МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА,
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В. И. КУЛАКОВА»

На правах рукописи

Согоян Нелли Серёжаевна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКОВ РАЗВИТИЯ И РЕЦИДИВИРОВАНИЯ МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Адамян Л.В.
Доктор биологических наук Кузнецова М.В.

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение…….....4

ГЛАВА 1. Современные представления о риске развития и рецидивирования миомы матки (обзор литературы)…….....15

1.1 Эпидемиология, классификация и клинические проявления миомы матки.....15

1.1.1 Эпидемиология…..……..….....15

1.1.2 Классификация миомы матки……..…….....17

1.1.3 Клинические проявления …….....19

1.2 Современные представления о механизме развития миомы матки.....21

1.2.1 Возраст и расовые различия как факторы развития миомы матки.....22

1.2.2 Ожирение и образ жизни – причина развития миомы матки.....23

1.2.3 Репродуктивный анамнез и миома матки 25

1.2.4 Неоангиогенез и влияние факторов роста на развитие миомы матки....26

1.2.5 Роль гормональной регуляции в патогенезе миомы матки.....30

1.2.6 Молекулярно-генетические механизмы развития миомы матки.....31

1.3 Диагностика миомы матки.....40

1.3.1 Сбор анамнеза и жалоб.....41

1.3.2 Инструментальные диагностические исследования.....41

1.4 Лечение миомы матки.....42

1.4.1 Консервативное лечение.....42

1.4.2 Хирургическое лечение.....45

ГЛАВА 2 Материалы и методы исследования.....51

2.1 Дизайн исследования.....52

2.2 Критерии включения и исключения.....56

2.3 Методы исследования.....57

2.3.1 Общеклинические методы исследования.....57

2.3.2 Лабораторные методы исследования.....58

2.3.3 Инструментальные методы исследования.....59

2.3.4 Диагностические и оперативные эндоскопические методы исследования.....59
2.3.5 Патоморфологические исследование.....62
2.4 Статистическая обработка данных.....62
2.5 Молекулярно-генетические методы исследования.....64
2.5.1 Анализ соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12.....64
2.5.2 Генотипирование образцов по 906600 однонуклеотидным полиморфизмам.....65
ГЛАВА 3 Результаты собственного исследования.....68
3.1 Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых пациенток.....69
3.2 Результаты хирургического лечения, частота и клинические факторы риска рецидивирования миомы матки.....83
3.2.1 Гинекологический статус.....83
3.2.2 Результаты лабораторных исследований.....84
3.2.3 Результаты инструментальных методов исследования.....84
3.2.4 Результаты хирургического лечения.....88
3.2.5 Результаты молекулярно-генетических исследований.....98
3.2.5.1 Изучение соматических мутаций в экзоне 2 гена MED12.....98
3.2.5.2 Полногеномное генотипирование по однонуклеотидным полиморфизмам.....106
3.2.5.3 Исследование полиморфизмов rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069.....108
ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов.....122
Заключение.....133
Выводы.....136
Практические рекомендации.....138
Список литературы.....140
Список сокращений 160
Приложения.....162

Введение

Актуальность темы исследования

Лейомиома (ЛМ) матки является одной из важнейших социально-значимых проблем женского здоровья, занимая первое место среди доброкачественных новообразований репродуктивной системы женщин. Частота данного заболевания варьирует от 50% в репродуктивном периоде до 70% - 80 % среди женщин в перименопаузе [1], [2], при этом в последние десятилетия участились случаи диагностирования миомы матки у молодых пациенток до 30 лет, не реализовавших репродуктивную функцию [1], [3], [4].

Этиопатогенетические механизмы развития лейомиомы до настоящего времени остаются недостаточно уточненными, несмотря на большое количество исследований в этой области. Доказано, что основными причинами развития миомы матки являются нарушения иммунной и нейро-эндокринной систем [2], [5], [6], этническая принадлежность [7], [8], [9], отягощенность семейного анамнеза по данному заболеванию [4], [10], [11], наличие метаболического синдрома, стрессы, а также генетические нарушения [12], [13], [14], [15], [16], [17].

Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные свидетельствуют о вкладе наследственности в патогенез миомы матки, что подтверждается наличием «семейных форм» данного заболевания у 5-10 % больных [10], [11], [18], а также ассоциацией миомы матки с некоторыми наследственными заболеваниями, например, с синдромом Рида, а также с наследственной формой сосочкового почечно-клеточного рака [19], [20].

В настоящее время миома матки уступает место лишь воспалительным заболеваниям гениталий, занимая 2 место в структуре гинекологических заболеваний [1], [21]. Несмотря на доброкачественность процесса, симптоматика ЛМ достаточно многообразна: у 15-25% женщин наблюдаются

симптомы различной степени тяжести, включая дисфункцию тазовых органов, аномальные маточные кровотечения, анемию, болевой синдром, бесплодие [1], [21], [22], [23], [24]. По поводу симптомной миомы в России, по различным данным, производится до 50—70% операций в гинекологических стационарах, среди них до 370 тысяч гистерэктомий ежегодно [11], [17].

Вопрос рецидивирования ЛМ после проведения реконструктивно-пластических операций до сих пор остается дискутабельным. Международные источники литературы представляют крайне разнообразные сведения по этому поводу. Согласно им, частота рецидивов миомы матки после органосохраняющего хирургического лечения может достигать 90%, что обуславливает необходимость повторного оперативного вмешательства у 1,3-27% больных. При наличии множественных узлов риск рецидивирования выше и достигает 59%, что, возможно, связано с персистенцией патологического гиперпластического процесса, а риск повторных операций может достигать 26 %. При единичном узле рецидив миомы составляет 27%, риск повторного оперативного вмешательства по поводу рецидива заболевания - 11% [1], [25], [26], [27].

Важную роль данной гинекологической патологии отводят и в структуре женского бесплодия. Миома матки является единственной причиной как первичного, так и вторичного бесплодия в 23,5% случаев, в связи с чем оптимизация преклинической диагностики и прогнозирования рисков рецидивирования миомы с целью своевременного лечения и профилактики возникновения рецидива заболевания и, как следствие, сохранения матки в детородном возрасте как полноценного органа, способного к вынашиванию плода, до сих пор остается одним из самых наукоёмких и актуальных направлений в области репродуктивной медицины [28], [29], [30], [31].

Клинические проявления миомы матки значительно ухудшают качество жизни женщин, снижая ее работоспособность, увеличивая частоту госпитализаций в стационары в связи с развитием тяжелых кровотечений, осложнений, необходимостью оперативного лечения и, в целом, увеличивают

затраты государства на реабилитацию таких пациенток, что также определяет высокую социальную значимость данного заболевания.

В связи с вышесказанным представляется актуальным поиск генетических маркеров развития миомы матки для преклинической диагностики и прогнозирования рисков развития и рецидивирования данного заболевания у женщин репродуктивного возраста.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы отмечается рост интереса к разработке современных методов диагностики гинекологических заболеваний. В практику здравоохранения внедрены генетические панели для диагностики рака молочной железы [32], преждевременной недостаточности яичников [33], а также ряда других заболеваний, при этом до сих пор не обнаружены генетические маркеры наиболее распространенных и ухудшающих качество жизни женщин гинекологических патологий, таких, как эндометриоз, миома матки, рак яичников и т.д.

Несмотря на развитие молекулярно-генетических методов исследования, патогенез миомы матки остается одним из неизученных тем в области репродуктивной генетики. Наиболее значимым открытием в этой области оказалось описание соматических мутаций в экзоне 2 гена MED12, встраивание которых в геном мышей стимулирует у них развитие миомы матки [34]. Однако данные мутации, в связи с соматической природой, не нашли широкого применения в практике. Следует отметить также, что ранее не было выявлено и ассоциации данных генетических нарушений с наследственным компонентом.

