы и повышением эхогенности ткани молочной железы имели большую долю ( $p=6,1 \cdot 10^{-6}$ ). Тип эластограмм описан трехцветный, коэффициент соноэластографии составил Me 2,0 (95%-й ДИ от 1,5 до 2,2), таким образом все проведенные исследования подтвердили доброкачественный характер очаговых образований. В группе с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием преобладала группа с доброкачественной патологией молочной железы согласно классификации BI-RADS ( $p=3,4 \cdot 10^{-8}$ ).

4. При морфологической верификации фибросклероз молочной железы у женщин с первичным эндометриозом-ассоциированным бесплодием составляет 55% (95%-й ДИ от 36 до 72%), что связано с отсутствием дифференциации ткани молочной железы у женщин, не реализовавшим репродуктивную функцию.

5. Риск развития фибросклероза молочной железы у пациенток с первичным-эндометриоз-ассоциированным бесплодием выше в 2,6 раза (95%-м ДИ от 1,6 до 4,4).

6. В результате расчета риска рака молочной железы с использованием модели Гейла у пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием ОР РМЖ составил 4,3 (95%-й ДИ от 3,6 до 4,9), в отличие от группы с вторичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием ОР 2 (95%-й от 1,6 до 2,1), что соответствует риску развития рака молочной железы в популяции.

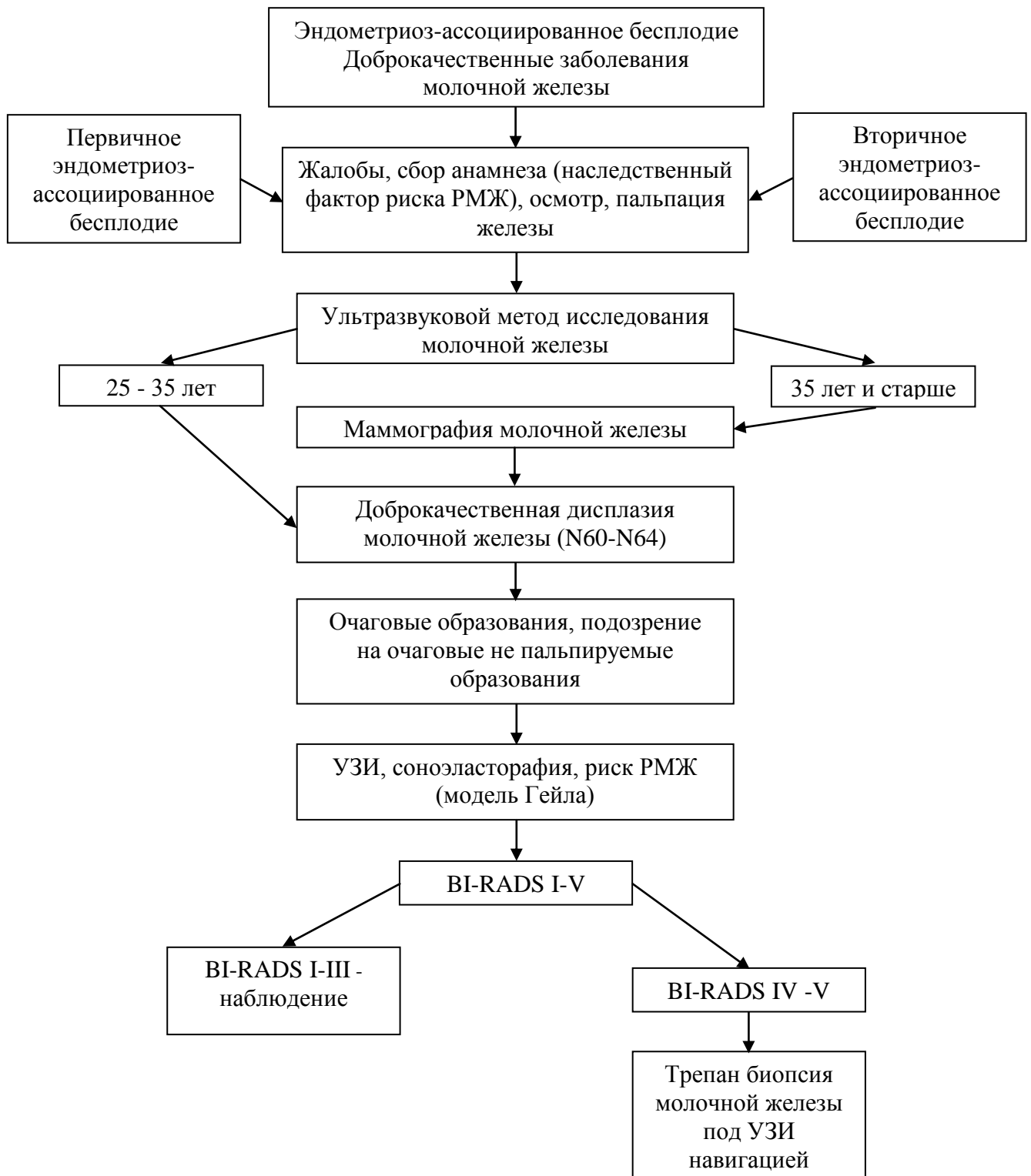
7. Чувствительность ультразвукового метода исследования совместно с эластографией молочной железы у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и доброкачественной дисплазией молочной железы составляет 91%, а специфичность 85%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения качества оказания медицинской помощи женщинам с ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии необходим комплексный подход к диагностике заболеваний молочной железы с использованием ультразвукового исследования в сочетании с соноэластографией.

2. Наиболее оптимальным методом ведения пациенток с сочетанием ДДМЖ и эндометриоз-ассоциированного бесплодия является предложенный алгоритм исследования молочной железы.

