ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Николаева Евгения Сергеевна

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ И В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРА ОЖИРЕНИЯ

3.2.4. Медицина труда
3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Шпагина Любовь Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор
Маринкин Игорь Олегович

Новосибирск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 4
ГЛАВА 1 ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ И В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРА ОЖИРЕНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. 13
1.1 Современная эпидемиология, классификация и роль неблагоприятных факторов. 13
1.2 Диагностические критерии и клиническая картина гиперплазии эндометрия в структуре женщин в пре- и постменопаузальном периоде и работающих в контакте с вредными производственными факторами. 17
1.3 Морфофункциональная характеристика гиперплазии эндометрия. 19
1.4 Нутритивно-метаболические изменения у пациентов с гиперплазией эндометрия, подвергающиеся воздействию органических растворителей. . . . 21
1.5 Профессиональные факторы производственной среды и их роль в развитии гиперплазии эндометрия. 24
1.6 Гиперплазия эндометрия с позиции рака. 29
ГЛАВА 2 ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. . . . 31
2.1 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда. 31
2.2 Дизайн исследования, характеристика больных. 38
2.3 Клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования. . . 42
2.4 Методы статистического анализа. 44
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ И В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРА ОЖИРЕНИЯ. 46
3.1 Гистологические типы гиперплазии эндометрия. 46
3.2. Клинические, ультразвуковые характеристики. 53
3.3 Характеристика гематологического синдрома. 57

3.4 Молекулярные факторы пролиферации, воспаления, фиброобразования. . 62
3.5. Многофакторный анализ. 72
3.6 Оптимизация диагностики атипических вариантов гиперплазии эндометрия у работающих в условиях контакта с органическими растворителями. 74
ОБСУЖДЕНИЕ. 77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. 85
ВЫВОДЫ. 86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. 88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 90
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. 103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Сохранение трудовых ресурсов России – главная задача современной медицины труда, неразрывно связанная с экономической безопасностью страны. Наилучшим решением данной задачи является современный риск-ориентированный подход. В работах Бухтиярова И. В., Кузьминой Л. П. разработаны методологические основы концепции и убедительно показаны возможности для снижения заболеваемости, инвалидизации и смертности работающего населения [19, 64]. В рамках данной модели прогноз не только вероятности развития, но и характера течения уже имеющихся профессионально обусловленных заболеваний и состояний является одной из основ управления профессиональным риском здоровью [94]. Дальнейшее совершенствование и развитие риск-ориентированного подхода связано со знанием биомеханизмов взаимодействия организма человека и факторов производственной среды, что требует дальнейших исследований в данной области.

Онкологические заболевания – вторая причина смерти после сердечно-сосудистой патологии и первая причина стойкой утраты трудоспособности [46]. В этой связи особую значимость имеет персонифицированный подход к ведению больных фоновыми и предраковыми заболеваниями, основанный на прогнозировании клинически значимых исходов.

В работах Измерова Н. Ф., Фесенко М. А., Шпагиной Л. А. было показано, что особенность профессиональных рисков здоровью работающих женщин связана с особой чувствительностью к воздействию токсичных химических веществ [30, 64]. Прогресс медицины труда, современный гигиенический мониторинг и модернизация производственных процессов позволили значительно снизить интенсивность воздействия химического фактора. По данным Роспотребнадозора, удельный вес проб с превышением предельно допустимых концентраций (ПДК) на пары и газы с 2012 до 2021 года снизился на 32,7 % и составляет всего 1,75 % [55]. В этих условиях классические формы хронических

интоксикаций встречаются очень редко и на первый план выходят другие механизмы действия ксенобиотика на организм человека, в том числе развитие гиперпластических предраковых процессов [55]. Репродуктивная система женщин относится к числу систем органов наиболее уязвимых для канцерогенов. Гиперплазия эндометрия представляет значительную проблему современной гинекологии в силу высокой распространенности и вероятности трансформации в рак эндометрия [41, 55]. Онкориск отличается значительной гетерогенностью – при атипической гиперплазии частота малигнизации составляет 20–50 % [62, 74], при простой – менее 5 % [75], что требует изучения факторов риска и патогенеза заболевания с целью поиска биомаркеров неблагоприятных исходов.

Значимость проблемы определяется и значительной распространенностью химического фактора на рабочих местах женщин. По данным Росстата, в 2021 году в России в условиях воздействия неблагоприятных факторов производственной среды были заняты 21,2 % работающих женщин, в том числе в контакте с химическим фактором – 4,7 % или 1 666 963 человека [46]. Одними из наиболее часто встречаемых химических веществ являются органические растворители. Они широко применяются в производстве машин и оборудования, химической промышленности, строительстве и других видах экономической деятельности. Доказанный для бензола, трихлорэтилена, тетрахлорэтилена канцерогенный эффект [35, 94, 98], известные данные о системности воздействия [35] определяют возможность влияния органических растворителей на фоновые и предраковые состояния. Ряд исследований показали, что эти вещества действуют на клеточный цикл опосредованно, за счет оксидативного стресса и вмешательства в эпигенетические процессы, что предполагает многообразие возможных эффектов на клиническом уровне [7, 40].

Роль органических растворителей в патогенезе, формировании клинических, гистологических особенностей гиперплазии эндометрия все еще изучена недостаточно. Большой научный интерес представляют данные, стратифицированные по наличию ожирения. Известно, что органические растворители кумулируют в жировой ткани, что влияет на токсичность [11, 15].

Кроме того, ожирение – доказанный этиологический и патогенетический фактор для гиперплазии эндометрия [41].

Степень разработанности темы диссертации

Достоверно установлено влияние ожирения на развитие гиперплазии эндометрия, а также высокий потенциал злокачественной трансформации атипической гиперплазии эндометрия. Известны системный и канцерогенный эффекты органических растворителей, в том числе возможность развития профессиональных злокачественных новообразований. Имеются достаточно четкие представления о биомеханизмах злокачественного роста в условиях воздействия органических растворителей. При этом преимущественно изучен канцерогенный эффект относительно системы крови. Известная способность органических растворителей индуцировать системное воспаление и оксидативный стресс, влиять на эндокринную регуляцию, в том числе в системе половых гормонов, что позволяет предположить их влияние на гиперпластические процессы эндометрия. Однако к настоящему времени все еще недостаточно данных о влиянии органических растворителей как профессионального фактора риска здоровью на особенности развития и течения гиперплазии эндометрия, в том числе при одновременном наличии ожирения.

Цель исследования

Оптимизировать прогноз фенотипа гиперплазии эндометрия на основе определения клинических, морфологических и молекулярных характеристик в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения.

Задачи исследования

1. Проанализировать условия труда женщин с гиперплазией эндометрия, подвергающихся воздействию органических растворителей на рабочем месте.

2. Определить особенности гистологических типов, клинических проявлений, стандартных лабораторных тестов, ультразвуковой семиотики гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения

3. Установить пролиферативную активность эндометрия, особенности воспаления и фиброобразования у больных гиперплазией эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения

4. Определить дополнительные диагностические маркеры атипических вариантов гиперплазии эндометрия у работающих в условиях воздействия органических растворителей.

Гипотеза

Воздействие органических растворителей влияет на клинические проявления гиперплазии эндометрия, вероятность атипических вариантов за счет модификации процессов пролиферации, воспаления и фиброобразования.

Объект исследования

Закономерность развития гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и ожирения.

Предмет исследования

Клинические, ультразвуковые, морфологические характеристики гиперплазии эндометрия, молекулярные маркеры пролиферации клеток эпителия и стромы эндометрия, маркеры воспаления и фиброобразования в системном кровотоке у больных гиперплазией эндометрия, работающих в условиях воздействия органических растворителей.

Научная новизна

По результатам комплексного клинико-гигиенического, морфологического и лабораторного исследования выявлены клинические и патогенетические

особенности гиперплазии эндометрия у женщин, работающих в контакте с органическими растворителями, при стратификации по фактору ожирения. Определены частота атипической гиперплазии и взаимосвязь развития неблагоприятного варианта с концентрациями толуола и ксилола в воздухе рабочей зоны, стажем работы, ожирением. Клиническими особенностями были – частота и тяжесть аномальных маточных кровотечений, увеличение М-эхо; молекулярными – увеличение концентраций в крови интерлейкинов 1β и 6, TGFβ1, FGF-2, PDGF-AB; отличиями гематологического синдрома – распространенность, нормоцитарный и нормохромный характер анемии при одновременном наличии железодефицита, транзиторная лейкопения и тромбоцитопения в анамнезе, больше у больных с атипической гиперплазией. Определен синергизм ожирения и воздействия органических растворителей относительно развития атипического гистологического варианта, клинических и ультразвуковых особенностей, гематологического синдрома, системного воспаления. Выявлены клинические и молекулярные факторы, которые в наибольшей степени ассоциированы с атипической гиперплазией эндометрия.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в существенном дополнении знаний о механизмах взаимодействия организма человека и химического фактора производственной среды. Показано влияние органических растворителей на гистологический вариант заболевания, на клинические, ультразвуковые особенности за счет модификации механизмов клеточной пролиферации, воспаления, фиброобразования.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке многофакторного дополнительного критерия диагностики атипического гистологического варианта у больных гиперплазией эндометрия, работающих в условиях воздействия органических растворителей. Критерий включает стаж работы, максимальные разовые концентрации толуола в воздухе рабочей зоны, окружность талии, концентрации PDGF-AB крови.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология исследования основана на системном подходе. В одноцентровом одномоментном неинтервенционном клинико-гигиеническом исследовании изучены отдельные элементы и их взаимосвязи: влияние производственной среды на формирование атипических форм гиперплазии эндометрия. Клинические, гистологические, ультразвуковые, молекулярные особенности заболевания определены в сравнении с группой женщин, сопоставимых по демографическим показателям и коморбидному ожирению, не подвергавшихся воздействию химического фактора.

Положения, выносимые на защиту

1. Гиперплазия эндометрия у работающих в условиях воздействия органических растворителей характеризуется частотой атипических вариантов заболевания и высокой пролиферативной активностью, преимущественно у больных с ожирением

2. Гиперплазия эндометрия у работающих в условиях воздействия органических растворителей отличается частотой и тяжестью метроррагий, анемии, увеличением М-эхо, преимущественно у больных с ожирением; увеличением концентраций в крови провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1β и 6, в большей степени у больных ожирением, и профиброзных цитокинов – трансформирующего фактора роста β (TGFβ), фактора роста фибробластов 2 (FGF-2), тромбоцитарного фактора роста AB (PDGF-AB) независимо от фактора ожирения.

3. Дополнительный многофакторный критерий диагностики атипической гиперплазии эндометрия включает: стаж работы в контакте с органическими растворителями, максимальную разовую концентрацию толуола в воздухе рабочей зоны, окружность талии, концентрацию в крови тромбоцитарного фактора роста AB.

Степень достоверности

Достоверность полученных данных подтверждается достаточным объемом выборки, использованием апробированных лабораторных и инструментальных методов, сертифицированных наборов реагентов, применением современной компьютерной программы для статистической обработки полученных данных.

Для изучения морфофункциональных, иммуногистохимических маркеров пролиферации в гинекологическом отделении ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» в течение 2019–2021 гг. было обследовано 280 человек, из них: 140 – с установленным диагнозом гиперплазии эндометрия, имеющих контакт с органическими растворителями в анамнезе, 140 – с диагнозом гиперплазия эндометрия без профессионального фактора. Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными.

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на: 16-м Российском национальном конгрессе с международным участием «Профессия и здоровье» (Владивосток, 2021).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемной комиссии «Экология, экологическая медицина, медицина труда» и проблемной комиссии «Охрана здоровья женщины» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2023).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках тем: «Клеточно-молекулярные и цитогенетические механизмы профессиональных, сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний в трудоспособном возрасте. Подходы к профилактике», номер государственной регистрации АААА-А19-119070390017-8 и «Молекулярно-биологические маркеры прогрессирования пролиферативных и атрофических процессов в органах

женской репродуктивной сферы, подходы к диагностике, лечению и реабилитации», номер государственной регистрации 121061700026-4.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты, выводы и положения работы включены в программы преподавания дисциплин специалитета «профессиональные болезни», «факультетская терапия, профессиональные болезни», программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по специальности «профпатология» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения профессиональной патологии и гинекологи ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2».

Публикации

По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации базы данных и 5 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории К1 и 1 статья в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен

98 источниками, из которых 32 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 22 таблиц и 3 рисунков.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах: анализ литературы, разработка идеи и дизайна исследования, включение и обследование больных, статистическая обработка данных, написание статей и текста диссертации. Доля личного участия автора – 90 %.

Автором лично проводился анализ санитарно-гигиенических характеристик условий труда, медицинской документации, сбор жалоб, анамнеза, физикальное и гинекологическое обследование пациенток, интравагинальное УЗИ органов малого таза, гистероскопия и лечебно-диагностическое выскабливание полости матки. Совместно, при непосредственном участии автора, выполнены следующие исследования. На базе лаборатории ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» в патологоанатомическом отделении – гистологические и иммуногистохимические исследования соскобов эндометрия. В биохимической и клинической лабораториях ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» – исследование гемограммы, исследование крови кинетическим, турбодиметрическим, иммуноферментым методами, модифицированным методом Клаусса.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации (зав. кафедрой, д-р мед. наук, профессор Шпагина Л. А.).

ГЛАВА 1 ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ И В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРА ОЖИРЕНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современная эпидемиология, классификация и роль неблагоприятных факторов

Пролиферативные процессы эндометрия в различных возрастных категориях женщин, особенно в периоде менопаузального перехода рассматриваются как пограничные процессы с аденокарциномой эндометрия [75]. На долю гиперпластических процессов эндометрия среди гинекологических заболеваний приходится от 10 до 50 %. Согласно литературным данным, в странах Западной Европы регистрируется около 200 000 новых случаев гиперплазии эндометрия в год. Хирургическому лечению подвергаются около 40 % женщин молодого возраста с гиперплазией эндометрия, что приводит к потере репродуктивной функции. Частота переходов в злокачественный процесс варьирует и составляет менее 1 % для простой гиперплазии, 3 % – для сложной гиперплазии эндометрия и до 25–29 % – для атипической гиперплазии. При сложной гиперплазии эндометрия без атипии риск развития атипической гиперплазии эндометрия составляет 7 %, а рака эндометрия – 15 %. Отмечается явная тенденция к развитию патологии эндометрия у женщин периода менопаузального перехода [22]

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2014 г.), гиперплазия эндометрия (ГЭ) делится на две группы: гиперплазия без атипии и гиперплазия с атипией (АГЭ)/эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН). Частота малигнизации для ГЭ без атипии составляет 1–3 %, в то время как для пациентов с АГЭ/ЭИН – 30 % и более. Наличие и степень выраженности гистологической картины и структурной трансформации при ГЭ являются основными критериями, определяющими риск развития аденокарциномы эндометрия. В клинической практике наряду со стандартным

подходом все большую актуальность получает применение классификации Всемирной организации здравоохранения [71, 95]

По разным данным от 25 до 80 % случаев аденокарцинома эндометрия формируется на фоне гиперпластических процессов эндометрия, которые в российской литературе объединяют термином «гиперпластические (пролиферативные) процессы эндометрия». К данной группе патологии эндометрия относят все виды гиперплазии эндометрия и полипы эндометрия разной степени дифференцировки. Усредненный период с момента постановки диагноза до формирования у пациентки рака эндометрия проходит 6,7 года. Отмечено, что заболеваемость злокачественной патологией эндометрия увеличивается с возрастом женщины. Так, по результатам национального исследования в Шотландии заболеваемость РЭ составила 6–8 на 100 тыс. женщин в год в возрасте после 50 лет [22].

Правильная клиническая оценка гиперплазии эндометрия осложняется использованием различных систем классификации. Диагностика патологии эндометрия должна была бы использовать критерии и терминологию, которые четко различали бы клинико-патологические образования и позволяли врачу выбрать правильную тактику ведения женщины и в зависимости от возрастной категории. Наиболее длительный период актуальной оставалась гистологическая классификация опухолей органов малого таза, разработанная экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1975 г. В эту классификацию Б. И. Железновым внесены поправки, которые имели отношение к доброкачественным видам гиперплазии эндометрия и позволили выделить железистую (железисто-кистозную) гиперплазию, гиперплазию с секреторным превращением, гиперплазию базального слоя. В 1994 г. ВОЗ принята 2-я редакция классификации опухолей женской половой системы, согласно которой гиперплазия эндометрия делилась на гиперплазию без клеточной атипии и гиперплазию с клеточной атипией. В каждой группе выделяли простую гиперплазию и сложную (комплексную). Однако указанные гистопатологические классификационные системы продемонстрировали широкую и переменную

степень диагностической воспроизводимости, что усложнило задачу создания стандартизированных процедур ведения пациенток [22].

Создание более расширенной системы трактовки патологических изменений эндометрия и системы классификации привело к возникновению в 2000 г. усовершенствованной системы классификации атипической гиперплазии эндометрия EIN (Endometrial intraepithelial neoplasia – эндометриальная интраэпителиальная неоплазия). Это предраковая трансформация эндометрия, которая характеризуется увеличением объема железистой ткани (объем желез самого эндометрия увеличивается), наличием цитологических атипических изменений и размером данного поражения более 1 мм [22].

В 2014 г. ВОЗ введена новая, более простая классификация гиперплазии эндометрия, согласно которой ее разделяют на гиперплазию без атипии и с атипией (синоним – EIN). Атипическая гиперплазия эндометрия рассматривается как состояние, предшествующее раку эндометрия. В ряде исследований показано, что EIN и гиперплазия эндометрия с атипией имеют одинаковую чувствительность и неблагоприятную прогностическую ценность в отношении рака эндометрия [22].

Но все научные сообщества и отдельные их представители врачей акушеров-гинекологов разделились во мнениях, какая классификация наиболее подходящая. Американский колледж акушеров-гинекологов (ACOG) совместно с Обществом гинекологических онкологов (SGO) рекомендуют пользоваться системой EIN в диагностике атипических форм гиперплазии эндометрия [22].

В обычной работе патологоанатомических отделений проводить иммуногистохимическое исследование эндометрия не представляется возможным, что очень затрудняет применение термина EIN в гистологическом заключении. В связи с этим в классификации ВОЗ 2014 г. термины «атипическая гиперплазия» и «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» объединены в одну группу как синонимы. Гиперплазия эндометрия без атипии встречается у 6,19–114,36 на 100 тыс. женщин репродуктивного возраста. На самом деле

заболеваемость выше с учетом значительного числа бессимптомных недиагностированных женщин [22].

Один из многих факторов в данной группе пациенток – женщины, имеющие фактор ожирения. Относительная гиперэстрогения может быть рассмотрена как один из основных пусковых механизмом для запуска патологической пролиферации в эндометрии.

Гиперплазия эндометрия в основном формируется вследствие трех основных механизмов:

1) избыточное действие эстрогенов без обратного действия эффект прогестерона;

2) патологический рост железистого эпителия на нормальный уровень половых стероидов;

3) инсулинорезистентность и гиперинсулинемия и, как следствие, высокая активность инсулиноподобного фактора.

Научные описания и экспериментальные анализы последних лет показывают, что гиперплазия эндометрия без атипии является результатом гиперпродукции эстрогенов, тогда как гиперплазия эндометрия с атипией представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение в эпителиальных клетках с независимым от системного гормонального влияния локальным ростом [22, 46].

Самые распространенные генетические изменения при ГЭ включают микросателлитную нестабильность, которая может приводить к множественным генным мутациям (MLH1, MLH2, MSH6), и вызывать мутацию гена супрессора PTEN. Выявление таких иммуногистохимических изменений в эндометрии может служить маркером наследственной формы гиперплазии эндометрия и предрасположенности к ее малигнизации при атипической гиперплазии эндометрия и эндометриоидной интраэпителиальной неоплазии, что позволяет профилактировать рак эндометрия. У пациенток с гиперплазией эндометрия, особенно в случае сложной гиперплазии эндометрия выявлено чрезмерное увеличение экспрессии гена Bcl-2, что вызывает усиление подавления апоптоза и

снижение экспрессии проапоптотической группы генов Fas/FasL, что также снижает апоптоз клеток эндометрия [26].

1.2 Диагностические критерии и клиническая картина гиперплазии эндометрия в структуре женщин в менопаузальном периоде, и работающих в контакте с вредными производственными факторами

Правильная организация диагностики и тактики дальнейшего ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, профилактики онкологических заболеваний, последующая реабилитация является фундаментальной основой оперативной гинекологии.

