

Клініко-ендокринологічні особливості гіперпроліферативних процесів матки та грудних залоз у жінок репродуктивного віку

О. Д. Лещова

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: оцінити клініко-ендокринологічні особливості гіперпроліферативних процесів матки та грудних залоз у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У дослідження включено 180 жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія і 30 здорових жінок, що не мали патології ендометрія (контрольна група). До основної групи увійшли 90 хворих, які були розподілені на 3 підгрупи: у підгрупу 1 включені хворі з поєднанням лейоміоми матки та аденоміозу ($n = 30$); у підгрупу 2 – хворі з лейоміомою матки у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія ($n = 30$); у підгрупу 3 – хворі, які мають поєднання лейоміоми матки, аденоміозу і гіперплазії ендометрія ($n = 30$). До групи порівняння включені 90 пацієнток, які були розділені на 3 підгрупи: підгрупа А – пацієнтки з ізольованою лейоміомою матки ($n = 30$); підгрупу Б – з ізольованим аденоміозом ($n = 30$); підгрупу В – з ізольованими гіперпластичними процесами ендометрія ($n = 30$).

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

Результати. Серед 180 пацієнток з доброякісними гіперпластичними процесами матки фіброзно-кістозну хворобу грудних залоз мали 59%; дифузну форму – 66% і осередкову – 34% жінок. У контрольній групі ознак фіброзно-кістозної хвороби не було виявлено в жодному випадку. Фіброзно-кістозна хвороба грудних залоз достовірно частіше виявлялася у пацієнток з поєднаними гіперпластичними процесами матки – в $78,3 \pm 1,9\%$ випадків, ніж у хворих з ізольованими проліферативними процесами матки – у $42,3 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$). Статистично достовірною ($p < 0,05$) виявилася і вища частота осередковою формою фіброзно-кістозної хвороби в основній групі, ніж у групі порівняння. Біопсію тканини грудних залоз було виконано 36 пацієнткам з осередковою формою фіброзно-кістозної хвороби. При гістологічному дослідженні біоптатів в 32% випадків виявлено проліферативну форму фіброзно-кістозної хвороби без атипії, в 68% – непроліферативну форму.

У пацієнток основної групи достовірно частіше, ніж у групі порівняння виявлялася проліферативна форма фіброзно-кістозної хвороби. Відносний ризик

раку грудних залоз протягом 5 років за критерієм Гейла у пацієнток 36–45 років із солітарними гіперпластичними процесами матки достовірно вище, ніж у здорових жінок групи контролю того самого віку, але нижче, ніж у пацієнток з поєднаними гіперпластичними процесами ендо- і міометрія.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать, що до чинників ризику розвитку поєднаних доброякісних проліферативних захворювань ендо- і міометрія у жінок репродуктивного віку належать: наявність у пацієнтки ожиріння, захворювань серцево-судинної системи, травного тракту і гепатобіліарної системи. Хворі з проліферативною формою фіброзно-кістозної хвороби грудних залоз і поєднаними гіперпластичними захворюваннями матки належать до групи високого ризику розвитку раку грудної залози.

У патогенезі поєднаних форм доброякісних гіперпластичних захворювань матки в репродуктивному віці відіграють провідну роль гормональна недостатність функції яєчників, що проявляється ановуляцією і недостатністю лютеїнової фази.

Ключові слова: проліферативні процеси матки та грудних залоз, клініка, ендокринологія, репродуктивний вік.

Доброякісні проліферативні захворювання матки – лейоміома (ЛМ), аденоміоз (АМ) і гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) є частою причиною порушень репродуктивного здоров'я, зниження якості життя і соціальної дезадаптації у жінок репродуктивного віку [1–3]. ЛМ діагностують у 12–25%, ГПЕ – у 10–18%, АМ – у 12–50% жінок репродуктивного віку. Різні поєднання цих захворювань зустрічаються у кожній третій з обстежених жінок [4–6]. Мастопатію фіксують у 36 % жінок із ГПЕ [7, 8].