## 3. Алгоритм обследования пациенток



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А-Д – критерий Андерсона-Дарлингга

аГнРГ – агонист гонадотропин релизинг гормона

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДДМЖ – доброкачественная дисплазия молочной железы

Ж-Б – критерий Жарка-Бера

ИМТ – индекс массы тела

ИПФ – инсулиноподобные факторы роста типов I и II (ИПФР-I и ИПФР-II)

КТ – компьютерная томография

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МРТ – магнитно-резонансная терапия

МКБ-10 – Международной классификации болезней 10 пересмотра

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

РМЖ – рак молочной железы

СТГ – соматотропный гормон

ТФР-альфа – альфа-трансформирующий фактор роста

УЗИ – ультразвуковое исследование органов малого таза

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

Ш-У – критерий Шапиро-Уилка

ЭБВ – вторичное эндометриоз-ассоциированное бесплодие

ЭБП – первичное эндометриоз-ассоциированное бесплодие

ЭФР – эпидермальный фактор роста

AUC – площадь под ROC-кривой

BI-RADS – Breast Imaging Reporting and Data System

EGF – эпидермальный фактор роста

LR[+] – отношение правдоподобий для позитивов

LR[-] – отношение правдоподобий для негативов

NPV – предсказательность негативов

PPV – предсказательность позитивов

R-AFS – Американское общество фертильности

ROC – рабочая характеристика приемника

Se – чувствительность

Sp – специфичность

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа

VEGF, VEGFR1, VEGFR2 – сосудистый эндотелиальный фактор роста

PGF – плацентарный фактор роста

HIF-1 $\alpha$  – фактор роста гипоксией фактор-1 $\alpha$

WES – Всемирное общество эндометриоза (World Endometriosis Society)

## СПИСОК РИСУНКОВ

1. Соноэластограмма образования молочной железы. Пятый (жесткий) тип эластичности. Карцинома
2. Соноэластограмма гипоехогенного образования молочной железы. Трехцветный тип эластограммы. Сложная киста
3. Типы эластографического изображения
4. Гормональная регуляция развития и функции молочной железы
5. Молочная железа на разных этапах формирования
6. Анализ распределений по возрасту в трех изученных группах
7. Распределение исследуемых групп пациенток по росту
8. Распределение пациенток по весу
9. Распределение пациенток по индексу массы тела (ИМТ)
10. Анализ распределений по возрасту менархе в трех изученных группах
11. Диаграмма распределение болевого синдрома (дисменорея) в исследуемых группах
12. Диаграмма сопутствующей экстрагенитальной патологии в исследуемых группах
13. Диаграмма распределения пациенток с доброкачественными дисплазиями молочной железы при эндометриоз-ассоциированном бесплодии
14. Право-левосторонняя симметрия фиброгладулярной зоны
15. Нормальное распределение толщины фиброгладулярной зоны у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием
16. Оценка референсных интервалов для толщины фиброгладулярной зоны у здоровых женщин в возрастной группе от 23 до 40 лет
17. Корреляция между толщиной фиброгладулярной зоны справа и слева в трех группах
18. Корреляция между возрастом и толщиной фиброгладулярной зоны

19. Диаграмма распределения экзогенности ткани молочной железы
20. Эхограмма пациентки с доброкачественной дисплазией молочной железы с преобладанием фиброзного компонента
21. Эхограмма нормальной ткани молочной железы. Пациентка 32 года. Толщина фиброгладулярной зоны 12 мм
22. График распределения коэффициента деформации при соноэластографии очаговых новообразований молочной железы
23. Фибroadенома правой молочной железы 19.00.2 (BIRADS III)
24. Фибroadенома левой молочной железы 12.00.2 и 14.30.2 (BIRADS III)
25. Соноэластограмма гипозоногенного образования молочной железы. Трехцветный тип эластограммы. Сложная киста
26. Диаграмма распределения пациенток исследуемых групп с доброкачественной дисплазией молочной железы по категории BI-RADS
27. Графики предсказательностей с данными чувствительности (Se) и специфичности (Sp)
28. Чувствительность и специфичность ультразвукового метода исследования с использованием соноэластографии
29. Оценка риска рака молочной железы согласно модели Гейла в исследуемых группах пациенток
30. График распределения чувствительности и специфичности использования модели Гейла с оценкой предсказательностей
31. ROC анализ оценки факторов риска развития рака молочной железы
32. Регрессионный анализ зависимости толщины фиброгладулярной зоны молочной железы от возраста пациенток
33. Фибросклероз молочной железы с воспалительным инфильтратом, кистозно-расширенными и дилатированными железами (черные стрелки), фиброзом стромы (белая стрелка), окраска гематоксилин-эозин, X200
34. Фибросклероз молочной железы, окраска гематоксилин-эозин, X 200
35. Кистозно-расширенная железа молочной железы, окраска гематоксилин-эозин, X 200



36. Участок склерозирующего аденоза. Хаотично расположенные железы с гиперхромными ядрами, фиброз стромы, X200
37. Простая протоковая гиперплазия, окраска гематоксилин-эозин, X 200
38. Фиброаденома молочной железы, окраска гематоксилин-эозин, X 200

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Эндометриозы : Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – М.: Медицина, 2006. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – 416 с.
2. Адамян, Л.В. Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия / Л.В. Адамян, Д.Ф. Салимова, Л.М. Кондратович // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 6. – С. 90 – 96.
3. Айламазян, Э.К. Российская гинекологическая школа в разработке проблемы эндометриоза / Э.К. Айламазян, Ю.В. Цвелев, В.Ф. Беженарь // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – Т. 51, № 3. – С. 10 – 15.
4. Андреева, Е.Н. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного релизинг-гормона. Результаты российского открытого многоцентрового наблюдательного исследования / Е.Н. Андреева, Е.Л. Яроцкая, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2011. – № 2. – С. 50 – 62.
5. Ашрафян, Л.А. Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции /Л.А. Ашрафян, Н.А. Бабаева, И.Б. Антонова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы . – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 22 – 9.
6. Байлюк, Е.Н. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе больных миомой матки: автореферат дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Байлюк – СПб., 2008. – 22с.
7. Баранов, В.С. Эндометриоз как проблема системной генетики / В.С. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 1. – С.71-78.
8. Баскаков, В.П. Эндометриозидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира - СПб.: Издательство Н – Л, 2002. – 452 с.