Диагностическими критериями постановки диагноза гиперплазии эндометрия являются:

сбор жалоб и гинекологического анамнеза: страдает ли женщина маточными кровотечениями, контактными кровотечениями из половых путей;

физикальные обследования включают в себя осмотр в зеркалах и бимануальное влагалищное исследование;

инструментальные диагностические исследования пролиферативных процессов эндометрия: трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза. Транвагинальное УЗИ является высокоинформативным методом диагностики гиперпластических процессов эндометрия. При проведении ультразвукового обследования матки оценивается состояние эндометрия, его ЭХО структура, плотность, гомогенность, наличие включений, самое главное толщина М-эхо. В зависимости от возрастных категорий нормы М-эхо могут значительно варьировать. У женщин в репродуктивном периоде оценить эндометрий и наличие патологии целесообразно на 5–8 день цикла, у пациенток в пре- и постменопаузе ультразвуковое исследование можно проводить в любой день.

Особое значение имеет ультразвуковое измерение срединного М-эхо у женщин в периоде менопаузального перехода.

В постменопаузе матка постепенно подвергается атрофии. Срединное М-эхо представлено в виде тонкой гиперэхогенной линии толщиной 1–5 мм. При толщине 6–7 мм уже имеется настороженность и риск пролиферации такого эндометрия, поэтому такая категория пациенток должна проходить динамическое ультразвуковое исследование через 3, 6 месяцев. Размеры срединного М-эхо 8 мм являются абсолютным показанием для проведения гистероскопии, раздельного лечебно-диагностического выскабливания. При исследовании кровотока в полости матки – в норме он не определяется. Знания нормальных ультразвуковых параметров и знания о циклических изменениях в эндометрии в течение менструального цикла, закономерности изменения эндометрия в подростковом периоде и менопаузе имеют важное значение для постановки диагноза гиперпластического процесса эндометрия [29].

Золотым стандартом для постановки диагноза пролиферативной патологии эндометрия является проведение гистероскопии с раздельным лечебно-диагностическим выскабливанием с последующим исследованием. Эндоскопический метод диагностики позволяет получить эндометрий для гистологического исследования и установление окончательного клинического диагноза.

Гистероскопия позволяет под контролем глаза определить в полости матки патологические изменения эндометрия, провести раздельное лечебно-диагностическое выскабливание под контролем оптики с наименьшей травматизацией неизмененной ткани.

Гистероскопическая картина при гиперплазии эндометрия характеризуется очаговым или диффузным утолщением эндометрия в виде инвагинаций розового цвета. Могут визуализировать протоки желез, полипы эндометрия. Также можно оценить проходимость трубных углов, наличие глазков эндометриоза, в случае выявления гиперплазии оценить ее очаговость [23].

1.3 Морфофункциональная характеристика гиперплазии эндометрия

В современной гинекологии обсуждаются молекулярно-биологические механизмы развития гиперплазий эндометрия. В литературе обсуждается целый ряд теорий возникновения ГПЭ: роль действия эстрогенов, нарушение рецептивности эндометрия, неадекватная реакция эндометрия на оказываемые воздействия, зависимые от экспрессии различных факторов местной регуляции (факторы роста, маркеры пролиферации и апоптоза).

Системный подход к изучению проблемы ГПЭ является наиболее правильным, позволяет повысить качество ранней диагностики патологического состояния эндометрия, провести полную оценку рисков, оценить прогностическую неблагоприятность, разработать и найти патогенетические обоснования для профилактики и лечения данного процесса в эндометрии [40].

Особенность эндометрия состоит в способности подвергаться постоянной трансформации всего железистого эпителия. Учитывая, что эндометрий является гормонзависимой тканью, то она определенным образом реагирует на гормональные нарушения не только в генитальной сфере, но и при изменениях в метаболическом статусе.

Матка как орган мишени, испытывающая на себе влияние половых гормонов, чувствительна к действию половых стероидов – эстрогенов, оказывающих специфический эффект на его морфологию и функцию. Эстрогены – основной фактор, стимулирующий пролиферацию эндометрия, которая при отсутствии достаточного влияния прогестерона трансформируется в гиперпластический процесс. Исходя из этого, многие научные исследователи высказывают мнение о том, что избыточная продукция эстрогенов стимулирует эндометрий к формированию гиперплазии. Но если развитие пролиферации и гиперпластических процессов является результатом эстрогенной стимуляции, то причина возникновения на этом фоне аденокарциномы эндометрия остается не до конца изученной [60].

Формирование разной органной патологии, в том числе при гиперплазии эндометрия, напрямую связано с интоксикацией и воспалением, а именно с избыточной концентрацией в тканях и биологических жидкостях организма эндотоксинов, к которым относятся активированные ферменты, среднемолекулярные вещества различной природы, перекисные продукты, бактериальные токсины. Депо эндотоксинов в организме взаимосвязано с дисбалансом процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системой антиоксидантной защиты (АОЗ), изменением регуляторных механизмов иммунного ответа. Деструктивное воспаление приводит с одной стороны к накоплению в крови и тканях продуктов ПОЛ, а с другой – к повреждению биомембран клеток различных тканей организма. Система АОЗ способна ограничивать свободнорадикальное окисление. Патологические изменения в организме человека не происходят в том случае, если системы ПОЛ и АОЗ уравновешены сложными механизмами регуляции. При поломке системы регуляции липопереокисления происходит развитие процесса, получившего названия «окислительный стресс» При этом роль окислительного стресса в нарушении процессов апоптоза, пролиферации в развитии ГПЭ остается не до конца изученной [11].

Гиперплазия эндометрия – это избыточная пролиферация железистого эпителия по отношению к строме, возникающая на фоне относительной или абсолютной гиперэстрегении при условии недостаточной продукции прогестерона [72]. Гиперплазия эндометрия наиболее часто встречается у женщин менопаузального периода в возрасте 50–54 лет, особенно при ИМТ > 30. Средний возраст составляет 52 года, что на 9 лет ниже среднего возраста для рака эндометрия [10].

1.4 Нутритивно-метаболические изменения у пациентов с гиперплазией эндометрия, подвергающиеся воздействию органических растворителей

Неумолимый рост ожирения с более чем 650 миллионами страдающих ожирением во всем мире, вызванный главным образом изменениями в глобальной продовольственной системе с дисбалансом между потреблением и расходованием энергии, был признан ВОЗ проблемой здравоохранения пандемического масштаба [21].

Одним из основных факторов развития аденокарциномы эндометрия является ожирение, более 40 % случаев рака развиваются на его фоне. Ожирение повышает риск рака эндометрия в любом возрасте, вне зависимости от применения КОК, курения, длительности менопаузы и наличия другой соматической патологии. Также повышается риск развития рака эндометрия в репродуктивном периоде при метаболическом синдроме. Но в периоде пре- и постменопаузы высокий индекс массы тела (ИМТ) уже достоверно повышает риск рака эндометрия [38, 39].

В современном мире проблема избыточного веса тела рассматривается в различных отраслях медицины, одна из которых является увеличение частоты патологии эндометрия, в том числе и пролиферативных процессов в пре- и постменопаузальном периоде.

Многие ученые отмечают, что пролиферативные процессы эндометрия, опухолевые образования матки (миомы разных локализаций) и эндометриоз развиваются у женщин с выраженными метаболическими нарушениями, инсулинорезистентностью (ИР), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарным диабетом (СД); нарушениями липидного спектра крови, ожирением.

Значительно увеличилось количество женщин в периоде менопаузального перехода, страдающих ожирением.

Гиперплазия эндометрия выявляется у 5,4–6,5 % женщин в репродуктивном периоде с различными нарушениями менструального цикла и частота встречаемости увеличивается с возрастом; а частота атипической гиперплазии

эндометрия встречается в 10,1 %. В современности пролиферативные процессы эндометрия являются многофакторными патологиями, развивающимися в результате нарушений гормонального статуса, метаболических изменений на фоне воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды [22].

Женщины с индексом массы тела (ИМТ) > 40 имеют 13-кратное повышение риска гиперплазии эндометрия с атипией и 23-кратное повышение риска гиперплазии эндометрия без атипии. Метаанализ 8 исследований, включавший в общей сложности 1 058 случаев РЭ и 4 765 случаев контроля, показал, что при ИМТ > 25, риск РЭ увеличивается в 4 раза, при ИМТ > 40 – в 20 раз [22].

За последние годы ожирение становится колоссальной проблемой для сферы здравоохранения не только вследствие патологического влияния на здоровье, но также из-за повышения числа женщин с маточными кровотечениями, ассоциированными с метаболическим синдромом, которые увеличивают вероятность развития атипических форм гиперплазии эндометрия. Результаты научных исследований показали связь развития аденокарциномы эндометрия и ожирения [90].

Выполненное в Новой Зеландии когортное исследование, в котором 33 % участниц были отнесены к категории страдающих ожирением, предоставило ценную информацию по рассматриваемому вопросу [90].

В ходе крупного ретроспективного исследования Wise и соавт. провели анализ данных 916 женщин в пременопаузе с АМК, у которых была проведена биопсия эндометрия с 2008 по 2014 гг. Результаты этого исследования ставят под сомнение существующие рекомендации, касающиеся показаний для проведения биопсии эндометрия в зависимости от возраста женщины (прим. авторы имеют в виду новозеландские рекомендации от 1998 г., которые не пересматривались, согласно которым возраст женщин 45 лет или 40 лет при наличии ожирения служит показанием для проведения биопсии эндометрия у женщин с АМК). Из 916 участниц исследования половина женщин страдала ожирением, при этом в 5 % случаев у них была выявлена сложная гиперплазия эндометрия с атипией или рак эндометрия. За период с 1995 по 1997 гг. частота этой патологии эндометрия

составляла 3 %, полагают, что ее рост связан с увеличением распространенности ожирения. В данном исследовании у женщин с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м^2 частота выявления сложной гиперплазии эндометрия или рака эндометрия была в 4 раза выше по сравнению с женщинами с нормальной массой тела [39].

Метаболический синдром и ожирение ведут к гиперэстрогении и как следствие запускается пролиферативный процесс в структуре эндометрия. Увеличения периферического превращения андростендиона в эстрон в жировых депо; снижения циркулирующих половых гормонсвязывающих глобулинов; увеличения скорости ановуляции [91].

Происходит усиление эстрогенного фона, а прогестерона для подавления относительной или абсолютной гиперэстрегении становится недостаточно. Ввиду этого эстрадиол начинает активно запускать процесс пролиферативной активности эндометрия, что приводит к формированию гиперплазии эндометрия. Сначала у женщины возникает доброкачественный фоновый процесс в полости матки, а под воздействием продолжающейся длительной насыщенности эстрогенов развивается рак эндометрия.

Метаболические нарушения и ожирение непосредственно влияют на избыточный рост эндометрия, особенно в период менопаузального перехода. Избыточное количество жировой ткани формирует высокую эстрогенную насыщенность организма.

Жировая ткань, состоящая в основном из различных типов жира, является одним из крупнейших эндокринных органов в организме, играющим множество сложных ролей, включая, но не ограничиваясь этим, накопление энергии, метаболический гомеостаз, генерацию тепла, участие в иммунных функциях и секрецию ряда биологически активных факторов, известных как адипокины. Наиболее распространенным из них является адипонектин. Этот гормон адипоцитарного происхождения оказывает плейотропное действие и проявляет инсулиносенсибилизирующие, противодиабетические, антиобиретогенные, противовоспалительные, антиатерогенные, кардио- и нейропротекторные

свойства. В отличие от его защитных эффектов против различных патологических событий в разных типах клеток, адипонектин может быть связан с несколькими системными патологиями и злокачественными опухолями [67].

Адипонектин – гормон, который вырабатывается жировыми клетками – адипоцитами. Он регулирует формирование депо жировой ткани и процессы энергообмена [67].

Мишенями адипонектина являются жировая ткань, головной мозг, гипофиз, семенники, яичники и ряд других тканей и органов [89].

После менопаузы, когда уровень эстрадиола физиологически снижается, отмечается значительное повышение уровня HMW-форм адипонектина, что приводит к небольшому повышению уровня общего адипонектина. В ранние сроки беременности, где происходит повышение продукции эстрадиола, отмечается снижение концентрации HMW-форм адипонектина, а концентрация глобулярного адипонектина и его тримерных и гексамерных комплексов значительно не изменяется [52].

1.5 Профессиональные факторы производственной среды и их роль в развитии гиперплазии эндометрия

Химические вещества играют значительную роль в мировой экономике, способствуя улучшению качества жизни, здоровья и повышению уровня благополучия при надлежащем их использовании. Вместе с тем на рынке обращаются чрезвычайно опасные химические вещества, способные вызывать отдалённые и специфические эффекты в организме человека и различных представителей природной биоты.

Минимизация риска воздействия на здоровье человека химических веществ на всех этапах их жизненного цикла является основой для государственного регулирования в области обеспечения химической безопасности как на международном, так и национальном и региональном уровнях. Сегодня серьезную озабоченность мирового сообщества вызывают химические вещества,

оказывающие воздействие на репродуктивное здоровье, обладающие мутагенным и канцерогенным действием. Так, по данным ВОЗ, на долю заболеваний, связанных с репродуктивной функцией приходится 20 % случаев среди женщин и 14 % среди мужчин. Охрана репродуктивного здоровья включает комплекс мер по сохранению половой функции мужчин и женщин, способности к зачатию, вынашиванию и рождению здорового потомства [59].

Химические соединения относятся к постоянно действующим на организм человека факторам окружающей среды, в том числе и профессиональной. Между внешним химическим окружением и химическим составом организма существует определенный баланс, нарушение которого приводит к патологическому сдвигу гомеостаза.

Физические и химические вещества, а также биологические оказывают неблагоприятное воздействие не только на целостный организм, но и на репродуктивную систему женщины.

В мире метаболизируется более 15 тыс. новых химических веществ и их число на сегодняшний день составляет свыше 130 млн. В повседневной жизни организм подвергается воздействию более 63 000 химических веществ, многие из которых не имеют достаточной оценки опасности. В этой связи возникает необходимость выделения приоритетных для регулирования химических веществ. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и ОЭСР приоритетными являются вещества, обладающие высокой степенью опасности специфических и отдаленных эффектов [43].

Государство уделяет большое внимание канцерогенному действию химических веществ, а также их вредному воздействию на женский организм. Что стало иметь социальную значимость при изучении эффекта химических веществ на организм женщины. В целях выявления наиболее опасных химических веществ нами с использованием ранее разработанных ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора перечней веществ, обладающих мутагенным, канцерогенным, репротоксическим действием, были выявлены вещества, для которых установлены все три вида эффектов, а также сочетание любых двух эффектов. Анализ обращения

выявленных приоритетных химических веществ по отчетным формам Роспотребнадзора и данным ФИФ СГМ позволил выявить порядка 120 высокоопасных химических соединений приоритетных для экономики страны. Акриламид, бензол, 1,2-дибром-3-хлор-пропан, 2,4-динитротолуол, кадмий и его соединения, трихлорэтилен, формальдегид обладают мутагенным, канцерогенным, репротоксическим действием. В соединения, представляющие опасность по двум видам воздействия, вошли 115. Мутагенным эффектом и воздействием на органы малого таза стали акрилонитрил, бериллий и его соединения, 1-бромпропан, стирол, эпихлоргидрин, 1,4-диоксан, никель тетракарбонил, N,N-Диметилформамид, 2,3-трихлорпропан. Промышленные токсианты есть в нашей повседневной жизни и являются повсеместными в пищевых, водных, воздушных и потребительских продуктах. Мировое химическое производство быстро растет в течение последних нескольких десятилетий, с проектной годовой ставкой 3,4 % в увеличении производства до 2030 года. Из 70 000-µ100 000 коммерческих доступных химических веществ, почти 5 000 из них производятся в объемах, превышающих один миллион тонн в год [43].

Для человека ксенобиотики относятся к экзогенным факторам, которые при выпуске в окружающую среду могут нанести ущерб здоровью людей и/или окружающей среде [61].

Ксеноэстрогены широко используются в сельском хозяйстве, производстве различных материалов, продуктов питания и товаров бытового предназначения, таких как смолы, текстиль, пластмассы, косметика. Они могут также возникать как побочные продукты промышленных процессов. Многие ксеноэстрогены являются стойкими органическими загрязнителями (СОЗ) и биоаккумулируются в липидах. Поэтому воздействие этих веществ в популяциях людей в низких дозах является повсеместным, стойким и часто встречается в сложных смесях. В окружающей среде присутствуют сотни ксенобиотиков, обладающих гормональной активностью. Наиболее широко распространенными и представляющими научный интерес являются следующие вещества: фталаты,

фенолы, различные пестициды, полициклические ароматические углеводороды, парабены и еще ряд различных химических соединений. Фталаты представляют собой семейство диэфиров фталевой кислоты, обычно используемых в качестве пластификаторов для смягчения и повышения гибкости пластиковых изделий из поливинилхлорида. Фталаты с низкой молекулярной массой используются в продуктах личной гигиены (парфюмерия, косметика) или в качестве упаковочного материала в фармацевтической промышленности. Фталаты используются в настенных покрытиях, пищевой упаковке и медицинских устройствах [61].

Фенолы широко распространены в потребительских продуктах, упаковке и косметических продуктах, а также используются в пищевых продуктах и лекарственных средствах [15]. Основной представитель – бисфенолА (БА), представляет собой ароматическое органическое соединение, которое содержится в пластмассах, используемых для упаковки пищевых продуктов, эпоксидных смол (внутреннее покрытие на металлических контейнерах и баках для напитков) [61].

Пестициды являются химическими соединениями, которые используют в сельском хозяйстве для борьбы с паразитами, которые негативно воздействуют и уничтожают сельскохозяйственные культуры. Из всей группы пестицидов самый большой клинический интерес представляют хлорорганические пестициды (ХОП), такие как гексахлорбензол (ГХБ), дихлордифенил трихлорэтан (ДДТ), хлордан и гексахлорциклогексан (ГХГ), из-за их стойкой и биоаккумулятивной природы, гормоноподобных свойств, а также их неблагоприятного воздействия на здоровье человека, к гормоноподобным ксенобиотикам относятся перфторированные соединения. Они представляют собой большое количество химических веществ, присутствующих в промышленности и повседневных потребительских продуктах. Этот класс химических соединений очень устойчив к деградации и может сохраняться в окружающей среде и в пищевой цепи. В отдельную группу входят фитоэстрогены – это природные вещества, полученные из растений, которые имеют особенность имитировать действие эстрогенов на их рецепторы. Основными источниками являются изофлавоны, из которых наиболее распространенными являются генистеин и лигнаны [61].

Основными ядерными рецепторами, участвующими в действии гормоноподобных ксенобиотиков, являются рецепторы эстрогенов (ERα и ERβ), рецепторы прогестерона (PR), рецепторы андрогена (AR), цитоплазматический ариловый углеводородный рецептор (AhR) и прегнанμX (одиночный ядерный рецептор). AhR перекрестно связывается с ядерными рецепторами стероидов, чтобы инициировать совершенно новые ответы, они могут варьироваться в зависимости от статуса (активированный или нет) ER или AR. Прегнан X является специфичной мишенью для некоторых фталатов [66].

Механизм включает ингибирование синтеза гормонов, транспорта или метаболизма и активацию рецептора посредством фосфорилирования рецепторов или высвобождения клеточных комплексов, необходимых для гормонального действия. В случае синтеза гормонов были проведены значительные исследования ингибиторов ароматазы, которые могут предотвратить трансформацию андрогенов в эстрогены через систему цитохрома P450 [61].

К числу факторов, опосредующих часто обсуждаемую связь между ожирением и злокачественными новообразованиями, иногда относят некоторые пептиды, выполняющие (несмотря на несомненные терминологические и сущностные перекресты) более общие или более специализированные функции и обозначаемые как адипокины, миокины и цитокины, причем взаимоотношения по крайней мере части из них (за исключением лептина и адипонектина) с опухолевым ростом, включая рак эндометрия, практически не изучались (как в случае преадипоцитарного фактора, Pref-1) или изучались (как в случае миостатина) скорее применительно к кахексии, а не к ожирению [14].

Что же касается канцерогенов, то злокачественные опухоли представляют одну из самых значительных медицинских и социальных проблем как в Российской Федерации, так и в большинстве стран мира. Рак является второй по значимости причиной смерти в России после сердечно-сосудистых заболеваний. Так, по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (расчет Росстата), в 2018 г. в Российской Федерации впервые выявлено 624 709 случаев злокачественных новообразований (в том числе 285 949 и 338 760 у пациентов

мужского и женского пола соответственно), из которых ведущей онкологической патологией у женского населения является рак молочной железы – 70,7 тыс. человек, у мужчин – рак трахеи, бронхов, лёгкого – 48,3 тыс. человек [28].