Множинність і синхронність виникнення доброякісних пухлин зазвичай розцінюється як прогностично несприятливий чинник, що свідчить про активність проліферації та з урахуванням онкологічної настороженості часто визначає активну хірургічну тактику [9, 10].

Як провідні чинники патогенезу ГПЕ і міометрія розглядалися ановуляція, абсолютна або відносна гіперестрогенія, порушення рецепторного апарату до статевих стероїдних гормонів [11–13]. Водночас традиційна гормональна терапія гіперплазії ендометрія ефективна лише у кожній другій жінки, медикаментозне лікування ЛМ і внутрішнього генітального ендометріозу, зважаючи на недостатню ефективність, має обмежене вживання. При поєднаних проліферативних захворюваннях матки ефективність гормональної терапії знижена найбільшою мірою [14, 15]. Це свідчить про необхідність додаткового вивчення клініко-ендокринологічних особливостей у таких жінок.

Мета дослідження: оцінювання клініко-ендокринологічних особливостей гіперпроліферативних процесів матки та грудних залоз (ГЗ) у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включені жінки репродуктивного віку з ГПЕ і міометрія і 30 здорових жінок, що не мали патології ендо- і міометрія (контрольна група).

До основної групи увійшли 90 пацієнток, які були розподілені на три підгрупи:

- підгрупа 1 – хворі з поєднанням ЛМ і АМ (n = 30);
- підгрупа 2 – хворі з ЛМ у поєднанні з ГПЕ (n = 30);
- підгрупа 3 – хворі, що мають поєднання ЛМ, АМ і гіперплазії ендометрія (n = 30).

До групи порівняння увійшли 90 пацієнток, які також були розподілені на три підгрупи:

- підгрупа А – пацієнтки з ізольованою ЛМ (n = 30);
- підгрупа Б – пацієнтки з ізольованим АМ (n = 30);
- підгрупа В – пацієнтки з ізольованими ГПЕ (n = 30).

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розрахунок ризику розвитку лейоміоми з урахуванням анамнестичних даних

Для створення математичної моделі, що дозволяє прогнозувати розвиток гіперпластичних процесів матки, був використаний метод аналізу дискримінанта, що дозволяє побудувати лінійну комбінацію різних ознак, підставляючи значення в яку можна набути значення функції дискримінанта. Значення коефіцієнтів канонічної кореляції наведені в табл. 1. Функцію дискримінанта вивчали, якщо коефіцієнт канонічної кореляції становив $\geq 0,33$ (табл. 1).

Ризик виникнення ЛМ у пацієнток з наявністю захворювань ендокринної системи можна оцінити, використовуючи наступну функцію:

Ризик розвитку ЛМ: $1,979 \times \text{значення змінної для ожиріння} + 0,102 \times \text{значення змінної для аутоімунного тиреоїдиту} + 0,064 \times \text{значення змінної для цукрового діабету} + 0,046 \times \text{Вік} - 2,445$

Значення змінної для цукрового діабету, аутоімунного тиреоїдиту, ожиріння: 0 – відсутність захворювання, 1 – наявність захворювання.

Якщо значення функції ближче до нуля, то ризик розвитку ЛМ мінімальний, якщо ближче до 1 – ризик високий.

Таблиця 1

Значення коефіцієнтів канонічної кореляції для предикторів проліферативних захворювань матки у жінок репродуктивного віку

Оцінювані фактори	ЛМ	АМ	ГПЕ	Поєднані гіперпластичні процеси матки
Дитячі інфекції	0,055	0,059	0,03	0,067
Захворювання ТТ	0,17	0,149	0,112	0,263
Захворювання ССС	0,251	0,217	0,187	0,353
Ендокринні захворювання	0,356	0,194	0,284	0,485
Порушення менструальної функції	0,287	0,156	0,201	0,48
Порушення репродуктивної функції	0,219	0,196	0,168	0,298
Захворювання ССС + ендокринні захворювання	0,391	0,277	0,318	0,552
Захворювання ТТ + ССС + ендокринні захворювання	0,409	0,306	0,322	0,562
Порушення менструальної функції + ендокринні захворювання	0,405	0,23	0,317	0,596

Примітки: ТТ – травний тракт, ССС – серцево-судинна система.