9. Беспалов, В.Г. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) / В.Г. Беспалов, М.Л. Травина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 58–70.
10. Бурдина, Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодиномом / Л.М. Бурдина // Лечащий врач. – 1999. – № 8. – С. 13–6.
11. Васильев, Д.А. Маммографическая плотность молочных желез и определяющие ее факторы в свете повышенного онкологического риска / Д.А. Васильев, А.Н. Зайцев, Л.М. Берштейн // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – №3. – С. 15 – 22.
12. Высоцкая, И.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез / И.В. Высоцкая, В.П. Летагин, Е.А. Ким [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 2. – С. 45 – 52.
13. Высоцкая, И.В. Клинические рекомендации РООМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез / И.В. Высоцкая, В.П. Летагин, В.Г. Черенков [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Т. 2, № 12. – С. 43 – 52.
14. Гаспаров, А.С. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников / А.С. Гаспаров, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.Д. Дубинская // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 8. – С. 9 – 13.
15. Горбунова, В.Н. Генетика и канцерогенез. Методическое пособие для студентов медицинских вузов / В.Н. Горбунова, Е.Н. Имянитов. – СПбГПМА, 2007. – 24с.
16. Дошанова, А.М. Гормональная терапия эндометриоза и состояние молочных желез / А.М. Дошанова // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2015. – Т. 15, № 4. – С.32 – 35.

17. Имянитов, Е.Н. Общие представления о таргетной терапии / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2010. –Т. 11, № 3. – С. 123 – 30.
18. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Сталинский, Г.В. Петрова – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2017. – С. 250.
19. Каприн, А.Д., Маммология. Национальное руководство / А.Д. Каприн, Н.И. Рожкова – М.: ГЭОТАР Медиа. – 2016. – 483 с.
20. Коган, И.Ю. Диагностика и лечение мастопатии / И.Ю. Коган, М.О. Мясникова // СПб., 2010. – С.32.
21. Коган, И.Ю. Местное применение микронизированного прогестерона у больных репродуктивного возраста с мастопатией / И.Ю. Коган, Е.В. Мусина //Акушерство и гинекология.– 2012.– № 2.– С. 102 – 106.
22. Коган, И.Ю. Ультразвуковые и доплерометрические характеристики молочной железы у здоровых женщин / И.Ю. Коган // Журнал акуш. и жен. болезн. – 2007. – № 2 – С. 31–37.
23. Коган, И.Ю. Консервативные тенденции в стратегии преодоления бесплодия у пациенток с генитальным эндометриозом / И.Ю. Коган, Д.А. Геркулов, А.М. Гзгзян // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2015. – № 19. – С.16 – 22.
24. Кравченко, Е.Н. Состояние молочных желез при гинекологических заболеваниях / Е.Н. Кравченко, М.А. Ожерельева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 2 (57). – С. 19-23.
25. Кулагина, Н.В. Доброкачественные заболевания молочных желез. Учебное пособие. 2-е издание, дополненное. – Москва: ООО «Типография «Печатных дел мастер», 2012. – 64с.
26. Медицина молочной железы и гинекологические болезни - 2-е изд., перераб. и доп./ Под редакцией В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2017. – 352 с.

27. Наружный генитальный эндометриоз: пособие для врачей / М.И. Ярмолинская, М.А. Тарасова, С.А. Сельков [и др.]; ред. Э.К. Айламазян. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. – 84 с.

28. МКБ-10 – Краткий адаптированный вариант Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения: [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://mkb-10.com/index.php?pid=13310>

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

30. Меских, Е.В. Применение прожестожеля при диффузных формах мастопатии / Е.В. Меских, Н.И. Рожкова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 1. – С. 57–60.

31. Новые патогенетические аспекты распространенного инфильтративного эндометриоза: теории и практика / Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 4. – С. 31 – 36.

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

33. Понедельникова, Н.В. Интервенционные радиологические технологии в диагностике непальпируемых новообразований молочных желез: автореферат дис. канд. мед. наук / Р.В. Понедельникова – М., 2011. – 24с.

34. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://base.garant.ru /70352632/#ixzz5YoElO0N9>.

35. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

[Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70218364/#ixzz5Yof5vPgG>.

36. Рожкова, Н.И. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы / Н.И. Рожкова, Е.В. Меских, Л.М. Бурдина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 2. – С. 48 – 54.

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

38. Родионов, В.В. Доброкачественные заболевания молочных желез Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение / В.В. Родионов, А.А. Сметник // 2018. – № 1. – С. 90 – 100.

39. Сметник, В.П. Молочная железа как своеобразный интракринный орган / В.П. Сметник, В.В. Коновалова // Вестник репродуктивного здоровья. – 2009. – № 1. – С. 39 – 44.

40. Солнцева, И.А. Возможности эхографии в диагностике диффузного фиброаденоматоза молочных желез: автореферат дис. канд. мед. наук / И.А. Солнцева. – СПб., 2002. – 31 с.

41. Труфанов, Г.Е. УЗИ с эластографией в маммологии / Г.Е. Труфанов, В.В. Рязанов, Л.И. Иванова – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПБ», 2016. – 256 с.

42. Тухбатуллин, М.Г. Применение соноэластографии в диагностике заболеваний репродуктивной системы / М.Г. Тухбатуллин, Л.Е. Терегулова, К.В. Янакова // Приволжский онкологический вестник. – 2015. – №1. – С. 12– 18.

43. Филиппова, Е.С., Козаченко И.Ф., Быков А.Г. Современный взгляд на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников (обзор литературы) / Е.С. Филиппова, И.Ф. Козаченко, А.Г. Быков // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 72-80.

44. Хромов-Борисов, Н.Н. Бейзовский анализ качества диагностических тестов / Н.Н. Хромов-Борисов // Превентивная медицина сегодня. – 2006. – № 1. – С. 27 – 38.