1.6 Гиперплазия эндометрия с позиции рака

В Российской Федерации до 1 января 2021 г. действовал СанПиН 2.2.0555-96 «Гигиенические требования к условиям труда женщин», который содержал перечень веществ, потенциально опасных для репродуктивного здоровья, в который было включено 156 химических элементов и соединений, способных оказывать негативное действие на репродуктивную функцию. В настоящее время данный СанПиН отменён, вследствие чего в Российской Федерации отсутствует какой-либо список репродуктивных токсикантов. Также в Российской Федерации до 1 января 2021 г. существовал СанПиН 1.2.2353-08 «Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности», в котором были перечислены канцерогенные вещества и производственные факторы. В основе этого документа лежали перечни и монографии Международного агентства по изучению рака (МАИР). На сегодняшний день перечень канцерогенов изложен в СП 2.2.3670-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда», однако он требует актуализации (СП 2.2.3670-20 Санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда, 2020).

Учитывая рост встречаемости гиперплазии эндометрия у женщин и в репродуктивном периоде, и особенно в периоде менопаузального перехода, высокая заболеваемость раком эндометрия необходим диагностический маркер для лучшей выявляемости и ранней профилактики аденокарциномы эндометрия [74, 88].

Онкологические заболевания, особенно рак тела матки (РТМ), продолжает быть актуальным среди патогистологов, гинекологов, онкологов и

эндокринологов. В развитии гормонозависимых опухолей органов малого таза нарушение эндокринных регуляций играют важнейшую роль [96].

Метаболические нарушения в организме женщины не только негативно влияют на функционирование репродуктивной системы, но и оказывают неблагоприятное воздействие в целом на организм.

Апоптоз также принимает участие в развитии пролиферативных процессов эндометрия: так установлена взаимосвязь влияния апоптоза и мутаций гена Ki-67 и p53 с канцерогенезом в эндометрии [68, 86].

Учитывая многофакторность и полиэтиологичность проблемы пролиферативных процессов эндометрия, прослеживаются закономерности между развитием гиперплазии эндометрия и влиянием вредных производственных факторов на женщин в пре- и постменопаузальном периодах. Также установлено, но не до конца изучено влияние ожирения на развитие гиперплазии эндометрия, что и послужило поводом для изучения проблематики пролиферативных процессов эндометрия в определенных группах женщин.

Акцент в проблематике гиперплазии эндометрия и риска малигнизации в данной работе сделан на пролиферативные и провоспалительные маркеры при гистоиммунохимическом исследовании эндометриоидной ткани.

ГЛАВА 2 САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

2.1 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда

Гигиенический анализ условий труда выполнен согласно Руководству по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда Р.2.2.2006-05 (действует на момент проведения исследования). Проведен анализ санитарно-гигиенических характеристик условий труда работника, составленных экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области.

При оценке условий труда также использованы следующие нормативно-правовые документы:

- приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 18.05.2020) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда», действовал до 01.04.2021;
- приказ Минздрава России от 28.01.2021 № 29н (ред. от 01.02.2022) «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические

медицинские осмотры» (Зарегистрировано в Минюсте России 29.01.2021 № 62277), действует с 01.04.2021;

- приказ Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»;

- Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.3532-18 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 13.02.2018 № 25. Зарегистрировано в Минюсте 20.04.2018, регистрационный № 50845, действовал до 01.03.2021;

- СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». Утвержден Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 2. Зарегистрирован в Минюсте 29.01.2021, регистрационный № 62296, действует с 01.03.2021;

- ГОСТ12.1.016-79 «Воздух рабочей зоны. Требования к методам измерения концентраций вредных веществ»;

- ГОСТ Р 54578-2011 «Воздух рабочей зоны. Аэрозоли преимущественно фиброгенного действия». Методические указания «Контроль содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны» № 3936-85;

- Методические указания по определению вредных веществ в воздухе, выпуски 1–5, 22 (МУ No 1611-77-1719-77. М.,1981, МУ № 4469-87-4536-87. М., 1988);

- ГОСТ Р 57829-2017 «Растворители органические галогенсодержащие и их смеси»;

- ГОСТ Р ИСО 7708-2006 «Качество воздуха. Определение гранулометрического состава частиц при санитарно-гигиеническом контроле»;

- ГОСТ Р ИСО 15767-2007«Точность взвешивания аэрозольных проб»;

- ГОСТ Р 54578-2011 «Воздух рабочей зоны. Аэрозоль преимущественно фиброгенного действия. Общие принципы гигиенического контроля и оценки воздействия»;

- ТОИ Р-31-206–97 «Типовая инструкция по охране труда для маляра». Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении Межотраслевых правил обеспечения работников специальной одеждой, специальной обувью и другими средствами индивидуальной защиты» от 01.06.2009 № 290н.
- приказ Минтруда России от 09.12.2014 № 997н «Типовые нормы бесплатной выдачи специальной одежды, специальной обуви и других средств индивидуальной защиты работникам сквозных профессий и должностей всех видов экономической деятельности, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, а также на работах, выполняемых в особых температурных условиях или связанных с загрязнением»;
- ГОСТ 12.4.296-2015 «Система стандартов безопасности труда. Средства индивидуальной защиты органов дыхания. Респираторы фильтрующие. Общие технические условия»;
- Порядок обучения по охране труда и проверки знаний требований охраны труда работников, утвержденный Постановлением Минтруда РФ от 13.01.2003 № 1/29;
- ГН 2.2.5.1313-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны»;
- СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений»;
- СП 52.13330.2011 «Свод правил. Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95»;
- Федеральный закон «О специальной оценке условий труда» от 28.12.2013 № 426-ФЗ;
- приказ Минтруда России от 24.01.2014 № 33н «Об утверждении Методики проведения специальной оценки условий труда, Классификатора вредных и (или) опасных производственных факторов, формы отчета о проведении специальной оценки условий труда и инструкции по ее заполнению»;
- Трудовой Кодекс Российской Федерации;

- приказ Минтруда России от 07.03.2018 № 127н «Об утверждении Правил по охране труда при выполнении окрасочных работ»;

- Постановление Правительства Российской Федерации от 16.07.2014 № 665 «О списках работ, производств, профессий, должностей, специальностей и учреждений (организаций), с учетом которых досрочно назначается страховая пенсия по старости, и правилах исчисления периодов работы (деятельности), дающей право на досрочное пенсионное обеспечение»;

- Постановление Кабинета Министров СССР от 26.01.1991 № 10, Список № 2, вид производства: «XXXIII. Общие Профессии», п. 23200000–13450 Маляры, занятые на работах с применением вредных веществ не ниже 3 класса опасности;

- Единый тарифно-квалификационный справочник работ и профессий рабочих (ЕТКС), выпуски 2, 24, 28, 21, 41 и 50.

В соответствии с ГОСТ Р 8.563-2009 «Государственная система обеспечения единства измерений, методики (методы) измерений», с Методическими указаниями по определению вредных веществ в воздухе, выпуски 1–5, 22 (МУ № 1611–77– 1719–77. М.,1981, МУ № 4469–87– 4536–87. М., 1988) измерение концентрации ароматических углеводородов в воздухе рабочей зоны проводили фотометрическим методом. Средства измерения, применяемые для гигиенической оценки условий труда, были метрологически аттестованы и прошли государственную поверку в соответствии с действующими нормативами. При отборе проб учитывали особенности технологических операций, при которых возможно выделение в воздух рабочей зоны наибольшего количества токсичных химических веществ. Оценивали максимальную разовую, среднесменную концентрацию токсичных газов в воздухе рабочей зоны. Согласно Руководству по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса, критерии и классификация условий труда Р 2.2.2006-05 степень вредности условий труда с веществами, имеющими одну нормативную величину, устанавливали при сравнении фактических концентраций с соответствующей ПДК – максимальной или среднесменной. При наличии двух величин ПДК условия труда оценивали и

по максимальным, и по среднесменным концентрациям, при этом в итоге класс условий труда устанавливали по более высокой степени вредности. Так как в воздухе рабочей зоны присутствовали несколько вредных веществ однонаправленного действия, обладающих эффектом суммации, то при оценке класса условий труда исходили из расчета суммы отношений фактических концентраций каждого из них к ПДК. Класс вредности условий труда устанавливали в соответствии с характером биологического действия веществ, при наличии у вещества нескольких специфических эффектов класс условий труда оценивали по более высокой степени вредности.

Больные основной группы работали на предприятиях машиностроения в профессии маляра (код ОКВЭД 2020 30.30.32). В процессе трудовой деятельности маляры выполняли следующие производственные операции: подготовка и окрашивание крупных изделий вручную и с помощью пульверизатора; нанесение лакокрасочных материалов и порошковых полимерных красок, включая приготовление рабочих составов, мойку и очистку тары, рабочих ёмкостей, производственного оборудования, инструмента и средств защиты; сушка лакокрасочных покрытий и оплавление покрытий из порошковых материалов; обработка поверхности лакокрасочных покрытий (шлифование, полирование).

Основным неблагоприятным фактором производственной среды, воздействующим на работниц, являлся химический – комплекс токсических веществ, наибольший удельный вес среди которых имели органические растворители – ксилол, толуол, ацетон, бензин. Данные вещества обладают системным действием на организм, в том числе влияют на процессы пролиферации и воспаления [19, 20, 26]. Максимальные разовые и среднесменные концентрации токсикантов представлены в таблице 2.1. Превышение предельно допустимых концентраций составило от 1,2 до 5,0 раза, в большей степени были увеличены значения максимальных разовых (пиковых) концентраций. Продолжительность воздействия химического фактора составляла 100 % рабочей смены.

Помещения малярных цехов оборудованы общеобменной приточно-вытяжной вентиляцией. Работницы использовали средства индивидуальной защиты – респираторы типа РПГ-67А, защитный комбинезон, перчатки. Таким образом, органические растворители попадают в организм работающих преимущественно ингаляционным путем. Перкутанное проникновение токсикантов надежно предотвращено применением средств индивидуальной защиты.

Другим неблагоприятным производственным фактором на рабочем месте маляра было физическое перенапряжение, зарегистрированное у 31,4 % больных. Характерна нагрузка преимущественно на костно-суставной аппарат и мышцы рук, плечевого пояса, шейный отдел позвоночника. При окраске готового изделия в ангаре дополнительно присутствовал фактор неудобной рабочей позы. Время воздействия физического перенапряжения с превышением нормативов составило 30 %.

В результате условия труда основной группы обследуемых больных по химическому фактору оценены как вредные 3 класса 3 степени, по физическому перенапряжению – 3 класса 1 степени. Итоговый класс условий труда – 3.3 у всех обследуемых.

Стаж работы в условиях воздействия органических растворителей составил 21,5 (18; 28) года, в подгруппе с ожирением – 22 (18; 28) года, без ожирения 21 (19; 27) год, $p = 0,422$.

Из всех обследуемых в постконтактном периоде находились 29 (20,7 %) больных, в подгруппе с ожирением – 14 (20,0 %), без ожирения – 15 (21,4 %). Продолжительность периода после прекращения работы в контакте с химическим фактором составила 3 (1; 5) года, в подгруппе с ожирением 3 (1; 5) года, без ожирения – 2,5 (1; 5) года.

Таблица 2.1 – Оценка условий труда по химическому фактору

Коды ОКВЭД	Фактор, концентрация в воздухе рабочей зоны мг/м^3	Класс опасности	Максимальная разовая концентрация мг/м^3	ПДК максимальной разовой концентрации и мг/м^3	Кратность превышения ПДК	Среднесменная концентрация, мг/м^3	ПДК среднесменной концентрации мг/м^3	Кратность превышения ПДК
30.30 Производство летательных аппаратов	Бутилацетат	4	411,0 ± 10,2	200	2,1	101,0 ± 6,4	50	2,0
	Ксилол	3	751,2 ± 21,9	150	5,0	73,9 ± 5,4	50	1,5
	Толуол	3	382,4 ± 27,2	150	2,5	56,3 ± 3,1	50	1,1
	Бензин	4	648,0 ± 50,5	300	2,2	311,3 ± 5,2	100	3,0
	Ацетон	4	902,3 ± 10,2	800	1,1	651,2 ± 5,8	200	3,2

2.2 Дизайн исследования, характеристика больных

Выполнено одноцентровое одномоментное неинтервенционное клиническое исследование. Включены женщины с гиперплазией эндометрия, подвергавшиеся воздействию органических растворителей на рабочем месте (основная группа, n = 140, из них 70 – с ожирением и 70 – с нормальной массой тела), и без профессионального риска здоровью (группа сравнения, n = 140, из них 68 – с ожирением и 72 – с нормальной массой тела). Объём выборки был рассчитан при помощи номограммы Альтмана. Исходя из планируемой мощности исследования 0,8, стандартизованной разнице 0,4 для ординальных переменных, 0,6 для непрерывных, уровне значимости 0,05 минимальное число обследуемых больных составляет 200 человек.

Критериями включения были:

1) информированное согласие больной на участие в исследовании в письменном виде;

2) диагноз гиперплазии эндометрия;

3) возраст от 50 до 65 лет включительно;

4) менопауза в течение 2 лет и более;

5) в основную группу – контакт с органическими растворителями в связи с выполнением трудовых функций не менее 5 лет, в группу контроля – отсутствие на рабочем месте воздействия химического фактора (в том числе в концентрациях менее предельно допустимых) за весь период трудовой деятельности;

6) в подгруппы с ожирением – индекс массы тела 30 и более, окружность талии более 80 см, отношение окружности талии к окружности бедер более 0,85.

Критериями невключения были следующие:

1) отсутствие информированного согласия на участие в исследовании;

2) неспособность или неготовность понимать и выполнять требования протокола исследования;

3) наличие противопоказаний к диагностическим мероприятиям, предусмотренным протоколом исследования;

4) прием эстроген-гестагенных препаратов в настоящее время или в течение 1 месяца и более в анамнезе;

5) индекс массы тела менее 18;

6) наличие подтвержденных злокачественных новообразований любой локализации, воспалительных заболеваний органов малого таза, хронических воспалительных заболеваний другой локализации, синдрома поликистозных яичников, тяжелого сахарного диабета в стадии декомпенсации, цирроза печени или гепатита с печеночной недостаточностью;

7) анамнестические данные об отсутствии родов, раннем возрасте начала менструаций, семейного анамнеза рака яичников, толстой кишки или матки.

Больные основной группы отобраны из базы данных центра профессиональной патологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»). Это пациентки, проходившие периодические медицинские осмотры, либо лица, в отношении которых проводили экспертизу связи заболевания с профессией. У 61 (87,1 %) обследуемого подгруппы с ожирением и 41 (58,6 %) подгруппы без ожирения наблюдали системные признаки воздействия токсических веществ, такие как астенический синдром, нормоцитарная, нормохромная, гипорегенераторная анемия в сочетании с увеличением ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки, стеатогепатоз.

Группа сравнения сформирована из больных с установленным диагнозом гиперплазии эндометрия, наблюдавшихся в поликлинических отделениях и отделении гинекологии ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» г. Новосибирска.

Диагноз гиперплазии эндометрия был основан на данных гистологического исследования.

Ожирение диагностировали согласно критериям ВОЗ – индекс массы тела более 25 [25]. Абдоминальное ожирение устанавливали по критериям Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF) 2005 – окружность талии более 80 см [32] и при значении показателя отношения окружности талии к окружности бедер менее 0,85 [25].

Основные характеристики обследуемых женщин представлены в таблице 2.2. Исследуемые подгруппы не различались по возрасту, продолжительности менопаузы, статусу курения. В подгруппах с ожирением была больше частота коморбидной миомы матки, в группе профессионального риска – артериальной гипертензии. Подгруппы с ожирением не различались по индексу массы тела и окружности талии.

Таблица 2.2 – Основные клинические и демографические характеристики больных

Параметр	Воздействие органических растворителей (n = 140)		Отсутствие профессиональных факторов риска (n = 140)		p
	ожирение (n = 70)	без ожирения (n = 70)	ожирение (n = 68)	без ожирения (n = 72)	
Возраст, лет	58 (49; 58)	57 (45; 64)	56 (46; 65)	57(45; 63)	0,352
Продолжительность менопаузы, лет	12 (6; 14)	12 (5; 14)	11 (5; 16)	12 (5; 15)	0,583
Индекс массы тела, кг/м^2	39,5 (38,5; 41,0)^{2,4}	23 (22,5; 24,1)^{1,3}	38,8 (38,5; 40,0)^{2,4}	23 (22,3; 24,8)^{1,3}	0,005
Окружность талии, см	86 (83; 89)^{2,4}	68 (65; 72)^{1,3}	84 (82; 88)^{2,4}	66 (65; 71)^{1,3}	0,005
Окружность талии; окружность бедер	0,94 (0,92; 1,08)^{2,4}	0,81(0,73; 0,82)^{1,3}	0,92 (0,90; 1,01)^{2,4}	0,79 (0,75; 0,84)^{1,3}	0,002
Коморбидность – гинекологические заболевания: - миома матки, n (%) - аденомиоз, n (%)	 18 (25,7)^{2,4} 3 (4,2)	 14 (20)^{1,3,4} 2 (2,8)	 19 (27,9)^{2,4} 4 (5,8)	 10 (13,8)^{1,3} 2 (2,7)	 0,002 0,246

Продолжение таблицы 2.2

Параметр	Воздействие органических растворителей (n = 140)		Отсутствие профессиональных факторов риска (n = 140)		p
	ожирение (n = 70)	без ожирения (n = 70)	ожирение (n = 68)	без ожирения (n = 72)	
Коморбидность – экстрагенитальная патология:					
- артериальная гипертензия, n (%)	19 (27,1)[3,4]	17 (24,3)[3,4]	11 (16,2)[1,2,4]	7 (9,7)[1,2,3]	0,009
- предиабет и сахарный диабет 2 типа, n (%)	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	н/п
Доля курящих, n (%)	12 (17,1)	13 (18,6)	13 (19,1)	14 (19,1)	0,629

Примечание. Значимость отличий: 1 – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями с ожирением, 2 – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями без ожирения, 3 – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью с ожирением, 4 – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью без ожирения н/п – не применимо.

Всем больным проводили лечение и диспансерное наблюдение согласно действующим Федеральным клиническим рекомендациям по гиперплазии эндометрия в полном объеме.

Таблица 2.3 – Распределение обследуемых женщин по степени ожирения в исследуемых группах

ИМТ кг/м^2	Воздействие органических растворителей и ожирение (n = 70)	Отсутствие профессиональных факторов риска и ожирение (n = 68)	p
Ожирение I (30–34,9), n (%)	14 (20)	14 (20,5)	0,885
Ожирение II (35–40), n (%)	43 (61,4 %)	40 (58,8 %)	0,741
Ожирение III (более 40), n (%)	13 (18,5 %)	14 (20,5 %)	0,631

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 121 от 21.11.2019).

2.3 Клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования

Всем больным выполнены сбор жалоб, анамнеза (включая специальный гинекологический анамнез – количество родов, абортов, внутриматочных вмешательств, длительность менопаузального периода и оценка его течения, наличие или отсутствие кровотечений разной интенсивности, наличие в анамнезе воспалительных заболеваний), физикальное исследование, гинекологический бимануальный осмотр и осмотр в зеркалах, трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза (ультразвуковой сканер Mindray 6), гистероскопия с биопсией (гистероскоп Karl Storz по Bettocchi) или раздельное

лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки с последующим гистологическим исследованием.

Гистологические препараты были подготовлены по стандартной методике и исследованы методами световой микроскопии с окраской гематоксилином и эозином и иммуногистохимии. Определяли экспрессию рецепторов к прогестерону, эстрогену на эпителиальных и стромальных клетках, экспрессию маркера пролиферации белка Ki-67.

Концентрации в сыворотке крови интерлейкинов 1β и 6, трансформирующего фактора роста β1 (TGFβ1), фактора роста фибробластов-2 (FGF-2), тромбоцитарного фактора роста (PDGF AB), лептина, адипонектина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа сэндвич-типа. Использован 8-канальный иммуноферментный планшетный фотометр «Expert Plus» («ASYS HITECH», Австрия), наборы реактивов фирм производителей. Стандартная длина волны измерения – 450 нм.

Забор крови из кубитальной вены проводили утром в 08 : 00 натощак, согласно стандартной процедуре. Для получения сыворотки цельную венозную кровь помещали в пластиковые пробирки BD Vacutainer®-BD SST™ II Advance для сыворотки с разделительным гелем. Через 30 мин после забора кровь центрифугировали в течение 10 минут при скорости 2 000 оборотов в минуту. Сыворотку или плазму помещали в пробирки Эппендорфа, замораживали и хранили при температуре –20 ºС до исследования.

Концентрацию в крови фибриногена измеряли методом Клаусса. Образец цельной венозной крови после забора помещали в пластиковую пробирку с цитратом натрия, следовали стандартной процедуре для получения бедной тромбоцитами плазмы, исследование проводили в тот же день.