Клінічні прояви гіперпластичних процесів матки

Основною підставою для звернення по медичну допомогу у пацієнток репродуктивного віку з ізольованими і поєднаними проліферативними захворюваннями матки були скарги на маткові кровотечі з розвитком вторинної анемії і наявність болю. У пацієнток з поєднаними ГПЕ і міометрія достовірно частіше, ніж з ізольованими, спостерігалися маткові кровотечі ($66,2 \pm 2,2\%$ і $47,9 \pm 2,2\%$ відповідно; $p < 0,001$), що призвели до анемії ($55,5 \pm 2,3\%$ і $38,2 \pm 2,1\%$ відповідно; $p < 0,001$), зокрема важкого ступеня ($18,8 \pm 2,4\%$ і $4,9 \pm 1,5\%$ відповідно; $p < 0,001$).

Відмінностями больового синдрому в основній групі від групи порівняння була достовірно вища його частота $48,7 \pm 2,3\%$ і $24,4 \pm 1,9\%$ відповідно ($p < 0,001$) та інтенсивність (вище 7 балів за візуально-аналоговою шкалою) у $15,7 \pm 2,0\%$, і в $7,7 \pm 2,3\%$ відповідно ($p < 0,01$).

Результати оцінки стану грудних залоз у жінок з гіперпластичними процесами матки

Серед 180 пацієнток з доброякісними гіперпластичними процесами матки фіброзно-кістозну хворобу (ФКБ) ГЗ мали 59%; дифузну форму – 66% і осередкову – 34% жінок. У контрольній групі ознак ФКБ не було виявлено в жодному випадку. ФКБ ГЗ достовірно частіше діагностували у пацієнток з поєднаними гіперпластичними процесами матки – в $78,3 \pm 1,9\%$ випадків, ніж у хворих з ізольованими проліферативними процесами матки – в $42,3 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$). Статистично достовірно ($p < 0,05$) виявилася і вища частота осередковою форма ФКБ в основній групі, ніж у групі порівняння (табл. 2).

Біопсію тканини ГЗ було виконано 36 пацієнткам з осередковою формою ФКБ. При гістологічному дослідженні біоптатів у 32% випадків виявлена проліферативна форма ФКБ без атипії, у 68% – непроліферативна форма (табл. 3).

У пацієнток основної групи достовірно частіше, ніж у групі порівняння зафіксовано проліферативну форму ФКБ. Відносний ризик раку ГЗ протягом 5 років за

Таблиця 2**Частота різних форм ФКБ у пацієнток основної групи і групи порівняння (n; M $\pm$ m %)**

Показники	Основна група, n = 90	Група порівняння, n = 90	P
Дифузна форма ФКБ	$62,8 \pm 2,5$	$72,4 \pm 3,0$	$p < 0,05$
Осередкова форма ФКБ	$37,2 \pm 2,5$	$27,6 \pm 3,0$	$p < 0,05$

Таблиця 3**Частота гістологічних форм ФКБ у пацієнток з гіперпластичними процесами матки (n; M $\pm$ m %)**

Показник	Основна група, n = 25	Група порівняння, n = 12	P
Непроліферативна форма ФКБ, усього – 21	12 $46,9 \pm 7,1$	9 $87,0 \pm 7,0$	$p < 0,01$
Проліферативна форма ФКБ без атипії, усього – 26	13 $53,1 \pm 7,1$	3 $13,0 \pm 7,0$	$p < 0,001$

Таблиця 4

Показники відносної ризику раку ГЗ у пацієнток віком 36-45 років з ФКБ (M±m)

Показник	Основна група n=90	Група порівняння, n = 90	Контрольна група, n=30	P
Коефіцієнт Гейла на 5 років	0,97 ± 0,08	0,72 ± 0,07	0,52 ± 0,06	P _{I-II} < 0,05 P _{I-III} < 0,001 P _{II-III} < 0,05