45. Хромов-Борисов, Н.Н. Биостатистические программы свободного доступа / Н.Н. Хромов-Борисов // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 4. – С. 154 – 159.
46. Хромов-Борисов, Н.Н. Гармонизация статистических доказательств и предсказаний в биомедицине / Н.Н. Хромов-Борисов // Мы продолжаем традиции российской статистики: сб. докладов междунар. науч.-практ. конф. «I Открытый российский статистический конгресс» (Новосибирск, 20-22 октября 2015 г.): в 4 т. - Т 4: Теоретические поиски и предложения / Российская ассоциация статистиков; Федеральная служба государственной статистики и РФ; Новосиб. гос. ун-т экономики и управления. – Новосибирск: НГУЭУ. – 2016. – С. 39 – 53.
47. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация : Клинические рекомендации по ведению больных / Л.В. Адамян [и др.]. – М., 2013. – 62 с.
48. Эхография органов малого таза у женщин. Эндометриоз: практическое пособие / В.Н. Демидов [и др.]. – М.: Инф. «Скрипто», 1997.– Вып.1.– 60с.
49. Ярмолинская, М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: автореферат дис. ... д-ра мед. наук / М.И. Ярмолинская. – СПб., 2009. – 40 с.
50. Ярмолинская, М.И. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных с наружным генитальным эндометриозом / М.И. Ярмолинская, М.С. Флорова // Проблемы репродукции. – 2017. – Т.23, №.1. – С. 70 – 79.
51. Ярмолинская, М.И. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы / М.И. Ярмолинская, Э.К. Айламазян. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 615 с.
52. Adamson, G.D. Endometriosis Fertility Index: is it better than the present staging systems? / G.D. Adamson // Curr.t Opinion Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 25, № 3. – P.186 – 192.

53. Adamson, G.D., Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system / G.D. Adamson, D.J. Pasta // *Fertil Steril.* – 2010. – Vol. 94. – P. 1609 – 1615.
54. Ader, D.N. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample / D.N. Ader, M.W. Browne // *Am J Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 177, № 1. – P. 126 – 132.
55. Ader, D.N. Cyclical mastalgia: premenstrual syndrome or recurrent pain disorder? / D. N. Ader, C.D. Shriver, M.W. Browne // *J Psychosom Obstet Gynaecol.* – 1999. – Vol. 20, № 4. – P. 198 – 202.
56. Agarwal, S.K., Treatment of Endometriosis with the GnRHa Deslorelin and Add-Back Estradiol and Supplementary Testosterone / S. K. Agarwal, A. Daniels, S.R. Drosman [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2015. – Vol. 2015 – P. 1 – 9.
57. Alonzo-Sosa, J.E. Prevalence of fibrocystic disease of breast in patients with endometriosis / J. E. Alonzo-Sosa, M.A. Cárdenas-Bazan, J. Dávila-Velazquez [et al.] // *Ginecol Obstet Mex.* – 1996. – Vol. 64. – P. 283 – 285.
58. American College of Radiology. ACR Practice Guideline for the Performance of Screening and Diagnostic Mammography. – 2013. – C.121 – 140. URL: [http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Screening\\_Mammography.pdf](http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Screening_Mammography.pdf).
59. Angiogenesis: a new theory for endometriosis / D.L. Healy [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 1998. – Vol. 4. – P. 736 – 740.
60. Are mood and anxiety disorders and alexithymia associated with endometriosis? A preliminary study / G. Cavaggioni [et al.] // *BioMed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 6. – P. 1 – 5.
61. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms : an ultrivariate analysis of over 1000 patients / P. Vercellini [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 266 – 271.
62. Balasch, J. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study



/ J. Balasch, M. Creus, F. Fábregues [et al.] // Hum Reprod. – 1996. – Vol.11, № 2. – P. 387–91.

63. Ballweg, M.L. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe / M.L. Ballweg // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2003. – Vol. 16 (Suppl). – P. 21–26.

64. Ballard, K.D. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case–control study—Part 1 / K.D. Ballard, H.E. Seaman, de C.Vries, J. Wright // BJOG. – 2008. – Vol.115. – P.1382 – 1391.

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

66. Barton, M.B. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome / M.B. Barton, J.G. Elmore, S. W. Fletcher // Ann Intern Med. – 1999. –Vol. 130, № 8. – P. 651–657.

67. Bener, A. Assessing Breast Cancer Risk Estimates Based on the Gail Model and Its Predictors in Qatari Women / A. Bener, F. Catan // Journal of Primary Care & Community Health. – 2017. – Vol. 8, № 3. – P. 180 – 187.

68. Benjamin, D. J., Redefine statistical significance / D.J. Benjamin, J.O. Berger, M. Johannesson, M. [et al.] // Nature Human Behaviour. –2018.– Vol 2 . – P. 6–10.

69. Bland, K.I. The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases / K.I. Bland, E.M. Copeland [et al.] // 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier . –2009. – P. 87–96, 123 – 128.