Концентрации С-реактивного белка, ферритина оценивали турбодиметрическим, железа – колориметрическим методами (автоматический биохимический анализатор UniCel DxC 600 Pro (Beckman Coulter, США). Также всем больным выполнен общий анализ крови (автоматический гематологический анализатор Elite 3), подсчет ретикулоцитов крови проводили при световой

микроскопии после суправитальной окраски бриллиантовым крезиловым синим. Данные исследования крови выполняли в день забора образца.

Базы исследования – ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», центр профессиональной патологии, поликлинические отделения и отделение гинекологии.

2.4 Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения SPSS 23 и Statistica 9.0. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы $p = 0{,}01$ с учетом поправки Бонферрони. Для определения соответствия данных нормальному распределению использован метод Колмогорова – Смирнова.

Использованы стандартные методы описательной статистики. Данные представлены для непрерывных переменных при нормальном распределении в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильного интервала (Me (Q1; Q3), для ординальных и номинальных (качественных) переменных – в виде долей. Сравнение групп по непрерывным переменным проводили при помощи теста Крускала – Уоллиса при сравнении более 2 групп, критерий Манна – Уитни использован при сравнении двух групп. Качественные переменные сравнивали при помощи критерия χ^2, если общее количество наблюдений было не менее 50 и число наблюдений каждого варианта значений не менее 5.

Взаимосвязи определяли методом логистической регрессии. Зависимые переменные – качественные. Для прогнозирования количественных переменных их переводили в качественные, используя в качестве точки отсечения 25 % процентиль, медиану или минус 1 стандартное отклонение от среднего значения.

В многофакторных моделях переменными отклика были воздействие органических растворителей и наличие атипического варианта гиперплазии эндометрия. Перед анализом проводили проверку независимых переменных на коллинеарность, в случае выявления взаимосвязей в модель включали одну из

таких переменных. В результате в качестве независимых переменных использованы: возраст, статус курения, продолжительность менопаузы, индекс массы тела, окружность талии, частота аномальных маточных кровотечений, гематокрит в период аномального маточного кровотечения, наличие анемии, толщина М-Эхо, Ki-67, рецепторы эстрогенов, прогестерона на клетках эндометрия, стромы, концентрации в крови С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкинов 1β, 6, трансформирующего фактора роста β1, тромбоцитарного фактора роста АВ, фактора роста фибробластов-2, адипонектина, лептина; в группе рабочих – максимальные разовые и среднесменные концентрации в воздухе рабочей зоны бутилацетата, ксилола, толуола, бензина, ацетона, стаж работы, продолжительность постконтактного периода.

Рассчитывали коэффициент регрессии (В), отношение шансов (ОШ) и их 95 % доверительный интервал (ДИ). Значимость отличия коэффициентов от нуля определяли при помощи статистики Вальда. Построение многофакторных моделей осуществляли последовательным включением факторов, начиная с фактора с наибольшим весовым коэффициентом при однофакторном анализе. Основные конфаундеры исключены при формировании групп по критериям включения и невключения. Качество модели оценивали по значению 2 Log правдоподобия, R-квадрата Кокса и Снелла, R-квадрата Найджелкерка.

Анализ практической ценности многофакторных моделей проводили методом построения ROC-кривых соотношений чувствительности и специфичности. Площадь под ROC-кривой большая или равная 50 % означала приемлемую различающую способность модели.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ И В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРА ОЖИРЕНИЯ

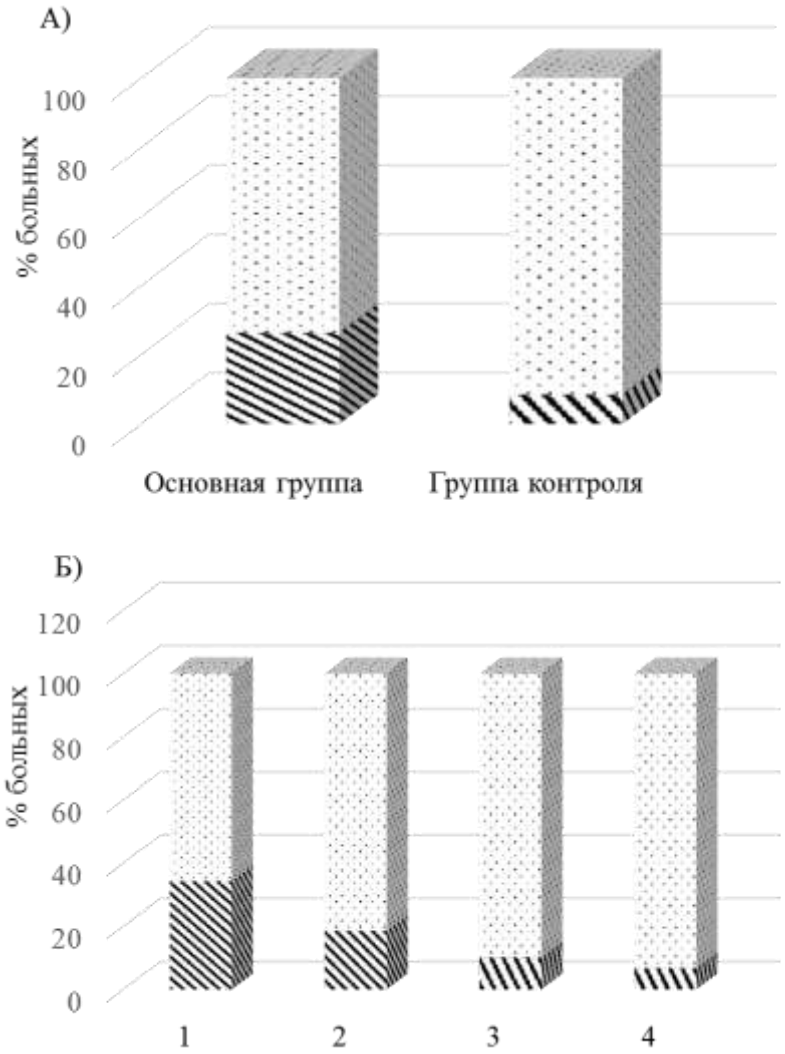
Атипическая гиперплазия эндометрия является доказанным предраковым состоянием. В то же время простая гиперплазия имеет низкий потенциал злокачественной трансформации. Данные о характерных гистологических вариантах гиперплазии эндометрия необходимы для оценки риска неоплазии в условиях воздействия органических растворителей и индивидуализации мероприятий по управлению риском во время работы и в постконтактном периоде.

3.1 Гистологические типы гиперплазии эндометрия

Гиперплазия эндометрия в условиях воздействия химического фактора характеризовалась частотой атипических форм – у 37 (26,4 %) человек, в группе сравнения – у 12 (8,5 %) больных, $\chi^2 = 15,4$, $p > 0,001$ (Рисунок 3.1.1 А). Шанс атипического варианта заболевания при воздействии органических растворителей в 3,8 раза больше, чем при отсутствии профессиональных рисков здоровью, ОШ 3,83, 95 % ДИ 1,90–7,2, статистика Вальда 14,1, $p < 0,001$.

При стратификации исследуемых групп по наличию ожирения частота атипической гиперплазии эндометрия была максимальной в подгруппе рабочих с ожирением – 24 (34,3 %) случая, в сравнении с 13 (18,6 %) – в подгруппе без ожирения, 7 (10,3 %) и 5 (6,9 %) – в группе контроля у женщин с ожирением и нормальной массой тела соответственно, $\chi^2 = 21,7$, $p > 0,001$ (Рисунок 3.1.1 Б). Различия были статистически достоверными между подгруппами: рабочих с ожирением и без ожирения, рабочих и контроля с ожирением, рабочих и контроля без ожирения. Частоты атипической гиперплазии эндометрия в группе сравнения в подгруппах с наличием и отсутствием ожирения не различались.

При исследовании взаимосвязи развития атипической гиперплазии эндометрия и гигиенических параметров (однофакторный анализ) значимыми были взаимосвязи: со стажем работы – увеличение стажа на 5 лет повышало вероятность данного варианта заболевания на 87 %, среднесменной концентрацией ксилола в воздухе рабочей зоны – увеличение на каждые 2 мг/м^2 повышало вероятность на 9 %, максимальными разовыми концентрациями толуола – увеличение на каждые 2 мг/м^2 повышало вероятность на 8 % (Таблица 3.1.1)



Примечание: Основная группа – больные гиперплазией эндометрия, подвергавшиеся воздействию органических растворителей, группа контроля – больные гиперплазией эндометрия без профессиональных факторов риска здоровью, 1 – подгруппа рабочих с ожирением, 2 – подгруппа рабочих без ожирения, 3 – подгруппа контроля с ожирением, 4 –подгруппа контроля без ожирения, – простая гиперплазия эндометрия, – атипическая гиперплазия эндометрия.

Рисунок 3.1.1 – Частота атипической гиперплазии эндометрия. А – в основной и контрольной группах, Б – при стратификации по наличию ожирения

В связи с выявленными взаимосвязями определены медианы стажа работы, концентраций органических веществ в воздухе рабочей зоны у больных с атипическими вариантами гиперплазии (Таблица 3.1.2). Медиана стажа равнялась 24 (19; 28) годам. При сравнении высокостажированных больных (19 лет и более)

в сравнении с низкостажированными (менее 19 лет) шансы атипического варианта заболевания у первых были больше в 6,8 раза, ОШ 6,8, 95 % ДИ 1,67–97,86, p = 0,014.

При стратификации по наличию ожирения отмечено, что у больных атипической гиперплазией эндометрия с ожирением стаж был меньше, чем у лиц с нормальным нутритивным статусом, у больных простой гиперплазией эндометрия наличие ожирения не было связано со стажем работы.

Значения среднесменной концентрации ксилола и максимальной разовой толуола были больше у больных атипической гиперплазией эндометрия, результаты соответствуют регрессионному анализу. При этом не было различий в подгруппах с ожирением и нормальной массой тела.

Таблица 3.1.1 – Взаимосвязи условий труда с развитием атипической гиперплазии эндометрия у женщин, подвергавшихся воздействию органических растворителей

Параметр	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Бутилацетат, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,03	1,03	0,92–2,17	3,05	0,216
Бутилацетат, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,05	1,05	0,87–1,99	3,84	0,098
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,04	1,04	0,90–2,35	3,49	0,124
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,09	1,09	1,05–1,11	7,05	0,001
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,08	1,08	1,05–1,12	7,18	0,001
Толуол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,05	1,05	0,98–1,55	4,62	0,095
Бензин, максимальные разовые концентрации, мг/мЗ	0,01	1,01	0,80–5,62	2,31	0,533
Бензин, среднесменные концентрации, мг/мЗ	0,01	1,01	0,82–5,59	1,98	0,741

Продолжение таблицы 3.1.1

Параметр	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Ацетон, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,08	1,08	0,94–1,55	2,92	0,784
Ацетон, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,02	1,02	0,90–1,95	2,02	0,630
Стаж работы, лет	0,63	1,87	1,52–2,31	7,75	0,001

Таблица 3.1.2 – Условия труда у больных атипической и простой гиперплазией эндометрия и в зависимости от фактора ожирения

Параметр	Атипическая гиперплазия эндометрия n = 37		Простая гиперплазия эндометрия n = 103		p
	ожирение n = 24	без ожирения n = 13	ожирение n = 46	без ожирения n = 57	
Бутилацетат, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	412,8 ± 6,6		409,2 ± 10,7		0,542
	410,6 ± 6,4	414,1 ± 6,5	410,6 ± 4,5	409,5 ± 6,9	0,521
Бутилацетат, среднесменные концентрации, мг/м^3	103,6 ± 6,9		99,1 ± 6,1		0,498
	102,9 ± 3,7	104,1 ± 4,3	99,9 ± 3,8	98,1 ± 3,9	0,492
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	756,1 ± 19,4		747,3 ± 18,3		0,102
	757,3 ± 9,6	754,6 ± 9,2	745,4 ± 8,3	748,1 ± 8,1	0,098
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м^3	77,8 ± 2,4		70,0 ± 3,7		0,003
	77,7 ± 2,5	78,0 ± 2,2	70,3 ± 2,5	69,8 ± 2,9	0,003[1]
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	403,2 ± 21,8		373,9 ± 16,2		0,001
	409,5 ± 21,7	398,7 ± 22,9	369,1 ± 15,0	375,9 ± 14,4	0,001[1]

Продолжение таблицы 3.1.2

Параметр	Атипическая гиперплазия эндометрия n = 37		Простая гиперплазия эндометрия n = 103		p
	ожирение n = 24	без ожирения n = 13	ожирение n = 46	без ожирения n = 57	
Толуол, среднесменные концентрации, мг/м^3	58,6 ± 3,8		53,4 ± 2,1		0,594
	58,2 ± 4,4	59,4 ± 2,3	53,7 ± 1,8	52,1 ± 2,3	0,582
Бензин, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	651,3 ± 29,2		645,8 ± 25,1		0,412
	649,8 ± 28,9	652,7 ± 30,3	6430,4 ± 30,1	648,8 ± 28,6	0,431
Бензин, среднесменные концентрации, мг/м^3	312,3 ± 5,9		308,3 ± 4,9		0,525
	310,2 ± 4,8	313,3 ± 5,1	307,3 ± 5,0	309,4 ± 5,0	0,465
Ацетон, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	901,0 ± 9,6		907,6 ± 16,7		0,472
	900,4 ± 6,5	903,0 ± 7,2	902,0 ± 6,6	908,9 ± 6,5	0,465
Ацетон, среднесменные концентрации, мг/м^3	653,0 ± 5,1		649,8 ± 4,9		0,549
	653,6 ± 4,0	651,9 ± 3,8	651,8 ± 3,9	648,1 ± 4,2	0,511
Стаж работы, лет	24 (19; 28)		20 (16; 22)		0,009
	20 (18; 24)	26 (25; 28)	19 (16; 22)	20 (16; 22)	0,009[2]

Примечание: 1 – различия достоверны между подгруппами атипической и простой гиперплазии эндометрия; 2 – различия достоверны между подгруппами с ожирением и без ожирения группы атипической гиперплазии эндометрия, а также между подгруппами без ожирения атипической и простой гиперплазии эндометрия.

Так как известно, что женщины с ожирением представляют группу риска развития гиперплазии эндометрия, проведен анализ взаимосвязей гистотипов и степени ожирения в двух группах (Таблицы 3.1.3 и 3.1.4).

Таблица 3.1.3 Распределение гистологических типов гиперплазии эндометрия в зависимости от степени ожирения у подвергавшихся воздействию органических растворителей

Гистотип гиперплазии	Ожирение I степени (n = 14)	Ожирение II степени (n = 43)	Ожирение III степени (n = 13)	p
Простая гиперплазия, n (%)	11 (78,6)	26 (60,5)	3 (23,1)	0,005
Атипическая гиперплазия, n (%)	3 (21,4)	17 (39,5)	10 (76,9)	0,005

В таблице 3.1.3 представлено распределение результатов гистологических исследований соскобов эндометрия в зависимости от степени ожирения по ВОЗ. Отмечается нарастание частоты атипической и уменьшение частоты простой гиперплазии эндометрия с увеличением тяжести ожирения. Максимальная частота атипической гиперплазии зарегистрирована у лиц с 3 степенью ожирения. При этом в группе контроля (см. Таблицу 3.1.4) подобной закономерности не наблюдали. Доли больных с простой или атипическими вариантами гиперплазии с разной степенью ожирения были сопоставимы. Полученные данные косвенно подтверждают значимость кумуляции токсичных веществ в жировой ткани, а не только сдвига эндокринной регуляции пролиферативной активности эндометрия.

Таблица 3.1.4 – Распределение гистологических типов гиперплазии эндометрия в зависимости от степени ожирения в группе контроля

Гистотип гиперплазии, n (%)	Ожирение I степени (n = 14)	Ожирение II степени (n = 40)	Ожирение III степени (n = 14)	p
Простая гиперплазия, n (%)	12 (85,7)	32 (80,0)	11 (78,6)	0,429
Атипическая гиперплазия, n (%)	2 (14,3)	8 (20,0 %)	3 (21,4)	—

Заключение по разделу. Таким образом, гиперплазия эндометрия в условиях воздействия органических растворителей характеризуется увеличением частоты

атипического гистологического варианта. Определены взаимосвязи атипической гиперплазии эндометрия со стажем работы, среднесменной концентрацией ксилола и максимальной разовой концентрацией толуола в воздухе рабочей зоны. В исследуемой когорте атипическая гиперплазия эндометрия развивалась при стаже работы 19 лет и более, среднесменной концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны (77,8 ± 2,4) мг/м^3, максимальной разовой концентрации толуола (403,2 ± 21,8) мг/м^3.

Ксилол и толуол являются канцерогенами группы IIb по классификации МАИР, способными воздействовать на процессы пролиферации и дифференцировки клеток за счет повреждения ДНК [22, 94, 98]. Выявленные взаимосвязи со стажем работы в значительной степени объясняются кумулятивными эффектами органических растворителей, что в определенной степени подтверждается меньшим стажем у лиц с ожирением и атипической гиперплазией при одинаковой концентрации органических растворителей в воздухе рабочей зоны. Не исключено также накопление повреждений на клеточном уровне.

Учитывая, что атипическая гиперплазия эндометрия имеет высокий потенциал злокачественной трансформации, полученные данные косвенно свидетельствуют об увеличении онкогенных рисков у женщин, работающих в условиях воздействия органических растворителей. К группе высокого риска атипического варианта могут быть отнесены женщины с гиперплазией эндометрия и стажем работы в контакте с органическими растворителями 19 лет и более.

3.2 Клинические и ультразвуковые характеристики

При оценке анамнестических данных отмечено увеличение частоты случаев аномальных маточных кровотечений (АМК) у больных гиперплазией эндометрия, работающих в контакте с органическими растворителями, преимущественно у больных с ожирением (Таблица 3.2.1). В этой же подгруппе наблюдали

тенденцию к увеличению числа пациенток с тяжелыми АМК, сопровождавшимися нарушениями гемодинамики, снижением гематокрита, потребностью в трансфузиях компонентов крови. Кроме того, в группе рабочих была выше частота анемий, особенно в подгруппе с ожирением.

Ультразвуковое исследование органов малого таза показало увеличение толщины М-эхо в подгруппе женщин, подвергавшихся воздействию органических растворителей, и в подгруппах больных с ожирением (см. Таблицу 3.2.1).

Таблица 3.2.1 – Клиническая и ультразвуковая характеристика гиперплазии эндометрия

Параметр	Воздействие органических растворителей (n = 140)		Профессиональные факторы риска отсутствовали (n = 140)		p
	ожирение (n = 70)	без ожирения (n = 70)	ожирение (n = 68)	без ожирения (n = 72)	
Частота аномальных маточных кровотечений, n (%)	20 (28,5)[2,3,4]	11 (15,7)[1,3,4]	18 (28,5)[1,2,4]	8 (11,1)[1,2,3]	0,001
Частота аномальных маточных кровотечений с нарушением гемодинамики, n (%)	6 (8,6)	3 (4,3)	2 (2,9)	2 (2,8)	н/п
Гематокрит в период аномального маточного кровотечения	32,1 ± 0,9[2,3,4]	34,8 ± 1,2[1]	35,3 ± 0,7[1]	36,9 ± 1,0[1]	0,007
Трансфузии эритроцитарной взвеси во время аномального маточного кровотечения, n (%)	7 (10,0)	3 (4,3)	2 (2,9)	2 (2,8)	н/п
Анемии n (%)	51 (72,9)[2,3,4]	39 (54,2)[1,3,4]	23 (33,8)[1,2]	18 (25,0)[1,2]	0,008

Продолжение таблицы 3.2.1

Параметр	Воздействие органических растворителей (n = 140)		Профессиональные факторы риска отсутствовали (n = 140)		p
	ожирение (n = 70)	без ожирения (n = 70)	ожирение (n = 68)	без ожирения (n = 72)	
УЗИ органов малого таза:					
Толщина М-эхо, мм	$12,1 \pm 2,5^{2,3,4}$	$9,0 \pm 2,4^{1,3,4}$	$10,1 \pm 2,4^{1,2,4}$	$11,0 \pm 2,3^{1,2,3}$	0,001
Длина матки, мм	$40,1 \pm 4,6$	$41,3 \pm 2,1$	$42,0 \pm 2,9$	$39,8 \pm 2,3$	0,365
Ширина матки, мм	$42,2 \pm 4,1$	$41,7 \pm 4,4$	$38,7 \pm 4,5$	$36,9 \pm 4,1$	0,329
Передне-задний размер матки, мм	$31,2 \pm 4,5$	$32,6 \pm 4,1$	$35,5 \pm 4,9$	$33,4 \pm 4,5$	0,094

Примечание. Достоверность отличий: 1 – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями с ожирением, 2 – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями без ожирения, 3 – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью с ожирением, 4 – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью без ожирения
н/п – не применимо.