Таблиця 5

Порівняння частоти ановуляторних циклів і недостатності лютеїнової фази у пацієнток з ізольованими і поєднаними гіперпластичними процесами матки (n; M±m %)

Група	Ановуляторний цикл	Недостатність лютеїнової фази
Основна група, n = 90	18 19,2±3,6	27 27,5±4,1
Група порівняння, n = 90	14 15,3±3,3	13 14,4±3,2
p		P _{I-II} < 0,001

критерієм Гейла у пацієнток віком 36–45 років із солітарними гіперпластичними процесами матки достовірно вище, ніж у здорових жінок групи контролю того самого віку, але нижче, ніж у пацієнток з поєднаними гіперпластичними процесами ендо- і міометрія (табл. 4).

Результати дослідження гормональної функції яєчників у жінок репродуктивного віку з ГПЕ і міометрія

Достовірно частіше (46,7 ± 4,6%) недостатність гормональної функції яєчників відзначена у пацієнток основної групи (поєднані гіперпластичні процеси матки), ніж у групі порівняння (ізольовані процеси) – 29,7 ± 4,2% (p < 0,01).

Наведені у табл. 5 дані демонструють, що у пацієнток з ізольованими і поєднаними гіперпластичними процесами матки ановуляторні менструальні цикли були виявлені з однаковою частотою. Частота недостатності лютеїнової фази була достовірно вище серед пацієнток з поєднаними ГПЕ і міометрія, ніж серед пацієнток з ізольованими гіперпластичними процесами матки.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що до чинників ризику розвитку поєднаних доброякісних проліферативних захворювань ендо- і міометрія у жінок репродуктивного віку належать наявність у пацієнтки ожиріння, захворювань серцево-судинної системи, травного тракту і гепатобіліарної системи. Хворі з проліферативною формою фіброзно-кістозної хвороби грудних залоз і поєднаними гіперпластичними захворюваннями матки належать до групи високого ризику розвитку раку грудної залози.

У патогенезі поєднаних форм доброякісних гіперпластичних захворювань матки в репродуктивному віці відіграють провідну роль гормональна недостатність функції яєчників, що виявляється ановуляцією і недостатністю лютеїнової фази.

Clinical-and-endocrinological features of hyperproliferative processes of uterus and mammary glands for the women of reproductive age

O. D. Leshchova

The objective: to estimate clinical-and-endocrinological features of hyperproliferative processes of uterus and mammary glands for the women of reproductive age.

Materials and methods. In research the included women of reproductive age are with the hyperplastic processes of endo – and myometrium and 30 healthy women which did not have pathology of endo – and myometrium (control group). A basic group was made 90 patients which parted on 3 sub-groups: in a 1th sub-group patients are plugged with combination of leiomyoma of uterus and adenomyosis (n = 30); in a 2th sub-group are patients with the leiomyoma of uterus in combination with the hyperplastic processes of endometrium (n = 30); in a 3th sub-group are patients which have combination of leiomyoma of uterus, adenomyosis and hyperplasia of endometrium (n = 30). The group of comparison was made by 90 patients which parted on 3 sub-groups: sub-group A are patients with the isolated leiomyoma of uterus (n = 30); sub-group B – with isolated adenomyosis (n = 30); sub-group C – with the isolated hyperplastic processes of endometrium (n = 30).

To the complex of the conducted researches clinical, laboratory instrumental and statistical methods were included.

Results. Among 180 patients with the of high quality hyperplastic processes of uterus fibro-cystic disease of mammary glands was had 59%; diffuse form – 66% and focal – 34% women. In the control group of signs fibro-cystic disease was not found out in any case. Fibro-cystic disease of mammary glands for certain more frequent appeared for patients with the combined hyperplastic processes of uterus – at $78,3 \pm 1,9\%$ cases, what for patients with the isolated proliferative processes of uterus – in $42,3 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$).