В качестве генетических маркеров развития миомы матки были предложены варианты однонуклеотидных полиморфизмов в различных геномных локусах, ассоциированных с лейомиомой. Так, C. S. Gallagher с соавторами выявили 27 полиморфизмов, ассоциированных с патогенезом

миомы матки. На десятках тысячах выборок авторы сравнили частоты rs по двум группам: женщин с миомой матки и без неё [14], однако специфичных для лейомиомы маркеров в случае изученных однонуклеотидных полиморфизмов не было выявлено.

Полногеномное исследование 457044 однонуклеотидных полиморфизмов было проведено группой японских ученых, в результате которого они обнаружили значимые ассоциации с миомой матки в трёх локусах на хромосомах 10q24.33, 22q13.1 и 11p15.5 [35], однако данные изменения были представлены авторами как специфичные для их популяции.

Несмотря на большое количество исследований в области генетических механизмов развития миомы матки до сих пор не выявлены маркеры для преклинической диагностики и прогнозирования рисков развития и рецидивирования данного заболевания, особенно с учетом клинико-анамнестических особенностей.

В нашей работе был проведен анализ соматических мутаций в экзоне 2 гена MED12, который позволил выявить ассоциацию выявленных генетических нарушений с наследственной отягощенностью по данному заболеванию. Генотипирование образцов по 906600 однонуклеотидным полиморфизмам пациенток с миомой матки и наличием мутаций в экзоне 2 гена MED12, а также отягощенным анамнезом по данному заболеванию, и женщин без миомы матки в анамнезе и наследственной предрасположенности к её развитию позволил выявить 6 полиморфизмов rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs17677069, расположенных в генах ESR1, FBN2, CELF4, KCWMB2, частоты которых статистически отличались в обеих исследуемых группах по сравнению с остальными однонуклеотидными полиморфизмами.

Дальнейшее исследование указанных выше 6 полиморфизмов позволило выявить гомозиготные варианты часто встречающихся аллелей, которые могут быть применены в качестве маркеров повышенного риска развития миомы матки. «Минорные» варианты данных полиморфизмов,

являющиеся «протективными», свидетельствуют о низком риске развития ЛМ. В случае рецидивов заболевания также обнаружен вариант GG полиморфизма rs2861221, наличие которого в геноме женщин может свидетельствовать о низком риске развития рецидива заболевания.

Цель исследования

Повышение эффективности прогнозирования рисков развития и рецидивирования миомы матки после реконструктивно-пластических операций у пациенток репродуктивного возраста с использованием молекулярно-генетических маркеров.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинико-анамнестические особенности пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и выявить частоту и клинические факторы риска рецидивирования.

2. Определить наличие/отсутствие соматических мутаций в экзоне 2 гена MED12 (статус гена MED 12) в миоматозных узлах пациенток, включенных в исследуемые группы.

3. Провести генотипирование образцов крови пациенток по 906600 однонуклеотидным полиморфизмам, выявить среди них варианты, связанные с повышенным риском развития миомы матки и определить степень ассоциации данных полиморфизмов в выбранных генах, а также соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12 с отягощенным анамнезом по миоме матки и риском рецидивирования.

4. Изучить ближайшие и отдаленные результаты после лечения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки с целью оценки течения послеоперационного периода, восстановления репродуктивной функции и развития рецидивов заболевания.

5. Оптимизировать тактику обследования и ведения (мониторинг, объем хирургического лечения и реабилитация) пациенток репродуктивного возраста с миомой матки на основании генетических и клинико-анамнестических данных и внедрить в практику здравоохранения алгоритмы ведения пациенток с миомой матки до и после реконструктивно-пластических операций.

Научная новизна

На основании проведенного исследования были выявлены клинико-анамнестические показатели, отражающие высокий риск развития и рецидивирования миомы матки, среди которых наиболее значимыми являются наследственная предрасположенность к развитию миомы матки, повышенный индекс массы тела, а также наличие множественных миоматозных узлов.

После реконструктивно-пластических операций по поводу миомы матки частота наступления беременности, как самопроизвольной, так и в результате применения методов вспомогательных репродуктивных технологий выше у женщин без наследственной отягощенности по миоме матки.