Взаимосвязи факта наличия в анамнезе аномальных маточных кровотечений (Таблица 3.2.2) во многом соответствовали таковым для атипичной гиперплазии. Определены ассоциации со стажем, концентрациями органических растворителей в воздухе рабочей зоны – среднесменными ксилола и толуола, максимальной разовой – толуола.

Таблица 3.2.2 – Взаимосвязи условий труда с наличием аномальных маточных кровотечений у больных гиперплазией эндометрия, подвергавшихся воздействию органических растворителей

Параметр	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Бутилацетат, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,01	1,01	0,82–3,45	2,04	0,325
Бутилацетат, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,03	1,03	0,72–2,38	2,81	0,113
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,02	1,02	0,68–3,39	2,87	0,186
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,07	1,07	1,02–1,26	7,94	0,001
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,05	1,05	1,03–1,08	9,17	0,001
Толуол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,06	1,06	1,02–1,13	6,32	0,010
Бензин, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	–0,01	0,99	0,85–4,36	1,12	0,629
Бензин, среднесменные концентрации, мг/м^3	–0,02	0,98	0,86–5,12	1,53	0,802
Ацетон, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,01	1,01	0,97–1,72	3,01	0,099
Ацетон, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,01	1,01	0,98–2,25	1,94	0,597
Стаж работы, лет	0,63	1,87	1,52–2,31	7,75	0,001

При оценке взаимосвязей аномальных маточных кровотечений с окружностью талии или индексом массы тела достоверных взаимосвязей не определено.

Гигиенические параметры не были ассоциированы с показателем М-эхо. При этом М-эхо было связано с показателем окружность талии: ОШ 1,13, 95 % ДИ 1,09–1,17, статистика Вальда 40,2, $p < 0,001$.

Заключение по разделу. Таким образом, гиперплазия эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и при наличии ожирения характеризовалась увеличением частоты и тяжести аномальных маточных кровотечений, анемии, увеличением толщины М-эхо. Данные особенности могут быть связаны перестройки эндометрия при гиперплазии. На развитие тяжелых кровотечений в определенной степени могут влиять гематотоксические эффекты органических растворителей [23]. Возможно на показатель М-эхо больше влияния оказывают процессы, связанные с ожирением.

3.3 Характеристика гематологического синдрома

Как было указано в п. 3.2, анемии зарегистрированы у 51 (72,9 %) рабочего с ожирением, 39 (54,2 %) рабочих без ожирения, 23 (33,8 %) и 18 (25,0 %) больных группы сравнения с ожирением и нормальной массой тела соответственно, $\chi^2 = 8,2$, $p = 0,008$.

В основной исследуемой группе легкую анемию наблюдали у 82 (91,1 %), средней тяжести – у 6 (6,8 %) и тяжелую – у 2 (2,1 %) больных. У 85 (60,7 %) исследуемых основной группы наблюдали нормо- или гиперхромную, нормо- или макроцитарную анемию. Средний объем эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците были выше у женщин с ожирением.

В подгруппах, сформированных по гистологическому типу заболевания и наличию ожирения у контактировавших с органическими растворителями, частота анемий была выше у больных с атипической гиперплазией эндометрия. При этом концентрация гемоглобина крови была минимальной в подгруппе атипической гиперплазии и ожирения, максимальной – простой гиперплазии без ожирения. Различались цитологические характеристики анемий, показатели обмена железа. При атипическом гистологическом типе в большинстве случаев наблюдали нормо- или гиперхромную, нормо- или макроцитарную анемию, при этом средний объём эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците были выше у женщин с ожирением. При простой гиперплазии эндометрия

преобладали варианты анемии нормохромной, нормоцитарной. У больных с атипической гиперплазией эндометрия анемия была гипорегенераторной, минимальный уровень ретикулоцитов наблюдали в подгруппе с ожирением (Таблица 3.3.1). У наблюдаемых работниц зафиксирован феномен перераспределения железа, несмотря на признаки его дефицита – был увеличен уровень ферритина крови.

Кроме того, при оценке анамнестических данных, у контактировавших с органическими растворителями наблюдали транзиторную лейкопению (медиана числа лейкоцитов была минимальной у больных с ожирением и атипической гиперплазией эндометрия), тромбоцитопению (медиана числа тромбоцитов минимальная при атипической гиперплазии эндометрия). В группе сравнения число лейкоцитов и тромбоцитов не выходило за пределы референсных значений.

Таблица 3.3.1 – Характеристики гематологического синдрома и показателей обмена железа у больных гиперплазией эндометрия в условиях воздействия органических растворителей. Стратификация по ожирению и гистологическому типу

Параметр	Ожирение (n = 70)		Без ожирения (n = 70)		p
	атипичная гиперплазия эндометрия n = 24	простая гиперплазия эндометрия n = 46	атипичная гиперплазия эндометрия n = 13	простая гиперплазия эндометрия n = 57	
Частота анемии, n (%)	21 (87,5)^{2,3,4}	30 (65,2)^{1}	7 (53,8)^{1}	32 (56,1)^{1}	0,007
Гемоглобин*, г/л	95 (90; 105)^{2,3,4}	112 (109; 126)^{1,3,4}	102 (97; 110)^{1,2,4}	117 (112; 131)^{1,2,3}	0,004
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	2,34 (2,11; 2,98)^{2,3,4}	3,05 (2,96; 3,16)^{1,3,4}	3,21 (3,16; 3,52)^{1,3,4}	4,05 (3,21; 4,49)^{1,2,3}	0,009
Ретикулоциты, ‰	1 (0.5; 2)^{2,3,4}	5 (3; 7)^{1,3,4}	2 (1; 3)^{1,2,4}	6 (4; 8)^{1,2,3}	0,001
Средний объем эритроцита, фл	98 (92; 107)^{2,3,4}	86 (82; 88)^{1,3,4}	90 (87; 95)^{1,2,4}	84 (81; 87)^{1,2,3}	0,002

Продолжение таблицы 3.3.1

Параметр	Ожирение (n = 70)		Без ожирения (n = 70)		p
	атипичная гиперплазия эндометрия n = 24	простая гиперплазия эндометрия n = 46	атипичная гиперплазия эндометрия n = 13	простая гиперплазия эндометрия n = 57	
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	35(34; 38)^{2,3,4}	30 (29; 30)^{1,3}	32 (30; 34)^{1,2,4}	31 (29; 31)^{1,3}	0,004
Лейкоциты, × 10^9/л	3,5 (2,8; 4,1)^{1,2,3}	5,1 (4,6; 6,2)^{1,3}	4,3 (3,9; 4,7)^{1,2,4}	5,5 (4,8; 6,4)^{1,3}	0,002
Тромбоциты × 10^9/л	138 (121; 146)^{2,4}	169 (155; 173)^{1,3}	142 (137; 151)^{2,4}	168 (152; 170)^{1,3}	0,003
Железо сыворотки, мкмоль/л	3,0 (2,5; 4,1)^{2,4}	4,2 (3,8; 4,9)^{1,3}	3,1 (2,9; 4,2)^{2,4}	4,8 (4,0; 6,0)^{1,3}	0,004
Ферритин	213,2 ± 4,9^{2,3,4}	118,1 ± 6,1^{1,3,4}	16,8 ± 2,2^{1,2,4}	25,6 ± 4,1^{1,2,3}	0,002
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	86,1 (82,5; 90,4)2^{,4}	70,5 (68,5; 77,1)^{1,3}	85,2 (80,7; 91,4)^{2,4}	72,3 (65,9; 78,2)^{1,3}	0,001

Примечание: * – показатели красной крови оценивали на момент участия пациентки в исследовании, значения лейкоцитов и тромбоцитов – минимальные за время контакта с органическими растворителями.

Достоверность отличий по отношению к подгруппе 1 – атипичной гиперплазии эндометрия у больных с ожирением, 2 – простой гиперплазии эндометрия у больных с ожирением, 3 – атипичной гиперплазии эндометрия у больных без ожирения, 4 – простой гиперплазии эндометрия у больных без ожирения.

Таблица 3.3.2 – Характеристики гематологического синдрома и показателей обмена железа у больных группы контроля. Стратификация по ожирению и гистологическому типу

Параметр	Ожирение 23 (n = 68)		Без ожирения 18 (n = 72)		p
	атипичная гиперплазия эндометрия n = 7	простая гиперплазия эндометрия n = 61	атипичная гиперплазия эндометрия n = 5	простая гиперплазия эндометрия n = 67	
Частота анемии, n (%)	3 (42,8)	20 (32,7)	2 (40,0)	16 (24,6)	н/п
Гемоглобин*, г/л	117 (100; 121)^{2,4}	124 (122; 128)^{1,3}	120 (112; 123)^{2,4}	123 (121; 127)^{1,3}	0,002
Эритроциты, × 10^{12}/л	5,11 (4,78; 5,72)	4,95 (4,62; 5,03)	5,27 (5,18; 5,79)	5,01 (4,93; 5,12)	0,096
Ретикулоциты, ‰	18 (13; 23)^{2,3,4}	7 (5; 10)^{1,3}	13 (9; 17)^{1,2,4}	8 (6; 10)^{1,3}	0,009
Средний объем эритроцита, fl	85 (82; 90)^{2,4}	94 (91; 97)^{1,34}	86 (84; 93)^{2,4}	95 (92; 98)^{1,3}	0,006
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	23 (21; 28)	26 (24; 29)	25 (22; 28)	27 (25; 29)	0,105
Лейкоциты, × 10^{9}/л	6,02 (5,28; 6,24)	5,96 (5,31; 6,30)	5,72 (5,20; 6,14)	5,83 (5;46; 6,21)	0,241
Тромбоциты × 10^{9}/л	168 (161; 178)	165 (159; 170)	171 (162; 176)	166 (159; 175)	0,239
Железо сыворотки, мкмоль/л	3,9 (3,0; 4,5)^{2,4}	4,2 (3,9; 5,0)^{1,3}	3,6 (3,1; 4,2)^{2,4}	4,8 (4,0; 6,0)^{1,3}	0,005
Ферритин, нг/мл	38,6 ± 5,9^{2,3,4}	45,9 ± 3,8^{1,3,4}	50,1 ± 6,6^{1,2,4}	61,3 ± 5,9^{,2,3}	0,003
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	81,2 (75,4; 83,2)^{2,4}	68,5 (64,9; 73,7)^{1,3}	80,3 (74,1; 84,2)^{2,4}	70,1 (64,6; 73,5)^{1,3}	0,001

Продолжение таблицы 3.3.2

Параметр	Ожирение 23 (n = 68)		Без ожирения 18 (n = 72)		p
	атипичная гиперплазия эндометрия n = 7	простая гиперплазия эндометрия n = 61	атипичная гиперплазия эндометрия n = 5	простая гиперплазия эндометрия n = 67	
Витамин В12, пг/мл	436,1 (395,8; 492,0)	458,3 (380,2; 501,3)	422,6 (368,3; 495,7)	449,4 (579,2; 482,8)	0,283
Примечание: достоверность отличий по отношению к подгруппе 1 – атипичной гиперплазии эндометрия у больных с ожирением, 2 – простой гиперплазии эндометрия у больных с ожирением, 3 – атипичной гиперплазии эндометрия у больных без ожирения, 4 – простой гиперплазии эндометрия у больных без ожирения.					

В контрольной группе (Таблица 3.3.2) тяжесть анемии также не выходила за пределы легкой степени, уровень гемоглобина был больше, чем у подвергавшихся воздействию химического фактора, p = 0,001. Цитологические характеристики соответствовали гипохромной анемии, микроцитарной при атипической и нормоцитарной при простой гиперплазии эндометрия. В подгруппах атипической гиперплазии анемия была гиперрегенераторной, но с небольшим увеличением уровня ретикулоцитов. В целом характеристики анемии в группе контроля соответствовали железодефицитной.

В обеих группах зарегистрированы признаки железодефицита – снижение железа сыворотки и увеличение общей железосвязывающей способности. Выраженность железодефицита была больше при атипической гиперплазии.

В однофакторном логистическом регрессионном анализе факт наличия нормо- или гиперхромной, нормо- или макроцитарной, гипорегенераторной анемии, в сочетании или без изменений лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков был взаимосвязан со стажем работы в контакте с органическими растворителями (ОШ 1,32, 95 % ДИ 1,18–1,99, статистика Вальда 7,9, p = 0,001), максимальными разовыми концентрациями ксилола и толуола в воздухе рабочей

зоны (ОШ 1,15, 95 % ДИ 1,12–1,25, статистика Вальда 8,4, p = 0,001 и ОШ 1,07, 95 % ДИ 1,02–1,11, статистика Вальда 7,0, p = 0,001), среднесменными концентрациями ксилола и толуола в воздухе рабочей зоны (ОШ 1,09, 95 % ДИ 1,03–1,25, статистика Вальда 7,1, p = 0,001 и ОШ 1,05, 95 % ДИ 1,02–1,08, статистика Вальда 6,9, p = 0,001).

Заключение по разделу. При оценке гематологического синдрома в основной исследуемой группе у больных с атипическим гистологическим типом гиперплазии эндометрия выявлены признаки токсического воздействия на систему крови ароматических углеводородов, а именно признаки анемии сложного генеза – железоперераспредилительной и гипопластической (с транзиторной лейкопенией и тромбоцитопенией). У больных с ожирением данные изменения были выражены в большей степени, что указывает на увеличение токсического эффекта ароматических углеводородов. Полученные результаты подтверждают влияние органических растворителей на развитие атипического гистологического варианта гиперплазии эндометрия. Наблюдаемые у этих же больных признаки железодефицита, вероятно связаны с метроррагиями.

В контрольной группе тяжесть анемии была меньше, характеристики соответствовали железодефициту, изменения со стороны системы крови также были больше в подгруппе атипической гиперплазии эндометрия.

3.4 Молекулярные факторы пролиферации, воспаления, фиброобразования

Медиана экспрессии Ki-67 в эндометрии составила 21,0 % (13,0 %; 34,5 %), у работающих в контакте с органическими растворителями – 32,5 % (21,4 %; 39,8 %), в группе контроля – 13,1 % (9,6 %; 21,8 %), p = 0,001.

В подгруппе рабочих с коморбидным ожирением выявлен наибольший уровень экспрессии клетками эндометрия белка Ki-67. Данная закономерность прослеживалась и при простой, и при атипической гиперплазии эндометрия (Таблица 3.4.1). При сравнении подгрупп экспрессия Ki-67 была больше в

подгруппах воздействия органических растворителей в сравнении с неэкспонированными и в подгруппах с ожирением в сравнении с женщинами с нормальной массой тела.

При простой гиперплазии эндометрия экспрессия рецепторов эстрогенов на эпителии была больше у лиц с ожирением и не зависела от воздействия химического фактора. В группе сравнения экспрессия эстрогеновых рецепторов в подгруппе с ожирением была больше также и на клетках стромы. В случаях атипической гиперплазии эндометрия экспрессия эстрогеновых рецепторов была выше в подгруппах с ожирением, максимальной – при отсутствии влияния химического фактора (см. Таблицу 3.4.1).

Определены связи гигиенических параметров и уровня экспрессии Ki-67 (Таблица 3.4.2). Увеличение среднесменной концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны на 2 мг/м^3 увеличивало вероятность высокого уровня экспрессии (3-й и 4-й квартили) на 21 %, максимальной разовой концентрации толуола – на 2 %. Увеличение стажа работы на 1 год увеличивало вероятность на 19 %.

Одновременно уровень экспрессии Ki-67 зависел и от метаболических показателей: индекса массы тела – ОШ 1,03, 95 % ДИ 1,01–1,25, статистика Вальда 5,29, p = 0,013, окружности талии – ОШ = 1,19, 95 % ДИ 1,13–1,27, статистика Вальда 35,9, p = 0,001, экспрессии рецепторов эстрогенов на эпителии эндометрия – ОШ 1,17, 95 % ДИ 1,09–1,24, статистика Вальда 24,9, p = 0,001.

В группе контроля экспрессия маркера пролиферации зависела от индекса массы тела – ОШ 1,15, 95 % ДИ 1,08–1,95, статистика Вальда 15,2, p = 0,001, окружности талии – ОШ 1,27, 95 % ДИ 1,09–1,45, статистика Вальда 10,3, p = 0,001, экспрессии рецепторов эстрогенов на эпителии эндометрия – ОШ 1,20, 95 % ДИ 1,07 – 1,34, статистика Вальда 10,1, p = 0,002.

Таблица 3.4.1 – Маркеры пролиферативной активности эндометрия, рецепторы эстрогенов и прогестерона в зависимости от воздействия органических растворителей и наличия ожирения

Параметр	Воздействие органических растворителей (n = 140)		Профессиональные факторы риска отсутствовали (n = 140)		p
	ожирение (n = 70)	без ожирения (n = 70)	ожирение (n = 70)	без ожирения (n = 70)	
Гиперплазия без атипии					
Ki-67, %	$34,5 \pm 2,57^{2,3,4}$	$21,0 \pm 3,76^{1,3,4}$	$18,3 \pm 5,19^{1,2,4}$	$9,6 \pm 3,02^{1,2,3}$	0,001
Рецепторы эстрогенов на клетках эпителия эндометрия, баллы	$42,8 \pm 5,12^{2}$	$34,5 \pm 4,83^{1}$	$44,1 \pm 6,03^{4}$	$33,7 \pm 5,25^{3}$	0,007
Рецепторы эстрогенов на клетках стромы эндометрия, баллы	$14,5 \pm 4,15$	$11,3 \pm 6,48$	$23,7 \pm 3,75^{4}$	$17,1 \pm 7,11^{3}$	0,009
Рецепторы прогестерона на клетках эпителия эндометрия, баллы	$22,0 \pm 2,07$	$36,9 \pm 3,46$	$21,4 \pm 3,98$	$19,2 \pm 2,43$	0,246
Рецепторы прогестерона на клетках стромы эндометрия, Баллы	$130,5 \pm 21,94$	$125,8 \pm 32,15$	$120,3 \pm 25,7$	$115,6 \pm 23,64$	0,323
Атипическая гиперплазия					
Ki-67, %	$55,9 \pm 2,51^{2,3,4}$	$51,4 \pm 4,95^{1,3,4}$	$41,5 \pm 3,29^{1,2,4}$	$30,1 \pm 2,18^{2,3,4}$	0,001
Рецепторы эстрогенов на клетках эпителия эндометрия, баллы	$50,2 \pm 9,42^{2,3}$	$42,0 \pm 10,05^{1}$	$61,5 \pm 8,49^{4,1}$	$52,3 \pm 7,16^{3}$	0,008
Рецепторы эстрогенов на клетках стромы эндометрия, баллы	$48,3 \pm 6,32$	$43,1 \pm 5,17$	$40,8 \pm 6,41$	$44,3 \pm 9,02$	0,452
Рецепторы прогестерона на клетках эпителия эндометрия, Баллы	$40,5 \pm 5,38$	$41,2 \pm 4,13$	$47,6 \pm 6,38$	$36,0 \pm 5,25$	0,125

Продолжение таблицы 3.4.1

Параметр	Воздействие органических растворителей (n = 140)		Профессиональные факторы риска отсутствовали (n = 140)		p
	ожирение (n = 70)	без ожирения (n = 70)	ожирение (n = 70)	без ожирения (n = 70)	
Рецепторы прогестерона на клетках стромы эндометрия, Баллы	118,3 ± 35,09	115,1 ± 19,46	109,6 ± 20,44	111,3 ± 22,38	0,187
Примечание. Достоверность отличий: 1 – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями с ожирением, 2 – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями без ожирения, 3 – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью с ожирением, 4 – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью без ожирения.					

Таблица 3.4.2 – Взаимосвязи условий труда с высоким уровнем экспрессии Ki-67[1]

Параметр	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Бутилацетат, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	–0,02	0,98	0,95–1,24	2,14	0,198
Бутилацетат, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,05	1,05	0,98–1,15	2,49	0,152
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,01	1,01	0,98–1,12	4,25	0,059
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,19	1,21	1,04–1,42	5,99	0,014
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,02	1,02	1,01–1,04	6,62	0,010
Толуол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,08	1,08	0,98–1,20	2,45	0,117
Бензин, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,05	1,05	0,89–1,32	1,59	0,206
Бензин, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,10	1,11	0,92–1,34	2,05	0,136
Ацетон, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,09	1,09	0,90–1,10	1,95	0,192
Ацетон, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,14	1,15	0,82–1,29	2,12	0,169
Стаж работы, лет	0,17	1,19	1,10–1,29	17,4	0,001
Примечание: 1 – в качестве высокого уровня экспресси Ki-67 принято значение, равное или большее медианному, т. е. 32,5 балла					

Были определены взаимосвязи маркеров пролиферации с развитием атипического варианта гиперплазии эндометрия и в основной, и в контрольной группах больных (Таблицы 3.4.3 и 3.4.4).