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

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

72. Boyd, N.F. Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease. Reference Pathologists of the Canadian National Breast Screening Study / N.F.Boyd, H.M. Jensen, G. Cooke [et al.] // *Eur J Cancer Prev.* – 2000. – Vol. 9, № 1. – P. 15 – 24.
73. Boyd, N.F. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer / N.F. Boyd, H. Guo, L.J. Martin [et al.] // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 227–236.
74. Brosens, I. Endometriosis: a life cycle approach? / I. Brosens, P. Puttemans, G. Benagian // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2013. – P.307 – 316.
75. Bulletti, C. Endometriosis and infertility / C. Bulletti, M. E. Coccia, S. Battistoni [et al.] // *J Assist Reprod Genet.* – 2010. – Vol. 27, № 8. – P. 441– 447.
76. Calaf, G. Influence of lobular development on breast epithelial cell proliferation and steroid hormone receptor content / G. Calaf, M.E. Alvarado, G.E. Bonney [et al] // *Int J Oncol.* – 1995. – Vol. 7. – P. 1285 – 1288.
77. Chiedozie, L.C. Mastalgia and breast tumor in Nigerian women / L.C. Chiedozie, M. N. Guirguis / *West Afr J Med.* – 1990. – Vol. 9, № 1. – P. 54–8.
78. Chmaj-Wierzchowska, K. Assessment of pain and stress intensity among women with ovarian endometriomas versus teratomas / K. Chmaj-Wierzchowska, M. Kampioni, M. Wilczak [et al.] // *Pain Res Manag.* – 2015. –Vol. 20, № 3. – P. 133–136.
79. Classification of endometriosis 1996 / Revised American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol.67, № 5. – P. 817 – 821.
80. Colquhoun, D. An investigation of the false discovery rate and the misinterpretation of p-values / D. Colquhoun // *Royal Society Open Science.* – 2014. – Vol. 1, № 3. – P. 140216–140216.
81. Correlation of high-risk human papilloma viruses but not of herpes viruses or Chlamydia trachomatis with endometriosis lesions / P. Oppelt, S.P. Renner, R. Strick [et al.] // *Fertil. Steril.*– 2010. – Vol.93, № 6. – P.1778 – 1786.

82. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis [Electronic resource] / C. Farquhar [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – № 4. – CD000068.
83. Davies, E.L. The long-term course of mastalgia / E.L. Davies, C.A. Gateley, M. Miers[et al.] // *J R Soc Med.* – 1998. – Vol. 91, № 9. – P. 462–4.
84. De Graaff, A.A. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: Results from an international cross-sectional survey / A.A. De Graaff, T.M. D’Hooghe, G.A. Dunselman [et al.] // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28. – P. 2677–2685.
85. DiVasta, A. D. The use of gonadotropin releasing hormone analogues in adolescent and young patients with endometriosis / A.D. DiVasta, M.R. Laufer // *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* – 2013. – Vol. 25, № 4. – P. 287–292.
86. Dobrosavljevic, A. Diagnostic value of breast ultrasound in mammography BI-RADS 0 and clinically indeterminate or suspicious of malignancy breast lesions / A. Dobrosavljevic, S. Rakic, B. Nikoli [et al.] // *Vojnosanit Pregl.* – 2016. –Vol. 73, №3. – P.239 – 245.
87. D’Orsi, C.J. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System / C.J.D’Orsi, E.A. Sickles, E.B.Mendelson // American College of Radiology, 5th Edition, Reston, VA. – 2014 [Electronic resource] [<http://www.radiologyassistant.nl/en/p53b4082c92130>].
88. Duijm, L.E. Value of breast imaging in women with painful breasts:observational follow up study / L. E. Duijm, G.L. Guit, J.H. Hendriks [et al.] // *BMJ.* – 1998. –Vol. 317, – P. 1492 – 5.
89. Dyrstad, S.W. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis / S.W. Dyrstad, Y. Yan, A.M. Fowler, G.A. Colditz // *Breast Cancer Res Treatment.* – 2015. –Vol. 149, № 3. – P. 569 – 75.
90. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // S. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20, № 10. – P. 2698 – 2704.
91. Eskenazi, B. Epidemiology of endometriosis/ B. Eskenazi, M.L. Warner // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 1997. – Vol. 24, №2. – P. 235 – 258.

92. Falcone, T. Clinical management of endometriosis / T. Falcone, D.I. Lebovic // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 118, No 3. – P. 691–705.
93. Farland, L.V. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis / L.V. Farland, S.A. Missmer, A. Bijon [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol.32, № 8. – P.1732 – 1742.
94. Farland, L.V. A Prospective study of Endometriosis and Risk of Benign Breast Disease / L.V. Farland, R.M. Tamimi, A.H. Eliassen [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2016. – Vol. 159, №3. – P. 545 – 552.
95. Fariselli, G. Localized mastalgia as presenting symptom in breast cancer / G. Fariselli, P. Lepera, G. Viganotti [ et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 1988. –Vol. 14, № 3. – P. 213 – 5.
96. Farquhar, C. Endometriosis / C. Farquhar, // *BMJ.* – 2007. – Vol. 334. – P. 249–253.
97. Faul, F. G Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences / F. Faul, E. Erdfelder, A.G. Lang, A. Buchner // *Behavior Research Methods.* – 2007. – № 39. – P. 175 – 191.
98. Fentiman, I.S. Assessment of breast problems / I.S. Fentima, H.Hamed // *Int J Clin Pract.* – 2001. – Vol. 55, № 7. – P. 458– 60.
99. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit [ et al.] // *Int J Cancer.* – 2015. – Vol. 136. – P. 359 – 386.
100. Gemmill, J.A. Cancers, infections, and endocrine diseases in women with endometriosis / J.A. Gemmill,P. Stratton, S. D.Cleary [at al.] // *Fertil Steril.*- 2010. – № 94. – P. 1627–1631.
101. Ghosh, K. Tissue composition of mammographically dense and non-dense breast tissue / K. Ghosh, K.R. Brandt, C. Reynolds [et al.] // *Breast Cancer Research & Treatment.* –2012. – Vol. 131, №1. – P. 267 – 275.
102. Giudice, L.C. Endometriosis / L.C. Giudice, S.E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 268 – 279.