На основании изучения молекулярно-генетических факторов развития миомы матки с учетом клинико-анамнестических параметров в образцах миоматозных узлов обнаружены соматические мутации в экзоне 2 гена MED12, в частности однонуклеотидная замена 131 G/A, ассоциированные с развитием «семейных» форм данного заболевания.

Полногеномное генотипирование и последующее изучение кандидатных полиморфизмов rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069 с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени определило маркеры для прогнозирования рисков развития и рецидивирования миомы матки, а также протективные варианты однонуклеотидных полиморфизмов, наличие которых в геноме женщин свидетельствует о низком риске развития заболевания.

Практическая значимость

Подтвержден высокий риск развития миомы матки у женщин с наследственной предрасположенностью к развитию заболевания и выявлены клинико-анамнестические факторы высокого риска рецидивирования: «семейная» форма заболевания, повышенный индекс массы тела, наличие множественных миоматозных узлов.

Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения показало высокую эффективность реконструктивно-пластических операций при миоме матки как для раннего выявления и профилактики рецидивов, так и для выбора тактики лечения, что подтверждается высокой частотой наступления беременности, в том числе самопроизвольной и в результате применения методов вспомогательных репродуктивных технологий, и низкой частотой развития рецидивов.

Генотипирование по полиморфизмам, связанным с высоким риском развития миомы матки, проведенное с учетом клинико-анамнестических особенностей, позволило оценить вероятность развития и рецидивирования данного заболевания у пациенток, прошедших хирургическое лечение в связи с наличием миомы матки, а также разработать индивидуальную программу восстановительного лечения.

В результате проведенного исследования предложены маркеры развития миомы матки, применение которых существенно повышает эффективность как диагностики с учетом клинико-анамнестических и генетических особенностей, так и лечения и реабилитации женщин с миомой матки

Методология и методы исследования

Методология исследования включала анализ течения, прогнозирование развития миомы матки и возникновения её рецидивов. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор

больных и статистическая обработка результатов). Работа выполнена с использованием клинических, инструментальных, лабораторных, молекулярно-генетических и статистических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациенток с отягощенным семейным анамнезом по миоме матки вероятность развития данного заболевания выше в два раза, при этом наследственная отягощенность наряду с повышенным индексом массы тела и наличием множественных узлов, являются факторами рецидивирования миомы матки. Наличие указанных факторов риска коррелирует с высокой частотой выявления бесплодия у этого контингента пациенток.
2. Соматические мутации в экзоне 2 гена MED 12 наиболее часто выявляются у женщин с отягощенным анамнезом по миоме матки, в связи с чем могут являться генетическими маркерами развития «семейных форм» данного заболевания. Генотипирование по однонуклеотидным полиморфизмам, ассоциированным с развитием миомы матки, позволяет обнаружить варианты аллелей, являющиеся прогностическими маркерами развития миомы матки. Минорные варианты однонуклеотидных полиморфизмов носят «протективный» характер, их наличие в геноме женщин свидетельствует о низком риске развития миомы матки.
3. У женщин с наследственной формой миомы матки рецидив заболевания возникает раньше, в течение первых 6 месяцев после проведенного хирургического лечения, при этом у них достоверно выше частота повторных оперативных вмешательств. Вероятность наступления беременности, как самопроизвольной, так и в результате применения методов ВРТ, после органосохраняющего оперативного вмешательства по поводу миомы матки выше у женщин, не имеющих наследственной отягощенности по данному заболеванию.