Таблица 3.4.3 – Взаимосвязи иммуногистохимических маркеров с развитием атипической гиперплазии эндометрия у женщин, подвергавшихся воздействию органических растворителей (однофакторный анализ)

Параметр	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Ki-67, %	0,88	2,41	1,76–5,34	7,12	0,001
Er на клетках эпителия, (балл)	0,68	1,98	1,30–4,92	6,91	0,003
Er на клетках стромы эндометрия	0,35	1,42	0,95–2,84	3,02	0,211
Pr на клетках эпителия (баллы)	0,05	1,05	0,83–2,39	2,47	0,429
Pr на клетках стромы (баллы)	0,10	1,10	0,91–3,68	2,88	0,115

Таблица 3.4.4 – Взаимосвязи иммуногистохимических маркеров с развитием атипической гиперплазии эндометрия у женщин без профрисков здоровью (однофакторный анализ)

Параметр	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Ki-67, %	0,60	1,83	1,22–4,51	6,54	0,005
Er на клетках эпителия, (балл)	1,03	2,81	1,24–7,48	7,12	0,001
Er на клетках стромы эндометрия	0,43	1,53	0,99–4,15	4,68	0,099
Pr на клетках эпителия (баллы)	0,08	1,08	0,75–2,14	2,01	0,629
Pr на клетках стромы (баллы)	0,09	1,09	0,01–1,96	2,98	0,593

Исследование маркеров воспаления и фиброобразования, в том числе связанных с ожирением (Таблица 3.4.5), показало, что концентрации в крови стандартных острофазовых показателей – С-реактивного белка и фибриногена, в исследуемых группах не различались. Уровни провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1β и 6, были увеличены у больных с ожирением, в большей степени при воздействии органических растворителей. Содержание в системной циркуляции профиброзных ростовых факторов – TGF-β1, FGF-2, PDGF-AB, было увеличено у женщин, подвергавшихся воздействию органических растворителей, и не зависело от фактора ожирения.

Снижение сывороточной концентрации адипонектина в подгруппах с ожирением не зависело от воздействия токсикантов. Повышение при ожирении уровня лептина крови у работающих в контакте с органическими растворителями было меньше относительно группы сравнения.

Таблица 3.4.5 – Молекулярная характеристика гиперплазии эндометрия: концентрации в крови факторов воспаления и фиброобразования

Параметр	Воздействие органических растворителей (n = 140)		Профессиональные факторы риска отсутствовали (n = 140)		p
	ожирение (n = 70)	без ожирения (n = 70)	ожирение (n = 68)	без ожирения (n = 72)	
С-реактивный белок, мг/мл	3,8 (2,9; 4,6)	4,2 (3,0; 4,5)	4,0 (3,1; 4,4)	3,9 (3,1; 4,5)	0,391
Фибриноген, г/л	2,5 (2,0; 3,1)	2,2 (2,0; 3,2)	2,4 (1,9; 3,3)	2,0 (1,9 2,9)	0,248
Интерлейкин 1β, нг/мл	14,4 (13,1; 16,7)^{2,3,4}	3,3 (3,1; 3,9)^{1,3,4}	11,6 (8,3; 12,6)^{1,2,4}	4,0 (3,8; 5,2)^{1,2,3}	0,001
Интерлейкин 6, нг/мл	9,0 (8,5; 10,6)^{2,3,4}	4,2 (3,3; 5,2)^{1,3}	7,0 (6,8; 8,2)^{1,2,4}	2,7 (2,1; 5,6)^{1,3}	0,001
Трансформирующий фактор роста β1, пг/мл	759,3 (746,2; 802,6)^{3,4}	751,4 (745,1; 794,2)^{3,4}	441,6 (412,6; 478,1)^{1,2}	430,1 (416,4; 462,3)^{1,2}	0,003
Тромбоцитарный фактор роста-АВ нг/мл	93,4 (85,2; 98,1)^{3,4}	89,1 (84,9; 97,6)^{3,4}	42,7 (25,3; 57,5)^{1,2}	46,3 (26,1; 56,9)^{1,2}	0,001
Фактор роста фибробластов 2, нг/мл	17,2 (13,2; 18,7)^{3,4}	16,3 (13,5; 19,3)^{3,4}	6,5 (4,8; 7,2)^{1,2}	5,8 (4,5; 6,9)^{1,2}	0,001
Адипонектин, мкг/мл	19,5 (17,2; 20,8)^{2,4}	25,2 (21,4; 28,3)^{1,3}	18,6 (17,3; 21,7)^{2,4}	27,2 (22,9; 28,1)^{1,3}	0,005
Лептин, мкг/мл	24,9 (23,6; 25,8)^{2,3,4}	10,1 (8,7; 11,2)^{1,3}	36,1 (31,4; 37,5)^{1,2,4}	9,7 (8,9; 10,2)^{1,3}	0,001

Примечание. Значимость отличий: 1 – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями с ожирением, 2 – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями без ожирения, 3 – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью с ожирением, 4 – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью без ожирения н/п – не применимо.

Исследование взаимосвязей высоких уровней молекулярных факторов крови и гигиенических параметров (Таблица 3.4.6) определило значимые ассоциации воспалительных молекул, интерлейкина-1β и интерлейкина-6, с максимальными разовыми и среднесменными концентрациями толуола и ксилола, стажем работы. Концентрации адипонектина и лептина не были взаимосвязаны с концентрациями или временем воздействия химических веществ. Факторы фиброобразования, или ростовые факторы, TGF β1, FGF-2, PDGF-AB, зависели от среднесменной концентрации ксилола и максимальной разовой – толуола в воздухе рабочей зоны, стажа (за исключением FGF-2, не зависевшего от стажа) (Таблица 3.4.7).

Таблица 3.4.6 – Взаимосвязи условий труда с высокими концентрациями молекул воспаления[1] (однофакторный анализ)

Параметр	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Интерлейкин-1β					
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,09	1,09	1,05–1,13	9,8	0,001
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,26	1,29	1,16–1,45	10,2	0,001
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,03	1,03	1,02–1,05	12,0	0,001
Толуол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,24	1,27	1,12–1,45	13,4	0,001
Стаж работы, лет	0,17	1,18	1,10–1,29	18,0	0,001
Интерлейкин-6					
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,14	1,15	1,09–1,22	8,4	0,001
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,44	1,56	1,34–1,81	13,8	0,001
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	1,07	1,07	1,04–1,10	12,2	0,001

Продолжение таблицы 3.4.6

Параметр	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Интерлейкин-6					
Толуол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,51	1,67	1,39–2,00	10,09	0,001
Стаж работы, лет	0,27	1,31	1,19–1,45	17,8	0,001
Примечание: 1 – в качестве высоких уровней принято значение, равное или большее медианному.					

Таблица 3.4.7. – Взаимосвязи условий труда с высокими концентрациями молекул фиброобразования[1] (однофакторный анализ)

Параметр	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
TGF β1					
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,27	1,30	1,16–1,46	19,8	< 0,001
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,05	1,05	1,03–1,07	13,1	< 0,001
Стаж работы, лет	0,12	1,12	1,05–1,21	10,1	0,001
FGF-2					
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,16	1,17	1,06–1,30	9,9	0,002
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,03	1,03	1,01–1,05	10,9	0,001
Стаж работы, лет	0,05	1,05	0,98–1,11	1,7	0,187
PDGF-AB					
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м^3	0,42	1,52	1,32–1,75	12,1	< 0,001
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	0,04	1,04	1,02–1,06	12,8	< 0,001
Стаж работы, лет	0,27	1,31	1,18–1,44	17,5	< 0,001
Примечание: 1 – в качестве высоких уровней принято значение, равное или большее медианному.					

При этом в группе контактировавших с органическими растворителями определяли взаимосвязи концентраций молекул воспаления, фиброобразования с развитием атипического варианта гиперплазии эндометрия (Таблица 3.4.8), что позволяет проследить влияние профессионального фактора на фенотип заболевания через патогенетические механизмы. В числе значимых провоспалительных цитокинов были интерлейкин-1β и лептин, профиброзных – TGF-β1 и PDGF.

Таблица 3.4.8 – Взаимосвязи провоспалительных и профиброзных цитокинов с развитием атипической гиперплазии эндометрия при контакте с органическими растворителями (однофакторный анализ)

Параметр	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Интерлейкин-1β	0,09	1,09	1,02–1,22	4,2	0,009
Лептин	0,08	1,08	1,03–1,15	8,8	0,003
TGF- β1	0,03	1,03	1,01–1,05	4,5	0,045
PDGF.	0,05	1,05	1,01–1,10	6,6	0,010

В группе контроля с развитием атипической гиперплазии были ассоциированы лептин и адипонектин (Таблица 3.4.9).

Таблица 3.4.9 – Взаимосвязи провоспалительных цитокинов с развитием атипической гиперплазии эндометрия в группе контроля (однофакторный анализ)

Параметр	B	ОШ	95 %ДИ	Статистика Вальда	p
Лептин	0,03	1,03	1,01–1,08	3,9	0,048
Адипонектин	–0,19	0,82	0,69–098	4,6	0,032

Заключение по разделу. Таким образом, гиперплазия эндометрия у работающих в условиях воздействия органических растворителей отличается увеличением экспрессии маркера пролиферации Ki-67, концентраций в крови

провоспалительных и профиброзных цитокинов. Молекулярные факторы, отличающие профессионально обусловленное состояние, взаимосвязаны с интенсивностью и продолжительностью воздействия толуола и ксилола – ароматических углеводородов, для которых известен канцерогенный эффект. Можно предположить, что химический фактор определяет особое провоспалительное состояние, что влияет на эндометрий, определяя гистологический тип и клинические особенности заболевания.

Значительную активность системного воспаления наблюдали и в группе сравнения, но паттерн воспаления характеризовался дисбалансом цитокинов, продуцируемых жировой тканью, и не были ассоциированы с ростовыми факторами.

3.5 Многофакторный анализ

Методом многофакторной логистической регрессии с последовательным включением факторов в модель определены параметры, независимо и в наибольшей степени ассоциированные с формированием гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей. Такими факторами были: экспрессия Ki-67 в ткани эндометрия, концентрация в крови PDGF-AB и интерлейкина-1β (Таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1 – Факторы, ассоциированные с развитием гиперплазии эндометрия при воздействии органических растворителей (многофакторный анализ)

Параметр	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Константа	–13,54	10^{-6}	—	38,76	< 0,001
Ki-67, %	0,055	1,057	1,001–1,116	3,86	0,049
PDGF-AB, нг/мл	0,138	1,148	1,104–1,194	7,84	< 0,001
Интерлейкин-1β, нг/мл	0,351	1,421	1,095–1,845	6,98	0,008

Взаимосвязь описывается формулой:

$$\text{Воздействие органических растворителей} = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

где x = –13,54 + 0,055 × Ki-67 + 0,138 × PDGF-AB + 0,351 × ИЛ-1β;

воздействие органических растворителей – формирование гиперплазии эндометрия в условиях контакта с органическими растворителями на рабочем месте;

Ki-67 – экспрессия белка Ki-67 в ткани эндометрия, измеренная методом иммуногистохимии и выраженная в процентах;

PDGF-AB – концентрация в крови тромбоцитарного фактора роста AB, измеренная методом твердофазного иммуноферментного анализа и выраженная в нг/мл;

ИЛ-1β – концентрация в крови интерлейкина 1β, измеренная методом твердофазного иммуноферментного анализа и выраженная в нг/мл.

При значении решения уравнения логистической регрессии большем или равном 0,202 диагностическая чувствительность модели составляет 95,0 %, специфичность 87,9 %. Площадь под кривой чувствительность-специфичность равнялась 0,962 (95 % ДИ 0,936–0,988), p < 0,001 (Рисунок 3.3.1).

Показатели качества модели были следующими. Значение 2 Log правдоподобия равнялось 70,5, значение R-квадрата Кокса и Снелла составило 0,678, R-квадрата Найджелкерка – 0,805, т. е. модель объясняет до 80,5 % дисперсии внешнего этиологического фактора.

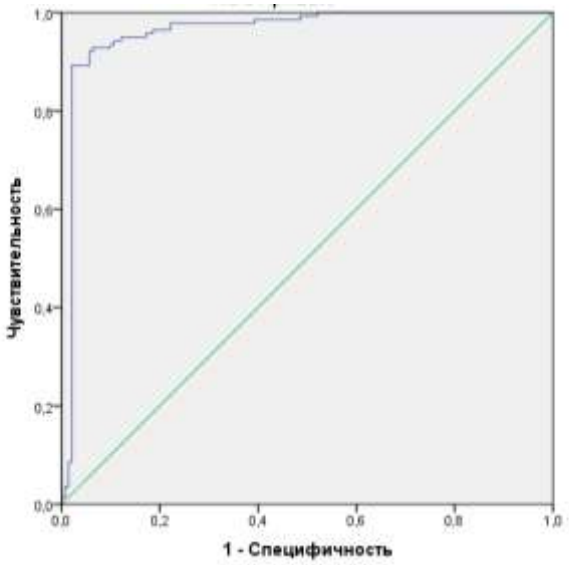


Рисунок 3.5.1 – Кривая операционных характеристик многофакторного анализа клинико-функциональных и клеточно-молекулярных особенностей гиперплазии эндометрия у работающих в контакте с органическими растворителями

Заключение по разделу. Таким образом, Ki-67, факторы роста и провоспалительные цитокины независимо связаны с воздействием органических растворителей. Вероятно, воздействие органических растворителей на пролиферацию клеток эндометрия, проявляющуюся экспрессией Ki-67, имеет сложный механизм и связано не только с воздействием факторов роста, но и эндокринной дисрегуляцией [83], окислительным повреждением ДНК [44] и другими. Не включение в модель клинических и ультразвуковых параметров определяется их корреляцией с молекулярными факторами.

3.6 Оптимизация диагностики атипических вариантов гиперплазии эндометрия у работающих в условиях контакта с органическими растворителями

Учитывая полученные данные о частоте атипического варианта заболевания у больных гиперплазией эндометрия, работающих в контакте с органическими растворителями, известные данные о канцерогенном риске, определенную

субъективность гистологического исследования, необходим научный поиск дополнительных диагностических маркеров с целью повышения качества диагностики.

Методом многофакторного логистического регрессионного анализа с последовательным включением факторов в модель был разработан многофакторный критерий атипического варианта гиперплазии эндометрия для лиц высокого профессионального риска (Таблица 3.6.1).

Таблица 3.6.1 – Факторы, ассоциированные с атипической гиперплазией эндометрия у больных, подвергавшихся воздействию органических растворителей

Параметр	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Константа	–91,5	0,000484	—	12,17	< 0,001
Стаж, лет	0,725	2,065	1,400–3,044	13,39	< 0,001
Максимальная разовая концентрация толуола в воздухе рабочей зоны, мг/м^3	0,122	1,130	1,039–1,227	8,26	0,004
Окружность талии, см	0,220	1,247	1,045–1,487	6,01	0,014
PDGF-AB крови, нг/мл	0,107	1,113	1,007–1,230	4,36	0,037

Была получена следующая формула:

$$\text{Атипическая гиперплазия эндометрия} = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

в которой x = –91,5 + 0,725 × стаж + 0,122 × МРК толуола + 0,220 × ОТ + + 0,107 × PDGF-AB

где атипическая гиперплазия эндометрия – атипический гистологический вариант гиперплазии эндометрия;

стаж – стаж работы в условиях воздействия органических растворителей, лет;

МРК толуола – максимальная разовая концентрация толуола в воздухе рабочей зоны, мг/м^3;

ОТ – окружность талии, см;

PDGF-AB – концентрация в крови PDGF-AB, нг/мл.

При значении решения уравнения логистической регрессии большем или равном 0,262 диагностическая чувствительность модели составляет 91,9 %, специфичность 95,1 %. Площадь под кривой чувствительность-специфичность равнялась 0,987 (95 % ДИ 0,974–0,998), p < 0,001 (Рисунок 3.6.1).

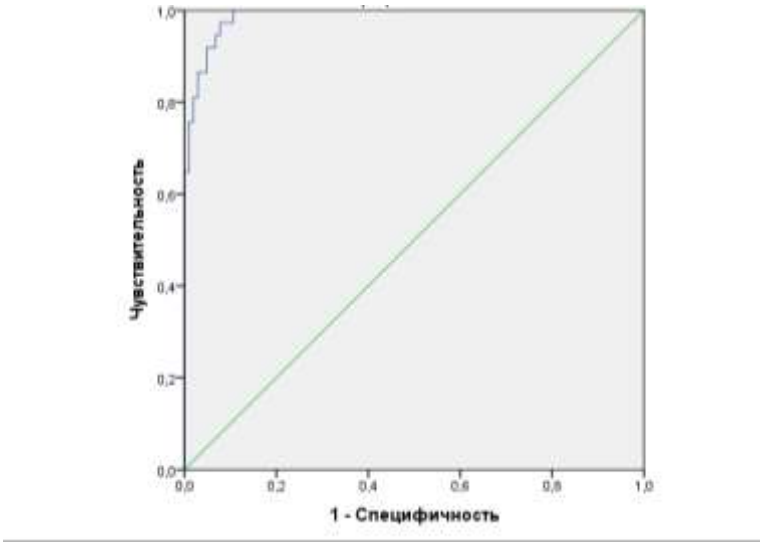


Рисунок 3.6.1 – Кривая чувствительность-специфичность для дополнительного многофакторного диагностического критерия атипического гистологического типа гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей

Показатели качества модели были следующими. Значение 2 Log правдоподобия равнялось 25,34, значение R-квадрата Кокса и Снелла составило 0,622, R-квадрата Найджелкерка – 0,909, т. е. модель объясняет до 90,5 % дисперсии атипического гистологического типа у женщин с гиперплазией эндометрия, подвергавшихся воздействию органических растворителей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью профессиональных рисков здоровью работающих женщин является высокая чувствительность к воздействию токсичных веществ. Учитывая, что в настоящее время онкологические заболевания являются второй причиной смерти и основной причиной стойкой утраты трудоспособности, в системе управления профессиональным риском здоровью важно оценить канцерогенный потенциал факторов производственной среды и трудового процесса. Реализация данного риска возможна или непосредственно путем повреждения канцерогеном ДНК клетки-мишени с развитием канцерогенной мутации, или опосредованно, через формирование процессов, повреждающих ДНК (оксидативный стресс, метилирование и т. д.) и/или развитие фоновых и предраковых состояний. Для сохранения здоровья женщин, работающих в условиях контакта с химическим фактором, особенно важно своевременно диагностировать предраковые и злокачественные заболевания репродуктивной системы. Эпителий эндометрия является основной мишенью для канцерогенов, что обусловлено достаточно высокой пролиферативной активностью в нормальных физиологических условиях. В постменопаузальном периоде процессы пролиферации замедляются, но способность клеток к делению в случае появления соответствующих стимулов сохраняется. В этой связи представляет интерес прогнозирование и диагностика атипических форм гиперплазии эндометрия – наиболее распространенного предракового заболевания женской репродуктивной системы.

Одними из наиболее распространенных химических веществ на рабочих местах женщин являются органические растворители. Ряд веществ этой группы являются доказанными канцерогенами (группа I по классификации МАИР) и практически не используются в современном производстве. Широко распространены органические растворители группы ароматических углеводородов, часть из которых, например ксилол, относят к потенциальным канцерогенам группы IIb, то есть ассоциированный риск требует дальнейшего изучения. Важно, что токсичный, канцерогенный и другие эффекты

ксенобиотиков зависят и от коморбидных состояний. В частности, наличие ожирения может влиять на токсичность липофильных веществ, особенно ароматических углеводородов, обладающих высокой степенью кумуляции в жировой ткани. Особенности патогенеза, клинико-морфологические отличия гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей в сочетании с фактором ожирения все еще изучены недостаточно. В практической работе врачей профпатологов и гинекологов существует потребность в дополнительных прогностических и диагностических маркерах неблагоприятных форм гиперплазии эндометрия.

С целью оптимизации прогноза фенотипа гиперплазии эндометрия, на основе определения клинических, морфологических и молекулярных характеристик в условиях воздействия органических растворителей в зависимости от фактора ожирения выполнено одноцентровое сравнительное клинико-гигиеническое исследование. Включены женщины с гиперплазией эндометрия, подвергавшиеся воздействию органических растворителей на рабочем месте (основная группа, n = 140, из них 70 – с ожирением и 70 с нормальной массой тела) и без профессионального риска здоровью (группа сравнения, n = 140, из них 68 – с ожирением и 72 – с нормальной массой тела). С применением системного подхода гиперплазия эндометрия изучена как профессионально обусловленное заболевание во взаимосвязи с условиями производственной среды.