103. Goodwin, P.J. Breast health and associated premenstrual symptoms in women with severe cyclic mastopathy / P. J.Goodwin, A. Miller, M.E. Del Giudice, K. Ritchie // *Am J Obstet Gynecol* . – 1997. – Vol. 176, №5. – P. 998–1005.
104. Grandi, G. The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and Menstruation during Reproductive Life // G. Grandi, A. Toss, L. Cortesi, [et al.] // *BioMed Research International* – 2015. – Vol.6 – P.1 – 10.
105. Griffith, C.D. The breast pain clinic: a rational approach to classification and treatment of breast pain/ C.D. Griffith, C.S. Dowle, C.P. Hinton, R.W. Blamey // *Postgrad Med J*. – 1987. – Vol. 63, №741. – P. 547–9.
106. Hammer, Ø. Paleontological statistics software package for education and data analysis / Ø. Hammer, D.A.T. Harper, P.D. Ryan // *Palaeontol Electron*. – 2001. – № 4. – P. 9 –18.
107. Harada, T. Role of cytokines in endometriosis / T. Harada, T. Iwabe, N. Terakawa // *Fertility and Sterility*. – 2001. – №76. – P. 1-10.
108. Hayashi, A. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis / A. Hayashi, A. Tanabe, S. Kawabe [et al.] // *J Ovarian Res*. – 2012. – Vol.5. – P. 31.
109. Hirsch, M. Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study / M. Hirsch, J.M.N. Duffy, C.S. Deguara, C.J. Davis, K.S. Khan // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2017. – Vol.210. – P.102 – 107.
110. Hummelshoj, L. Update on endometriosis / L. Hummelshoj, A. Prentice, P. Groothuis // *Womens Health (Lond Engl)*. – 2006. – Vol. 2, №1. – P. 53–56.
111. Itoh, A. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis / A. Itoh, E. Ueno, E. Tohno [et al.] // *Radiology*. – 2006. – Vol 239. –P. 341–350.
112. Johnson, N.P. Consensus on current management of endometriosis / N.P. Johnson, L. Hummelshoj // *Hum. Reprod*. – 2013. – Vol. 28, № 11. – P. 3163-3164.

113. Johnson, V.E. Revised standards for statistical evidence / V.E. Johnson // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2013. – Vol. 110, № 48. – P. 19313–7.

114. Kerlikowske, K. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study / K. Kerlikowske, R.A. Hubbard, D.L. Miglioretti [et al.] // Ann Intern. – 2011. – Vol. 155. – P. 493–502.

115. Khan, S.A. Mastalgia and breast cancer: a protective association? / S. A. Khan, A.V. Apkarian // Cancer Detect Prev. – 2002. – Vol. 26, №3. – P. 192–6.

116. King, R.J. Effects of steroid hormones and related compounds on gene transcription / R.J. King // Clin Endocrinol. – 1992. – Vol. 36. – P. 1 – 14.

117. Kitawaki, J. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain / J. Kitawaki, I. Kusuki, K. Yamanaka [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 157. – P. 212 – 216.

118. Kodati, V.L. Role of Shigella infection in endometriosis: a novel hypothesis / V.L. Kodati, S. Govindan, S. Movva [et al.] // Med. Hypotheses. – 2008. – Vol.70, № 2. – P.239 – 243.

119. Kraemer, H.C. How to assess the clinical impact of treatments on patients, rather than the statistical impact of treatments on measures / H.C. Kraemer, E. Frank, D.J. Kupfer // International Journal of Methods in Psychiatric Research. – 2011. – Vol. 20, № 2. – P. 63 – 72.

120. Kullberg, C. Female white-collar workers remain at higher risk of breast cancer after adjustments for individual risk factors related to reproduction and lifestyle / C. Kullberg, J. Selander, M. Albin // Occup Environ Med. – 2017. – Vol. 4. pii: oemed-2016-104043.

121. Kumar, V. Functional domains of the human estrogen receptor / V. Kumar, G.S. Stack, M. Berry [et al.] // Cell. – 1987. – Vol. 51. – P. 941 – 951.

122. Lebovic, D.I. Immunology of endometriosis / D.I. Lebovic, M.D. Muller, D. Hornung [et al.] // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2002. – Vol. 22, № 3. – P. 585 – 598.
123. Lee, A. W. Evidence of a genetic link between endometriosis and ovarian cancer / A.W. Lee, C. Templeman, D.A. Stram [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2016. – Vol.105, № 1. – P. 35-43.
124. Leinster, S.J. Cyclical mastalgia: clinical and mammographic observations in a screened population / S.J. Leinster, G.H. Whitehouse, P.V. Walsh // *Br J Surg.* – 1987. – Vol. 74, №3. – P. 220 –2.
125. Leung, J.W. Utility of targeted sonography in the evaluation of focal breast pain / J.W. Leung, P.J. Kornguth, M.B. Gotway // *J Ultrasound Med.* – 2002. – Vol.21, № 5. – P. 521 – 6.
126. Li, T. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer / T. Li, L. Sun, N. Miller [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* – 2005. – Vol. 14, №2. – P. 343 – 9.
127. Lin, X. Confirmed value of shear wave elastography for ultrasound characterization of breast masses using a conservative approach in Chinese women: a large-size prospective multicenter trial / X.Lin, C.Chang, C.Wu // *Cancer Manag Res.* 2018. – Vol. 10. – P. 4447 – 4458.
128. Lorencatto, C. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain / C. Lorencatto, C.A. Petta, M.J. Navarro [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 85. – P. 88 – 92.
129. Louis, T. Effective communication of standard errors and confidence intervals / T. Louis, S.L. Zeger // *Biostatistics.* – 2009. – № 10. – P. 1–2.
130. Love, J. Software to Sharpen Your Stats. APS / J. Love, R. Selker, J. Verhagen [et al.] // *Observer.* – 2015. – Vol.28, №3. – P. 12 – 16.
131. Maddox, P.R. Non-cyclical mastalgia: an improved classification and treatment / P.R. Maddox, B.J. Harrison, R.E. Mansel, L.E. Hughes // *Br J Surg.* – 1989. –Vol. 76. №9. – P. 901– 4.