Statistically appeared reliable ($p < 0,05$) and higher frequency by a focal form fibro-cystic disease in a basic group, what in the group of comparison. The biopsy of euiiry of mammary glands performed to 36 patients with a focal form fibro-cystic disease. At histological research of biopsies in 32% cases found out a proliferative form fibro-cystic disease without atypia, in 68% is a non-proliferative form.

For the patients of basic group for certain more frequent than in the group of comparison a proliferative form appeared fibro-cystic disease. Relative risk of breast cancer during 5 on the criterion of Geyla for patients 36–45 years from solitary by the hyperplastic processes of uterus for certain higher than for the healthy women of group of control of that age, but below what for patients with the combined hyperplastic processes of endo- and myometrium.

Conclusions. The results of the conducted researches testify that to the factors of risk of development of the combined of high quality proliferative diseases of endo- and myometrium for the women of reproductive age belong presence for the patient of obesity, diseases of the cardio-vascular system, alimentary canal and hepatobiliary system. Patients with a proliferative form fibro-cystic disease of mammary glands behave the combined hyperplastic diseases of uterus to the group of high risk of development of breast cancer.

In pathogeny of the combined forms of high quality hyperplastic diseases of uterus in reproductive age play a leading role hormonal deficiency of ovarian function, which appears anovulation and insufficiency of luteal phase.

Keywords: proliferative processes of uterus and mammary glands, clinic, endocrinology, reproductive age.

Відомості про автора

Лещова Ольга Дмитрівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ;
ORCID: 0000-0001-6496-7307; e-mail: doctorolga 11@gmail.com

Information about the author

Leshchova Olga D. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kiev
ORCID: 0000-0001-6496-7307; e-mail: doctorolga 11@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Styer AK, Rueda BR, The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. *Best Pract. Res. Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Jul;34:3–6.
2. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer A. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. *Fertility Sterility.* 2020;94(7):2703–7.
3. Ahmed El-Balat, Rudy Leon DeWilde, Iryna Schmeil, Morva Tahmasbi-Rad, Sandra Bogdanyova, Ali Fathi, and Sven Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature. *Biomed Res Int.* 2018 Jan;459–75. DOI: 10.1155/2018/459387Beckercorresponding.
4. Laughlin SK, Stewart EA. Uterine Leiomyomas: Individualize the Approach to Heterogeneous Condition. *Obstetrics & Gynecology.* 2021;17(Pt. 1.):396–400.
5. Downes E, Sikirica V, Gilbert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, Subramanian D. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Obstet Gynecol Reprod.* 2010 Sep;152(1):96–102. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.012.
6. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reproduction Update.* 2019 Nov;22(6):665–86.
7. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Obstet Gynaecol.* 2018 Aug;22(4):571–88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.002.
8. Lisiecki M, Paszkowski M, Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids – a review of literature. *Prz Menopauzalny.* 2019 Dec;16(4):137–40. DOI: 10.5114/pm.2017.72759.
9. Baird DD, Harmon QE, Upson K, et al. A prospective, ultrasound – based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: methods and results of Recruitmen. *J. Womens Health (Larchmt).* 2019;24(11):907–15.
10. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2019;124(10):1501–12.
11. Eun Ji Choi, Seong Beom Cho, Sa Ra Lee, Young Mi Lim, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;60(6):579–86. DOI: 10.5468/ogs.2019.60.6.579.
12. Cha PC, Takahashi A, Hosono N, et al. A genome wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat Genet.* 2021;43:447–50.
13. Baschinsky DY, Isa A, Niemann TH. Leiomyomatosis of the uterus. A case report with clonality analysis. *Hum Pathol.* 2020;31(11):1430–2.
14. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of Uterine Fibroids Development. Baranov VS. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec;20(24):e6151. DOI: 10.3390/ijms20246151.
15. Lin CY, Wang CM, Chen ML, Hwang BF. The effects of exposure to air pollution on the development of uterine fibroids. Lin CY, Wang CM, Chen ML, Hwang BF. *Int J Hyg Environ Health.* 2019 Apr;222(3):549–55.