Анализ санитарно-гигиенических характеристик условий труда показал, что основным неблагоприятным фактором на рабочих местах женщин маляров с гиперплазией эндометрия был химический – воздействие органических растворителей с превышением среднесменных и максимальных разовых ПДК в 1,2–5,0 раза. Гиперплазия эндометрия в условиях контакта с органическими растворителями характеризовалась увеличением шансов атипического гистологического типа в 3,8 раза в сравнении с группой без профессиональных рисков. Частота атипических форм у работающих равнялась 26,4 % (у 37 из 140 человек). При сочетании воздействия органических растворителей и

ожирения частота была максимальной из исследуемых подгрупп и составила 34,2 % (у 24 из 70 человек). По данным однофакторного логистического регрессионного анализа наличие атипического варианта гиперплазии эндометрия было ассоциировано со стажем работы, среднесменной концентрацией ксилола и максимальной разовой – толуола в воздухе рабочей зоны.

При исследовании условий труда после стратификации по гистологическому типу гиперплазии эндометрия выявлено, что в исследуемой когорте атипическая гиперплазия эндометрия развивалась при стаже работы 19 лет и более (нижняя граница межквартильного интервала), среднесменной концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны (77,8 ± 2,4) мг/м^3 максимальной разовой концентрации толуола (403,2 ± 21,8) мг/м^3. Шансы атипического варианта заболевания у высокостажированных (19 и более лет) больных больше в 6,8 раза.

Значения среднесменной концентрации ксилола и максимальной разовой – толуола были больше у больных атипической гиперплазией эндометрия. Больные атипической гиперплазией эндометрия с ожирением и нормальной массой тела подвергались воздействию одинаковых концентраций органических растворителей, при этом стаж работы у больных с ожирением был меньше, что указывает на негативную роль ожирения, вероятно, за счет кумуляции химикатов в жировой ткани [63].

У больных с профриском здоровью частота атипического варианта гиперплазии эндометрия нарастала с увеличением тяжести ожирения. Наибольший процент зарегистрирован у больных 3 степенью ожирения по ВОЗ. Данные также указывают на патогенетическую взаимосвязь ожирения и токсического действия органических растворителей. В группе контроля частота атипической гиперплазии эндометрия не зависела от наличия и степени тяжести ожирения.

По литературным данным, ожирение – известный этиологический фактор гиперплазии эндометрия [56], в первую очередь за счет создаваемой ожирением гиперэстрогении. Эстрогены – естественный стимулятор пролиферации эпителия эндометрия [56]. Может иметь значение и состояние воспаления малой

активности, развивающееся у больных с ожирением, так как известно о сопряженности биомеханизмов воспаления и канцерогенеза [22]. Механизм канцерогенного действия ароматических углеводородов связан преимущественно со способностью вызывать нестабильность ДНК [83]. При этом ксилол не приводит к первичному повреждению структуры нуклеиновых кислот [83], его воздействие опосредовано оксидативным стрессом [74], влиянием на процессы метилирования ДНК, ацетилирования гистонов проонкогенов [74]. Эти же механизмы могут объяснять и выявленные связи развития атипического гистологического типа гиперплазии эндометрия с интенсивностью и продолжительностью воздействия ксилола и толуола. Кроме того, известна способность органических растворителей вызывать эндокринный дисбаланс – нарушать соотношение фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, снижать уровни эстрадиола, пролактина, тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, соматотропного гормона, альдостерона, уровня иммунореактивного инсулина, адренокортикотропного гормона и кортизола [44, 94, 98], что также может иметь значение для формирования неблагоприятного варианта гиперплазии эндометрия.

По результатам проведенного исследования установлены особенности клинических и ультразвуковых проявлений гиперплазии эндометрия, развившейся в условиях воздействия химического фактора. В основной исследуемой группе больных наблюдали увеличение частоты аномальных маточных кровотечений, преимущественно у больных с ожирением, толщины М-эхо при УЗИ органов малого таза.

Наличие в анамнезе аномальных маточных кровотечений было связано со стажем, концентрациями органических растворителей в воздухе рабочей зоны – среднесменными ксилола и толуола, максимальной разовой – толуола и не было ассоциировано с окружностью талии или индексом массы тела. Показатель М-эхо был ассоциирован с окружностью талии.

Ранее многими исследованиями установлено, что основной мишенью канцерогенного эффекта ароматических углеводородов является система крови.

В изучаемой когорте больных анемии зарегистрированы у 51 (72,9 %) рабочего с ожирением, 39 (54,2 %) рабочих без ожирения, в группе сравнения – у 23 (33,8 %) и 18 (25,0 %) больных с ожирением и нормальной массой тела соответственно, $\chi^2 = 8,2$, $p = 0,008$. При этом у работающих в контакте с органическими растворителями, определены связи анемии с фоновым предраковым заболеванием эндометрия. Так, частота анемии была больше при наличии одновременно атипической гиперплазии эндометрия и ожирения – 87,5 %. У рабочих с атипической и простой гиперплазией эндометрия наблюдали различия цитологических характеристик анемии и показателей обмена железа. Для атипической гиперплазии в данной группе больных была характерна нормо- или гиперхромная, нормо- или макроцитарная, гипорегенераторная анемия. У лиц с ожирением наблюдали наибольшие значения среднего объема эритроцита – 98 (92; 107) фл, $p = 0,002$ и среднего содержания гемоглобина в эритроците – 35 (34; 38) пг, $p = 0,004$. В этой же подгруппе наблюдали минимальные значения числа лейкоцитов крови. При простой гиперплазии эндометрия анемия была нормохромной, нормоцитарной, число ретикулоцитов было выше. Однофакторный логистический регрессионный анализ показал связь наличия нормо- или гиперхромной, нормо- или макроцитарной, гипорегенераторной анемии со стажем работы, максимальными разовыми концентрациями ксилола и толуола в воздухе рабочей зоны, среднесменными концентрациями ксилола и толуола в воздухе рабочей зоны. Таким образом, в основной исследуемой группе, у больных с атипическим гистологическим типом гиперплазии эндометрия выявлены признаки токсического воздействия на систему крови ароматических углеводородов – железоперераспредилительный (при одновременном наличии дефицита железа) и гипопластический варианты анемии с транзиторной лейкопенией и тромбоцитопенией. Выраженность изменений была больше у женщин с ожирением.

В группе сравнения выявляли железодефицитную анемию. Значения лейкоцитов и тромбоцитов крови находились в пределах нормального диапазона значений.

Таким образом, анализ гематологического синдрома подтверждает влияние органических растворителей на формирование атипического варианта гиперплазии эндометрия.

Гиперплазия эндометрия в условиях воздействия органических растворителей характеризовалась пролиферативной активностью, определенной по уровню экспрессии клетками эндометрия белка Ki-67. Наибольшие значения Ki-67 наблюдали в подгруппе рабочих с коморбидным ожирением – 34,5 % ± 2,57 % при простом и 55,9 % ± 2,51 % – при атипическом гистологическом варианте. Показаны регрессионные связи высокого уровня экспрессии Ki-67 с гигиеническими (среднесменная концентрация в воздухе рабочей зоны ксилола, максимальная разовая – толуола, стаж), метаболическими (индекс массы тела, окружность талии) параметрами и экспрессией рецепторов эстрогенов на эпителии эндометрия. В группе контроля Ki-67 зависел от метаболических параметров и рецепторов эстрогенов на эпителии эндометрия, что соответствует литературным данным [95].

Атипический вариант гиперплазии эндометрия был связан с Ki-67 и в основной группе, и в группе сравнения.

Экспрессия рецепторов эстрогенов, известный значимый патогенетический фактор для гиперплазии эндометрия, не зависел от химического фактора. Количество рецепторов эстрогенов на клетках эпителия и стромы эндометрия было больше у лиц с ожирением, что соответствует ранее опубликованным данным [54, 71].

Исследование молекулярных факторов, участвующих в воспалении и фиброобразовании, показало, что концентрации в крови провоспалительных цитокинов интерлейкина 1β и интерлейкина 6 [22, 74] увеличены в большей степени у женщин, контактирующих с органическими растворителями, с ожирением (14,4 (13,1; 16,7) нг/мл и 9,0 (8,5; 10,6) нг/мл). Уровень данных факторов был связан с максимальными разовыми и среднесменными концентрациями толуола и ксилола, стажем работы.

Концентрации TGF-β1, FGF-2, PDGF-AB были увеличены у женщин, подвергавшихся воздействию органических растворителей, независимо от фактора ожирения. Уровень TGF-β1 составил 759,3 (746,2; 802,6) пг/мл при воздействии органических растворителей и ожирении, 751,4 (745,1; 794,2) пг/мл – в отсутствие ожирения, FGF-2 – 17,2 (13,2; 18,7) нг/мл и 16,3 (13,5; 19,3) нг/мл, PDGF-AB – 93,4 (85,2; 98,1) нг/мл и 89,1 (84,9; 97,6) нг/мл соответственно. Содержание данных молекул в крови было ассоциировано со среднесменной концентрацией ксилола и максимальной разовой – толуола в воздухе рабочей зоны, TGF-β1 и PDGF-AB – со стажем работы. Физиологическими эффектами TGF-β1, FGF-2, PDGF-AB является, в том числе, активация фиброобразования [87, 93, 95].

В группе контактировавших с органическими растворителями определены связи концентраций в крови молекул воспаления интерлейкина-1β и лептина, факторов фиброобразования TGF-β1 и PDGF с развитием атипического варианта гиперплазии эндометрия. В группе контроля с развитием атипической гиперплазии были ассоциированы лептин и адипонектин.

Методом многофакторной логистической регрессии с последовательным включением факторов в модель определено, что с развитием гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей в наибольшей степени связаны молекулярные факторы – экспрессия Ki-67 в ткани эндометрия, концентрация в крови PDGF-AB и интерлейкина-1β.

Таким образом, закономерности, выявленные при исследовании клеточно-молекулярных маркеров пролиферации, воспаления и фиброобразования, результаты многофакторного анализа позволяют предположить влияние органических растворителей на развитие гиперплазии эндометрия посредством запуска процессов системного воспаления и фиброза, не исключено также воздействие на процессы пролиферации. Ранее было известно о сопряженности канцерогенеза с процессами воспаления и фиброобразования [80].

Учитывая полученные данные о высокой распространенности неблагоприятного атипического гистологического варианта гиперплазии

эндометрия у работающих в контакте с органическими растворителями, методом многофакторного логистического регрессионного анализа был проведен поиск перспективных маркеров диагностики. Разработан многофакторный критерий атипического варианта гиперплазии эндометрия для лиц высокого профессионального риска, включающий стаж работы в условиях воздействия органических растворителей (коэффициент регрессии B = 0,725, максимальную разовую концентрацию толуола в воздухе рабочей зоны (B = 0,122), окружность талии (0,220), концентрацию в крови PDGF-AB (B = 0,107); константа регрессионного уравнения составила –91,5. При значении решения регрессионного уравнения большем или равном 0,262 у больной имеется атипическая гиперплазия эндометрия с чувствительностью 91,9 % и специфичностью 95,1 %. Критерий может быть рекомендован в качестве дополнительного при проведении диагностики атипической гиперплазии эндометрия у больных, работающих в условиях воздействия органических растворителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате одноцентрового одномоментного неинтервенционного клинического исследования определены особенности гиперплазии эндометрия у работающих в условиях воздействия органических растворителей в сравнении с женщинами без профессиональных факторов риска здоровью.

В наблюдаемой когорте воздействие органических растворителей было связано с развитием прогностически неблагоприятного атипического гистологического варианта гиперплазии эндометрия, влияло на клиническую и ультразвуковую картину заболевания. Возможными патогенетическими механизмами могут быть активация системного воспаления и фиброобразования, вызванные воздействием ксенобиотиков (ксилола и толуола). Определена значимость интенсивности и продолжительности влияния химического фактора. Эффект значительно усиливался при наличии ожирения.

ВЫВОДЫ

1. Гиперплазия эндометрия у женщин, подвергавшихся воздействию органических растворителей, характеризуется увеличением частоты атипического гистологического типа (34,3 % при наличии ожирения), частоты аномальных маточных кровотечений (28,5 % при наличии ожирения), анемии (72,9 % при наличии ожирения), толщины срединного М-эхо по ультразвуковым данным (12,1 ± 2,5) мм при наличии ожирения), анемией сложного генеза с синдромом перераспределения железа.

2. Гиперплазия эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и ожирения отличается увеличением экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в ткани эндометрия (34,5 ± 2,57) % при простой гиперплазии, (55,9 ± 2,51) % при атипической гиперплазии и наличии ожирения).

3. При гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей увеличены концентрации в крови интерлейкинов 1β и 6, больше при наличии ожирения, TGF-β1, FGF-2, PDGF-AB – независимо от ожирения.

4. Наиболее значимыми неблагоприятными производственными факторами для развития атипического гистологического типа гиперплазии эндометрия являются: стаж работы более 15 лет, среднесменная концентрация ксилола и максимальная разовая толуола.

5. Фактор ожирения ассоциирован с развитием атипической гиперплазии эндометрия при меньшем стаже работы в условиях воздействия органических растворителей в сравнении с женщинами с нормальной массой тела.

6. Дополнительными критериями диагностики атипического варианта гиперплазии эндометрия, работающих в условиях контакта с органическими растворителями, являются: окружность талии, стаж работы в условиях воздействия химического фактора, максимальная разовая концентрация толуола в воздухе рабочей зоны, концентрация в крови PDGF-AB.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке санитарно-гигиенической характеристики условий труда занятых на рабочих местах с воздействием органических растворителей для формирования групп риска атипической гиперплазии эндометрия особое значение имеют показатели среднесменной концентрации ксилола и максимальной разовой – толуола.

2. При выявлении у женщин, работающих в условиях воздействия органических растворителей более 15 лет, утолщения М Эхо по ультразвуковому исследованию, наличия анемии, аномальных маточных кровотечений, ожирения необходимо проведение гистероскопии, гистологического и иммуногистохимического исследований эндометрия с целью раннего выявления атипической гиперплазии эндометрия.

3. При диагностике гиперплазии эндометрия у женщин, подвергающихся воздействию органических растворителей, для формирования группы риска нуждающихся в углубленном обследовании, применять дополнительный критерий диагностики атипического варианта заболевания, включающий стаж, максимальную разовую концентрацию толуола в воздухе рабочей зоны, окружность талии, концентрацию в крови PDGF-AB.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМК	аномальное маточное кровотечение
АРМ	аттестация рабочих мест по условиям труда
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГЭ	гиперплазия эндометрия
ГПЭ	гиперпластические процессы эндометрия
ЗВУТ	заболеваемость с временной утратой трудоспособности
ЗВУТ	Международная организация по стандартизации
ИФР	инсулиноподобный фактор роста
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
КТ	компьютерная томография
ЛКМ	лакокрасочные материалы
ЛНГ	левоноргестрел
МГТ	менопаузальная гормональная терапия
МКБ	международная классификация болезней
МКФ	Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья
МОТ	Международная организация труда
МПК	минеральная плотность костной ткани
МРТ	магнитно-резонансная томография
НГЭ	наружный генитальный эндометриоз
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ОМК	обильное менструальное кровотечение
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПР	прогестероновый рецептор
ПР	профессиональный риск
ПРА	прогестероновый рецептор А

ПРВ	прогестероновый рецептор В
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
РТМ	рак тела матки
РТМ	внутриматочная спираль
РЭ	рак эндометрия
СГМ	социально-гигиенический мониторинг
СИЗ	средства индивидуальной защиты
СМРП	селективные модуляторы рецепторов прогестерона
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХТБ	хроническая тазовая боль
ЦГСЭН	центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора
ЦНС	центральная нервная система
ЦОГ	циклооксигеназа
ЭИН	эндометриальная интраэпителиальная неоплазия
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ЭР-α	эстрогеновый рецептор-α
ЭР-β	эстрогеновый рецептор-β
CI	доверительный интервал
EF	этиологическая доля
Ki67	маркер пролиферативной активности опухолевой клетки
PTEN	фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продукт гена PTEN. Субстратами этой фосфатазы могут быть как белки, так и фосфатидилинозитол-3-фосфаты
RR	относительный риск

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авасова, Ч. А. Эффективность сочетания бусерелина лонг с внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системой в консервативном лечении предрака и начального рака эндометрия / Ч. А. Авасова, О. В. Новикова // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т. 4, № s2. – С. 16.

2. Агаджанова, Л. М. Эндометриальные пиноподии как маркер имплантации человека / Л. М. Агаджанова // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 6–11.

3. Адамян, Л. В. Роль современной гормонмодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 66–77.

4. Адипонектин: плейотропный гормон с многогранной ролью / С. С. Шкляев, Г. А. Мельниченко, Н. Н. Волеводз [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 98–112. DOI: 10.14341/probl12827.

5. Акушерство. Национальное руководство / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с.

6. Алферова, В. И. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) / В. И. Алферова, С. В. Мустафина // Научный обзор. – 2022. – № 1. – С. 96–98.

7. Амирасланов, А. Т. Факторы риска и прогностические показатели атипической гиперплазии эндометрия / А. Т. Амирасланов, С. И. Сафарова // Вестник Современной Клинической медицины. – 2019. – Том 12, выпуск 2. – С. 7–9.

8. Антиэндотелиальные антитела – вершина айсберга: что находится внизу? / М. М. Зиганшина, О. А. Сергунина, М. А. Николаева, Г. Т. Сухих // Успехи современной биологии. – 2017. – Т. 137. – С. 288–299.

9. Антушева, Т. И. Некоторые особенности влияния ультразвука на микроорганизмы / Т. И. Антушева // Живые и биокосные системы. – 2013. – № 4. – С. 20–22.

10. Артемов, А. О. Анатомические параметры операционной раны при экстирпации матки у женщин с разными антропометрическими характеристиками: специальность 14.03.01 «Анатомия человека» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Артемов Антон Олегович ; Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера. – Оренбург, 2014. – 23 с. : ил. – Библиогр.: с. 21–23. – Место защиты: Оренбургская государственная медицинская академия. – Текст : непосредственный.

11. Атыканов, А. О. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты при гиперпластических процессах эндометрия у женщин / А. О. Атыканов, Г. У. Асымбекова, А. А. Масыбаева // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 44–47.

12. Бабиченко, И. И. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии / И. И. Бабиченко // Вестник РУДН. – 2010. – № 2. – С. 48–52.

13. Башмакова, Н. В. Современные вспомогательные репродуктивные технологии и программирование здоровья ребенка и взрослого человека / Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 35–40.

14. Берштейн, Л. М. Адипокины, миокины и цитокины при раке эндометрия: связь с фенотипом избыточной массы тела и клинико-морфологическими особенностями опухоли / Л. М. Берштейн, Т. Е. Порошина, Д. А. Васильев // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 35–40. DOI: 10.14341/OMET2017135-40.

15. Бочкарева, Н. В. Нужна ли реабилитация больным с гиперпластическим процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома / Н. В. Бочкарева, Л. А. Коломиец, А. Л. Чернышова // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 71–77.

16. Брагина, Е. Е. Морфологические маркёры рецептивности эндометрия / Е. Е. Брагина // Проблемы репродукции. – 2013. – № 4. – С. 17–24.

17. Бурменская, О. В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы : специальность 03.03.03 «Иммунология» : диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук / Бурменская Ольга Владимировна ; Ин-т иммунологии ФМБА России. – Москва, 2014. – 48 с. : ил. – Библиогр.: с. – Место защиты: Ин-т иммунологии ФМБА России. – Текст : непосредственный.

18. Бурменская, О. В. Поиск маркеров персонального «окна имплантации» у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения с помощью определения транскрипционного профиля генов / О. В. Бурменская, В. К. Боженко, В. Ю. Смольникова // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 72–80.

19. Бухтияров, И. В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России / И. В. Бухтияров // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 59 (9). – С. 528–532.

20. Власов, Р. С. Клиническое значение метилирования генов-супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста: специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Власов Роман Сергеевич ; Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. – Москва, 2011. – 137 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

21. ВОЗ Ожирение и избыточная масса тела. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2020.

22. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток / Р. И. Гибадуллина, Г. А. Смирнова, Ф. Р. Нухбала [и др.] // Consillium Medicum. – 2019. – Т. 21. – № 6. – С. 53–55.