132. Mansel, R.E. ABC of breast diseases. Breast pain / Mansel, R.E.// *BMJ* . – 1994. – Vol. 309. (6957). – P. 866 – 8.
133. Mansel, R.E. Breast pain and nodularity. In: *Benign disorders and diseases of the breast* / R.E. Mansel, D.J. Webster, H.M. Sweetland // Elsevier. – 2009. – P. 107 – 39.
134. Marsh, E.E. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly / E.E. Marsh, M.R. Laufer // *Fertil Steril*. – 2005. – Vol. 83. – P.758 – 60.
135. McCormack, P.L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis / P.L. McCormack // *Drugs*. – 2010. – Vol. 12, № 16. – P. 2073 – 2088.
136. McClenathan, J.H. Adenoid cystic breast cancer / J.H McClenathan, G. de la Roza / *Am J Surg*. – 2002. –Vol. 183, №6. – P. 646 – 9.
137. Morrow, M. The Evaluation of Common Breast Problems/ M. Morrow // *Am Fam Physician*. – 2000. – Vol.61, № 8. – P.2371 – 2378.
138. Mueck, A.O. What makes dienogest a unique progestogen for the treatment of endometriosis? / A.O. Mueck // *Gynaecol Forum*. – 2010. – Vol.15, №2. – P.18–23.
139. Munksgaard, P. S. The association between endometriosis and ovarian cancer: A review of histological,genetic and molecular alterations. / P.S. Munksgaard, J. Blaakaer / *Gynecologic Oncology*. – 2016. – Vol. 124, № 1. –P. 164 – 9.
140. Newcombe, R.G. Confidence Intervals for Proportions and Related Measures of Effect Size / R.G. Newcombe. – CRC Press. – 2012. – 468 p.
141. NCCN – Evidence-Based Cancer Guidelines. [Electronic resource] <https://www.nccn.org/>.
142. Olawaiye, A. Mastalgia: a review of management / A.Olawaiye, M. Withiam-Leitch, G. Danakas, K. Kahn // *J Reprod Med*. – 2005. –Vol. 50, №12. – P. 933 – 9.
143. Onstad, M. Benign breast disorders / M. Onstad, A. Stuckey // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2013. – Vol. 40, №3. – P. 459 – 473.



144. Ophir, J. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir, I. Cespedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi, X. Li // *Ultrason Imaging*. – 1991. – Vol. 13. – P. 111 – 134.
145. Ota, Y. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma / Y. Ota, M. Andou, S. Yanai [et al.] // *JEPPD*. – 2015. – Vol.17, №2. – P.63 – 6.
146. Ozkan, S. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments / S. Ozkan, W. Murk, A Arici // *Ann N Y Acad Sci*. – 2008. –Vol. 1127. – P. 92 – 100.
147. Parazzini, F. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities / F. Parazzini, G. Esposito, L. Tozzi [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2017. – Vol.209. – P.3 – 7.
148. Parker, K.J. The evolution of vibration sonoelastography / K.J Parker // *Current Medical Imaging Reviewes*. – 2011. – Vol. 7. – P. 283 – 291.
149. Plu-Bureau, G. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study / G. Plu-Bureau, M.G. Le, R. Sitruk-Ware, J.C. Thalabard // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* . – 2006. – Vol. 15, № 6. – P. 1229 – 31.
150. Practice Committee of the American society for Reproductive Medicine Endometriosis and infertility: a committee opinion // *Fertil Steril*. – 2012. –Vol.98. – P. 591–598.
151. Preece, P.E. Importance of mastalgia in operable breast cancer / P.E. Preece, M. Baum, R.E. Mansel [et al.] // *Br Med J (Clin Res Ed)*. – 1982. – Vol. 284 (6325). –P. 1299 – 300.
152. Price, E.R. The California breast density information group: a collaborative response to the issues of breast density, breast cancer risk, and breast density notification legislation / E.R. Price, J. Hargreaves, J.A. Lipson [et al.]// *Radiology*. – 2013. –Vol. 269. – P.887 – 892.
153. Quaas, A.M. On-label and off-label drug use in the treatment of endometriosis / A.M. Quaas, E.A. Weedon, K.R. Hansen / *Fertility and Sterility*. – 2015. – Vol. 103, №3. – P. 612 – 625.

154. Regini, E. Role of sonoelastography in characterising breast nodules: preliminary experience with 120 lesions / E. Regini, S. Bagnera, D. Tota [et al.] // *Radiol Med* . – 2010. – Vol. 115. – P. 551 – 562.

155. Relationship between endometriosis stage, characteristics of endometriotic lesions and severity of dysmenorrhoea / M. Ye, H. Guo, J. Han [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2015. – Vol.95, № 9. – P.685 – 688.

156. Ren, K. Role of IL-1 beta during pain and inflammation / K. Ren, R. Torres // *Brain Rs. Rev.* – 2009. – Vol. 60, № 1. – P. 57 – 64.

157. Rhodes, D.J. Awareness of breast density and its impact on breast cancer detection and risk / D.J. Rhodes, C.R. Breitkopf, J. Y. Ziegenfuss [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 1143 – 1150.

158. Rosenberg, K. Endometriosis is Associated with Higher CHD Risk / K. Rosenberg // *Am. J. Nurs.* – 2016. – Vol.116, № 8. – P.54.

159. Rouder, J.N. Bayesian t-Tests for Accepting and Rejecting the Null Hypothesis / J.N. Rouder, P.L. Speckman, D.Sun, R.D. Morey, G. Iverson // *Psychonomic Bulletin & Review.* – 2009. – №16. – P. 225 – 237.

160. Russo, J, Russo I.H. Development of the human breast/J. Russo, I. H. Russo // *Maturitas* . – 2004. – Vol. 49, №1. – P. 2 – 15.

161. Russo, J. A critical approach to the malignant transformation of human breast epithelial cells / J. Russo, G. Calaf, I.H. Russo // *Crit Rev Oncog.* –1993. –Vol.4. – P.403 – 417.

162. Russo, J. Biology of the disease: comparative study of human and rat mammary tumorigenesis / J. Russo, B.A. Gusterson, A. Rogers [et al] // *Lab Invest.* – 1990–Vol. 62. – P. 244 – 278.

163. Sampson, J. A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / J.A. Sampson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1927. – Vol. 14. – P. 422 – 469.

164. Saenz, R.B. Evaluation of common breast problems in family practice / Saenz, R.B.// *Am Fam Physician.* – 2000. –Vol. 61, №8. – P. 2327 – 8.