23. Гистероскопия Учебно-методическое пособие для клинических ординаторов и практических врачей / В. Крутова, Т. Г. Мелконьянц, А. Н. Титова [и др.]. – Краснодар, 2016. – 49 с.

24. Гуменюк. Е. Г. Клинико-патогенетический подход к терапии

дисфункциональных маточных кровотечений в перименопаузе : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Гуменюк Елена Георгиевна ; Петрозаводский государственный университет. – Петрозаводск, 1999. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

25. Давыдов, А. И. Гиперплазия эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиции собственных результатов / А. И. Давыдов, Н. Х. Новрузова, А. Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – № 17 (4). – С. 11–24.

26. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах / Е. В. Махина, А. К. Пичигина, Е. В. Колдышева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (2). – С. 420–427.

27. Ершова, В. О. Инфракрасная Фурье спектометрия сыворотки крови в дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной гиперплазии эндометрия : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ершова Вера Олеговна ; Нижегородская государственная медицинская академия. – Москва, 2009. – 16 с. : ил. – Библиогр.: с. 13–14. – Место защиты: Российский университет дружбы народов. – Текст : непосредственный.

28. Здравоохранение в России – 2019 : Статистический сборник // / Федеральная служба государственной статистики (Росстат) ; редкол.: А. Е. Суринов (пред.) [и др.]. – Москва : Росстат, 2019. – 169 с.

29. Иванова, Л. А. Методика ультразвуковой оценки эндометрия / Л. А. Иванова, Т. Н. Трофимова // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 1. – С. 111–112.

30. Измеров, Н. Ф. Современные проблемы медицины труда России / Н. Ф. Измеров // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 2. – С. 6–10

31. Калинина, Е. А. Несостоятельный эндометрий в программах ЭКО:

патогенез, диагностика и реабилитация / Е. А. Калинина, М. Т. Александров, Ю. И. Пиманчева // Материалы XXV Юбилейной международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». – Сочи, 2015. – С. 2.

32. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 2018. – 234 с.

33. Лазерная конверсионная экс-пресс-диагностика и объемная фотоактивная терапия гиперпластических процессов эндометрия / М. Т. Александров, Ю. И. Пиманчева, Е. А. Калинина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 5–11.

34. Лемешевская, Е. П. Профессиональный риск здоровью работников промышленных предприятий : учебное пособие для студентов / Е. П. Лемешевская, Г. В. Куренкова, Е. В. Жукова. – Иркутск, 2016. – С. 22–23.

35. Молекулярно-биологические профили гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии / С. А. Леваков, Н. А. Шешукова, А. Г. Кедрова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14. – № 2. – С. 76–81.

36. Обзор ОЭСР «Перспективы окружающей среды до 2030 г.» OECD Environmental Outlook to 2030 // Вестник международных организаций. – 2008. – № 2 (17). – С. 53–56.

37. Обоснование применения метода объёмной активированной фотодинамической терапии заболеваний и процессов микробной и неопластической природы в клинической гинекологии / М. Т. Александров, В. М. Зуев, Ю. И. Пиманчева [и др.] // Архив акушерства и гинекологии имени В. Ф. Снегирева. – 2017. – № 4, Т. 4. – С. 194–201.

38. Ожирение и обменные нарушения как фактор риска гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза / И. В. Станоевич, Е. А. Кудрина, М. Н. Жолобова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2016. – № 3 (3). – С. 149–155.

39. Ожирение как фактор риска развития гиперплазии эндометрия : [сайт Ассоциация гинекологов эндокринологов России]. – 2017. – URL: https://gynendo.ru/ozhirenie-kak-faktor-riska-giperplazii-endometriya/

40. Оразов, М. Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия / М. Р. Оразов // Аналитические обзоры, 2016. – С 47–49.

41. Панышина, М. В. Опыт профилактики патологии эндометрия / М. В. Панышина, К. А. Хадарцева. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 3. – Публикация 1-9.

42. Пашов, А. И. Комплексная гормонотерапия агонистами ГнРГ и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системой сложной атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия: пилотное проспективное наблюдательное исследование / А. И. Пашов, В. Б. Цхай, Е. Н. Сивова // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 16–17

43. Подходы к определению приоритетных химических веществ для государственного регулирования / Х. Х. Хамидутина, Д. Н. Рабикова, Е. С. Петрова, Е. А. Гусева // Здоровье и окружающая среда : сборник материалов международной науч.-практ. конф., 14–15 ноября 2019 г. – Минск, 2019. – 412 с.

44. Пономаренко, И. В. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов / И. В. Пономаренко, А. В. Полоников, М. И. Чурносов // Научно-практический журнал Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 14–16

45. Применение раман-люминесцентных технологий в восстановлении фертильности у женщин / М. Т. Александров, В. И. Кукушкин, Е. А. Калинина [и др.] // Сборник научных трудов «Биомедицина XXI века: достижения и перспективные направления развития». – Москва, 2016. – С. 126–141.

46. Прогнозирование риска озлокачествления гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте / И. М. Ордиянц, А. А. Куулар, А. А. Ямурзина, Д. С. Новгинов // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – № 5 (1). – С. 57–63.

47. Разработка метода объемной активированной фотодинамической

терапии заболеваний и процессов микробной и неопластической природы на основе использования раман-флюоресцентной технологии / Ю. И. Пиманчева, В. М. Зуев, М. Т. Александров, Е. П. Пашков // Сборник статей по материалам XVI международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки XXI века». – Москва, 2016. – С. 42–53.

48. Реабилитация эндометрия в программах ЭКО / Ю. И. Пиманчева, М. Т. Александров, Е. А. Калинина [и др.] // Материалы XI международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва : МЕДИ Экспо, 2017. – С. 432–433.

49. Роль жирового компонента тела при гиперплазии эндометрия / М. М. Пименова, Т. М. Шарабура, И. А. Важенин [и др.] / Всероссийская конференция онкологов Забайкальского края, посвященной 70-летию работы онкологической службы Забайкальского края : материалы конф., 21–22 сентября 2017 г. – Чита, 2017. – С. 131.

50. Романцова, Т. И. Особенности метаболического синдрома у женщин в менопаузе / Т.И. Романцова // Сателлитного симпозиума «Метаболический синдром» IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство» : тезисы докладов. – Москва, 2002. – С. 13–16.

51. Российская Федерация. Приказы. «Об утверждении Правил по охране труда при выполнении окрасочных работ» : Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 7.03.2018 № 127н [Зарегистрирован в Минюсте России 7 июня 2018 года № 51323]. – Москва, 2018. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

52. Рыжов, Ю. Р. Адипонектин как эндогенный регулятор гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси / Ю. Р. Рыжов, А. О. Шпаков // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5, № 5. – С. 26–36. DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-5-26-36.

53. Сборник Материалов Международной научно-практической конференции «Здоровье и Окружающая Среда» : сборник тезисов конференции / под общей ред. Н. П. Жуковой, 14–15 ноября 2019 г. – Минск, 2019. – 424 с.

54. Свиридова, Н. И. Гиперпластические процессы эндометрия: анализ

структуры и распространенности у женщин перименопаузального возраста / Н. И. Свиридова, Л. В. Ткаченко, С. В. Вдовин, Д. Л. Сперанский // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – № 2 (42). – С. 95–98.

55. Свиридова, Н. И. Естественные аутоантитела: прогнозирование развития патологических изменений в репродуктивной системе / Н. И. Свиридова, Л. В. Ткаченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинаталогии. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 57–60.

56. Свиридова, Н. И. Современное состояние проблемы избыточной массы тела и ожирения у женщин / Н. И. Свиридова, Л. В. Ткаченко, Т. В. Складановская // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 4 (64). – С. 3–7.

57. Синода, В. А. Гигиеническое обоснование и внедрение здоровье- и ресурсосберегающей технологии в транспортном машиностроении : специальность 14.02.04 «Медицина труда» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Синода Виталий Александрович ; Федеральный научный центр гигиены имени Ф. Ф. Эрисмана. – Москва, 2015. – 305 с. – Библиогр.: с. 238–266. – Текст : непосредственный.

58. Тодорик, Е. Ориентация на воспаление в профилактике и терапии рака / Е. Тодорик, Л. Антонуччи, М. Карин // Cancer Prev Res; (Phila). – 2016. – № 9 (12). – С. 895–905.

59. Хамидулина, Х. Х. Разработка национального перечня канцерогенов, мутагенов и репротоксикантов и его внедрение в регулирование обращения химических веществ на территории Российской Федерации и государств Евразийского экономического союза / Х. Х. Хамидулина, Д. Н. Рабикова // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 9. – С. 2–3. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-9-897-902.

60. Цепкова, Г. Хронические профессиональные заболевания, обусловленные воздействием наиболее распространенных органических растворителей / Г. Цепкова, А. Власенко // Врач. – 2018. – Т. 29, № 7. – С. 19–26.

61. Червов, В. О. Гормоноподобные ксенобиотики и гинекологические проблемы. Обзор литературы / В. О. Червов, Н. В. Артымук, Л. Н. Данилова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 2 (73). – С. 20–26.

62. Шакирова, Е. А. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия / Е. А. Шакирова, О. А. Зотова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 76–82

63. Шешукова, Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова // Акушерство, гинекология и репродукцитя. – 2011. – № 3. – С. 10–15.

64. Шпагина, Л. А. Вопросы этического регулирования иммунобиологической терапии некоторых профессиональных заболеваний легких / Л. А. Шпагина, Л. А. Паначева, Е. В. Золотухина // Пермский Медицинский Журнал. – 2021. – № 3. – С. 132–133.

65. Эффективность фототерапии в регенерации атрофичного эндометрия в программах ВРТ. Отдаленные результаты / В. М. Зуев, Т. А. Джибладзе, М. Т. Александров [et al.] // Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине, 16–19 января 2018 г. – Москва, 2018. – С. 546–547.

66. Ядерные рецепторы и метаболизм ксенобиотиков / С. Н. Ларина, И. В. Игнатьев, Н. В. Чебышев, В. Г. Гукес // Антибиотики и Химиотерапия. – 2009. – № 54. – С. 42–45.

67. Adiponectin and resistin: Potential metabolic signals affecting hypothalamo- pituitary gonadal axis in females and males of different species / A. Rak, N. Mellouk, P. Froment, J. Dupont // Reproduction. – 2017. – Vol. 153 (6). – P. R215–R226. DOI: 10.1530/REP-17-0002.

68. Apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 in hyperplasia and adenocarcinoma of the uterine endometrium / K. Kokawa, T. Shikone, T. Otani [et al.] // Human Reproduction. – 2001. – Vol. 16. – P. 2211–2218. DOI: 10.1093/humrep/16.10.2211.

69. Bledzka, D. Parabens. From environmental studies to human health / D. Bledzka, J. Gromadzinska, W. Wasowicz // Environ Int. – 2014. – Vol. 67. – P. 27-42.

70. Bodwell, J. E. Arsenic at very low concentrations alters glucocorticoid receptor (GR)-mediated gene activation but not GR-mediated gene repression: complex dose-response effects are closely correlated with levels of activated GR and require a functional GR DNA binding domain / J. E. Bodwell, L. A. Kingsley, J. W. Hamilton // Chem Res Toxicol. – 2004. – Vol. 17. – P. 1064-1076.

71. Can preoperative inflammatory markers differentiate endometrial cancer from complex atypical hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia? / S. Selen, F. Kilic, G. K. Comert [et al.] // The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2020. – № 46 (7). – P. 1148–1156. DOI: 10.1111/jog.14314.

72. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia / A. J. Armstrong, W. W. Hurd, S. Elguero [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2012. – Vol. 19 (5). – P. 562–571.

73. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals / A. C. Gore, V. A. Chappell, S. E. Fenton [et al.] // Endocrine Reviews. – 2015. – Vol. 36 (6). – P. E1-E150.

74. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.] // Histopathology. – 2019. – № 74 (5). – P. 676–687. DOI: 10.1111/his.13776.

75. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.] // Histopathology. – 2019. – № 74 (5). – P. 676–687. DOI: 10.1111/his.13776.

76. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data / P. Vabre, N. Gatimel, J. Moreau [et al.] // Environmental Health. – 2017. – Vol. 16. – P. 37.

77. Evaluation of fluorescent rapid diagnosis of the endometrium in the complex preparation for pregnancy and program IVF / M. T. Alexandrov, E. A. Kalinina, A. I. Ischenko [et al.] // 17th World congress of the Academy of Human

Reproduction, 15–18 March 2017 g. – Rome, Italy – Abstracts. 2017.

78. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years / A. Afshin, M. H. Forouzanfar, M. B. Reitsma [et al.] // N Engl J Med. – 2017. – № 377 (1). – P. 13–27.

79. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology / D. Caserta, L. Maranghi, A. Mantovani [et al.] // Human Reproduction Update. – 2008. – Vol. 14 (1). – P. 59-72.

80. Incidence of endometrial hyperplasia / S. D. Reed, K. M. Newton, L. Clinton [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2009. – № 200 (6). – P. 678.e1–678.e6.

81. Integral indicator of oxidative stress in human blood / L. I. Kolesnikova, N. N. Semyonova, L. A. Grebenkina [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2014. – Vol. 157 (6). – P. 715–717. DOI: 10.1007/S10517-014-26-49-7.

82. Laser converse express-diagnostics and volumetric photodynam-ic therapy in women with infertility in ART programs / V. M. Zuev, M. T. Alexandrov, E. A. Kalinina [et al.] // Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii. – 2017. – Vol. 16 (2). – P. 5–11.

83. Levonorgesterl-relasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia / M. M. El Behery, H. S. Saleh, M. A. Ibrahiem [et al.] // Reprod. Sci. – 2014. – Vol. 22, № 3. – P. 329–334.

84. Lushchak, V. I. Free radicals, reactive oxyden species, oxidative stress and its classification / V. I. Lushchak // ChemicoBiological interactions. – 2014. – № 224. – P. 164–175. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.10.016.

85. Matsui, K. P450 aromatase inhibition assay using a competitive ELISA / K. Matsui, S. Nishii, M. Oka // J Pharm Biomed Anal. – 2005. – Vol. 38. – P. 307-312.

86. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression / A. Steinbakk, E. Gudlaugsson, O. G. Aasprong [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2011. – Vol. 204 (4). – P. 357.e1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.12.007.

87. Munro, M. G. Investigation of Women with Postmenopausal Uterine Bleeding: Clinical Practice Recommendations / M. G. Munro // Perm J. – 2014. – № 18

(1). – P. 55–70.

88. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia / P. A. Sanderson, H. O. Critchley, A. R. Williams [et al.] // Human Reproduction Update. – 2017. – Vol. 23 (2). – P. 232–254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042.

89. Novel expression and direct effects of adiponectin in the rat testis / J. E. Caminos, R. Nogueiras, F Gaytán [et al.] // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149 (7). – P. 3390–3402.

90. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review / M. R. Wise, V. Jordan, A. Lagas [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 214 (6). – P. 689.e1–689.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.

91. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility / V. Charalampakis, A. Tahrani, A. Helmy [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. – Vol. 207. – P. 220–226.

92. Regeration of atrophic endometrium in art programs. Effect of phototherapy. Long- term results / V. Zuev, T. Dzhibadze, A. Ischenko [et al.] // The 18th world congress «Gynecological Endocrinology», 7–10 march 2018 g. – Firenze, Italy, 2018.

93. Royal College of Obstetrician and ginecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. GreenTop Guideline No.67. RCOG/BSGE Joint Guideline – February 2016.

94. Sharp, H. T. Update onabnormal uterine bleeding. Endometrial sampling and obesity: Forget the ‘age 45’ / H. T. Sharp, M. Adelman // Manag. – 2017. – № 29 (4). – P. 30–36.

95. Sobczuk, K. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications / K. Sobczuk, A. Sobczuk // Przeglą d Menopauzalny. – 2017. – № 16 (3). – P. 107–111. DOI: 10.5114/pm.2017.70589.

96. Suh-Burgmann, E. Complex atypical endometrial hyperplasia. The risk of unrecognized adenokarcinoma and value of preoperative dilatation and curettage / E. Suh-Burgmann, Yu. Hung, M. Armstrong // J. Obstet. Gynaecol. – 2009. – Vol. 114.

– P. 523–529.

97. The management of polyps in female reproductive organ / V. Tanos, K. E. Berry, J. Seikkula [et al.] // Int J Surg. – 2017. – Vol. 43. – P. 7–16.

98. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women – determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer / A. Ghoubara, E. Emovon, S. Sundar, A. Ewies // J Obstet Gynaecol. – 2018. – № 38 (8). – P. 1146–1149.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 3.1.1 – Частота атипической гиперплазии эндометрия. А – в основной и контрольной группах, Б – при стратификации по наличию ожирения. . . . . С. 48
2. Рисунок 3.5.1 – Кривая операционных характеристик многофакторного анализа клинико-функциональных и клеточно-молекулярных особенностей гиперплазии эндометрия у работающих в контакте с органическими растворителями. . . . . С. 74
3. Рисунок 3.6.1 – Кривая чувствительность-специфичность для дополнительного многофакторного диагностического критерия атипического гистологического типа гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей. . . . . С. 76
4. Таблица 2.1 – Оценка условий труда по химическому фактору. . . . С. 37
5. Таблица 2.2 – Основные клинические и демографические характеристики больных. . . . . С. 40
6. Таблица 2.3 – Распределение обследуемых женщин по степени ожирения в исследуемых группах. . . . . С. 42
7. Таблица 3.1.1 – Взаимосвязи условий труда с развитием атипической гиперплазии эндометрия у женщин, подвергавшихся воздействию органических растворителей. . . . . С. 49
8. Таблица 3.1.2 – Условия труда у больных атипической и простой гиперплазией эндометрия и в зависимости от фактора ожирения. . . С. 50
9. Таблица 3.1.3 Распределение гистологических типов гиперплазии эндометрия в зависимости от степени ожирения у подвергавшихся воздействию органических растворителей. . . . . С. 52
10. Таблица 3.1.4 – Распределение гистологических типов гиперплазии эндометрия в зависимости от степени ожирения в группе контроля. . . . . С. 52
11. Таблица 3.2.1 – Клиническая и ультразвуковая характеристика

гиперплазии эндометрия. . . . . С. 54
12. Таблица 3.2.2 – Взаимосвязи условий труда с наличием аномальных маточных кровотечений у больных гиперплазией эндометрия, подвергавшихся воздействию органических растворителей. . . . . С. 56
13. Таблица 3.3.1 – Характеристики гематологического синдрома и показателей обмена железа у больных гиперплазией эндометрия в условиях воздействия органических растворителей. Стратификация по ожирению и гистологическому типу. . . . . С. 58
14. Таблица 3.3.2 – Характеристики гематологического синдрома и показателей обмена железа у больных группы контроля. Стратификация по ожирению и гистологическому типу. . . . . С. 60
15. Таблица 3.4.1 – Маркеры пролиферативной активности эндометрия, рецепторы эстрогенов и прогестерона в зависимости от воздействия органических растворителей и наличия ожирения. . С. 64
16. Таблица 3.4.2 – Взаимосвязи условий труда с высоким уровнем экспрессии Ki-671. . . . . С. 66
17. Таблица 3.4.3 – Взаимосвязи иммуногистохимических маркеров с развитием атипической гиперплазии эндометрия у женщин, подвергавшихся воздействию органических растворителей (однофакторный анализ). . . . . С. 67
18. Таблица 3.4.4 – Взаимосвязи иммуногистохимических маркеров с развитием атипической гиперплазии эндометрия у женщин без профрисков здоровью (однофакторный анализ). . . . . С. 67
19. Таблица 3.4.5 – Молекулярная характеристика гиперплазии эндометрия: концентрации в крови факторов воспаления и фиброобразования. . . . . С. 68
20. Таблица 3.4.6 – Взаимосвязи условий труда с высокими концентрациями молекул воспаления1 (однофакторный анализ). . . С. 69
21. Таблица 3.4.7. – Взаимосвязи условий труда с высокими

концентрациями молекул фиброобразования1 (однофакторный анализ). . . . . С. 70
22. Таблица 3.4.8 – Взаимосвязи провоспалительных и профиброзных цитокинов с развитием атипической гиперплазии эндометрия при контакте с органическими растворителями (однофакторный анализ). . . . . С. 71
23. Таблица 3.4.9 – Взаимосвязи провоспалительных цитокинов с развитием атипической гиперплазии эндометрия в группе контроля (однофакторный анализ). . . . . С. 71
24. Таблица 3.5.1 – Факторы, ассоциированные с развитием гиперплазии эндометрия при воздействии органических растворителей (многофакторный анализ). . . . . С. 72
25. Таблица 3.6.1 – Факторы, ассоциированные с атипической гиперплазией эндометрия у больных, подвергавшихся воздействию органических растворителей. . . . . С. 75