165. Samoli, E. The hormonal profile of benign breast disease/ E. Samoli, D. Trichopoulos, A. Ligiou [et al] // *Br J Cancer*. – 2013. – Vol. 108. – P. 199 – 204.
166. Santen, R.J. Benign Breast disorders/ R.J. Santen // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353, №3. – P. 275 – 85.
167. Senkus, E. Primary Breast Cancer: ESMO /E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno [et al.] // *Clin Pract Guidelines Ann Oncol*. – 2015. – Vol. 26, № 5. – P. 8 – 30.
168. Sepulcri, R. D. P. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis / R. D. P. Sepulcri, V. F. D. Amaral // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2009. – Vol. 142, №1. – P. 53 – 56.
169. Sinaii, N. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis / N. Sinaii, S.D. Cleary, M.L. Ballweg [et al.] // *Hum Reprod*. – 2002. – Vol. 17. – P. 2715 – 2724.
170. Silvera, S. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence / S. Silvera, T. Rohan // *Breast Cancer Res Treatment*. – 2008. – Vol. 110, № 3. – P. 397– 409.
171. Smallwood, J.A. Mastalgia; is this commonly associated with operable breast cancer? / J.A. Smallwood, D.A. Kye, I. Taylor // *Ann R Coll Surg Engl*. – 1986. – Vol. 68, № 5. – P. 262 – 3.
172. Sterne, J.A. Sifting the evidence-what's wrong with significance tests? Another comment on the role of statistical methods / J.A. Sterne, G. Davey Smith // *B.M.J*. – 2001. – Vol. 322 (7280). – P. 226 – 231.
173. Sourial, S. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis/ Sourial S. [et al.] // *International Journal of Reproductive Medicine*. – 2014. – P. 1 – 9.
174. Strowitzki, T., Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study / T. Strowitzki [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2010. – Vol. 151. – P. 193 – 198.
175. Strowitzki, T. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: A 24-week, randomized, multicentre, open-label

trial / T. Strowitzki, J. Marr, C. Gerlinger [et al.] // Hum Reprod. – 2010. – Vol. 25, №3. – P.633 – 641.

176. Strebhardt, K. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress /K. Strebhardt, A. Ullrich // Nat Rev Cancer. – 2008. – Vol. 8. –P. 473 – 80.

177. Tanase, Y. Malignant Transformation from Endometriosis to Atypical Endometriosis and Finally to Endometrioid Adenocarcinoma within 10 Years / Y. Tanase [et al.] // Case Rep Oncol. – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 480 – 484.

178. Tice, J.A. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer / J.A. Tice, D.L. Miglioretti, C.S. Li [et al.] // J Clin Oncol . – 2015. –Vol. 33, №28. – P.137 – 43.

179. Tumyan, L. Negative predictive value of sonography and mammography in patients with focal breast pain/ L. Tumyan, A.C. Hoyt, L.W. Bassett// Breast J. – 2005.– Vol. 11,№ 5. – P. 333 – 7.

180. Uimari, O. Do symptomatic endometriosis and uterine fibroids appear together? / O. Uimari, I. Järvelä, M. Ryyänen // J Hum Reprod Sci. – 2011. – Vol. 4, №1. – P. 34 – 8.

181. Vachon, C.M. Aromatase immunoreactivity is increased in mammographically dense regions of the breast / C.M. Vachon, H. Sasano, K. Ghosh [et al.] // Breast Cancer Research & Treatment. – 2011. . – Vol. 125, №1. – P. 243 – 252.

182. Vaidyanathan, L. Benign breast disease: when to treat, when to reassure, when to refer/ L.Vaidyanathan, K. Barnard, D.M. Elnicki // Cleve Clin J Med. – 2002. – Vol. 69, №5. – P. 425 – 32.

183. Vercellini, P. Are combined hormonal contraceptives the neglected treatment for symptomatic endometriosis? / P. Vercellini // Fertility and Sterility. – 2018. – Vol. 110, № 1. – P. 61 – 62.

184. Vetvicka, B. Current theories on endometriosis pathogenesis / B.Vetvicka, M. Kralickova // Edorium J Mol Pathol. – 2015. –Vol. 1. – P.1 – 4.

185. Vodolazkaia, A. Vascular endothelial growth factor pathway in endometriosis: genetic variants and plasma biomarkers/ A. Vodolazkaia, B.T. Yesilyurt, C.M. Kyama [et al.] / *Fertility and Sterility*. – 2016. –Vol. 105, № 4. – P. 988 – 996.

186. Watkins, M.W. An EXCEL program for calculating and graphing the Receiver Operating Characteristic (ROC) [Computer software] / M.W. Watkins // State College, PA: Ed & Psych Associates 2000.

187. Wengert, G. J. Density and tailored breast cancer screening: practice and prediction – an overview / G.J. Wengert, T.H. Helbich, P. Kapetas [at al.] // *Acta Radiol Open*. – 2018 . – Vol 9, № 7 – P. 2058460118791212.

188. Wetzig, N. R. Mastalgia: a 3 year Australian study / N.R. Wetzig // *J Surg*. – 1994. –Vol. 64, № 5. –P. 329 – 31.

189. Wisbey, J. R. Natural history of breast pain/ J.R. Wisbey, S. Kumar , R.E. Mansel [ et al.] // *Lancet*. – 1983. –Vol. 2, № 8351. – P. 672 – 4.

190. Wise, J. Women with endometriosis show higher risk for heart disease / J. Wise // *BMJ*. – 2016. – Vol. 353. – P.i1851.

191. Xia, J. Using MetaboAnalyst 3.0 for Comprehensive Metabolomics Data Analysis/ J. Xia, D.S. Wishart // *Current Protocols in Bioinformatics*. – 2016. – Vol. 55. № 1– P. 14.10.1-14.10.91. (<http://www.metaboanalyst.ca/faces/home.xhtml>).

192. Yilmaz, M. Risk of breast cancer, health beliefs and screening behaviour among Turkish academic women and housewives / M.Yilmaz, G. Guler, M. Bekar, N. Guler // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2011. –Vol. 12. – P. 817-822.