4. Метод полимеразной цепной реакции в реальном времени может быть использован для быстрого и эффективного анализа однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с развитием миомы матки. Варианты однонуклеотидных полиморфизмов позволяют оценить риск развития и рецидивирования миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Личный вклад автора

В процессе выполнения данной работы автором осуществлено планирование научного исследования: формирование методологической структуры, формулировка целей и задач исследования, анализ медицинской документации, подбор пациенток, сбор биологического материала, обобщение и статистическая обработка полученных данных, публикация результатов исследования. Автор лично участвовал во всех этапах ведения пациенток: обследовании, оперативном лечении, послеоперационном ведении и реабилитации. Автор непосредственно участвовал в анализе данных, полученных при молекулярно-генетическом исследовании биологического материала.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет математической обработки материала параметрическими и непараметрически

ми методами. Для оценки межгрупповых различий применяли критерий $\chi 2$ Пирсона и отношение шансов с доверительным интервалом 95%. Различия между статистическими величинами считались достоверными при $p<0,05$.

Апробация работы

Апробация диссертации была проведена на межклинической конференции (03.07.20) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (17.08.20).

Основные положения работы доложены и обсуждены на международных и российских конференциях: XXIX Международный конгресс «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, Россия, 2016), The 17th World Congress Gynecological endocrinology (Италия, Рим, 2016), 46th AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynecology (Вашингтон, США, 2017), XX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, Россия, 2018), The 18th World Congress Gynecological endocrinology (Флоренция, Италия 2018), 47th AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynecology (Лас-Вегас, США, 2018), I Национальный конгресс «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (Москва, Россия, 2019), XXXI Международный конгресс «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, Россия, 2019), XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, Россия, 2019), 48th AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynecology (Ванкувер, Канада, 2019), Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте (Москва, Россия, 2019), XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, Россия, 2020), XXXII Международный конгресс «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, Россия, 2020).

Внедрение результатов работы в практику

Полученные научные и практические результаты внедрены в работу гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из которых 5 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка используемой литературы. Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами и 18 рисунками. Библиографический указатель включает 169 источников: 18 отечественных и 151 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РИСКЕ РАЗВИТИЯ И РЕЦИДИВИРОВАНИЯ МИОМЫ МАТКИ

1.1 Эпидемиология, классификация, клинические проявления

1.1.1 Эпидемиология

Миома матки - доброкачественная моноклональная, капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки, являющаяся наиболее распространенной доброкачественной опухолью женской половой системы. Согласно литературным данным миома матки выявляется у 50 % - 80 % женщин, чаще в репродуктивном возрасте [1], [4], [13], [36]. Однако в последние десятилетия участились случаи диагностирования данного заболевания и у молодых пациенток до 30 лет, не реализовавших репродуктивную функцию [36].

Впервые сведения о миоме матки появились еще в древние времена. При изучении останков древнеегипетских мумий были выявлены случаи кальцифицированных узлов миомы матки, а в трудах Гиппократа встречались описания миоматозных узлов, которые обозначались «камнями матки».

Первое описание миомы матки было произведено еще в 1793 году британским патологоанатомом Мэтью Бейли, а введение термина «миома» и объяснение его происхождения из гладкомышечных клеток впервые было продемонстрировано Рудольфом Вирховым, однако и по сей день данному заболеванию уделяется пристальное внимание как со стороны представителей здравоохранения, так и науки, ведь в структуре гинекологической заболеваемости оно уступает место лишь воспалительным заболеваниям репродуктивной системы женщин, оставаясь наиболее распространенной доброкачественной опухолью женской половой сферы [37], [38].

За 40 лет частота возникновения миомы матки в возрасте до 30 лет увеличилась с 2 до 12,5%, при этом пик заболеваемости приходится на

репродуктивный период, составляя в среднем 34±2 года. Частота развития миомы матки среди женщин репродуктивного возраста варьирует от 30 до 80 %, у пациенток моложе 30 лет её диагностируют в 0,9-1,5% случаев [1], [13].

По поводу симптомной миомы производится до 50—70% оперативных вмешательств в гинекологических стационарах. Согласно различным литературным данным до 40-60 % гистерэктомий производится именно по поводу данного заболевания [24], до 370 тысяч ежегодно в России и до 600 тысяч - в Соединенных штатах Америки [1], [19], [39], [40], что характеризует миому матки как одну из важнейших угроз репродуктивному здоровью женщин, а также системе здравоохранения в связи с высокими экономическими затратами на лечение и реабилитацию пациенток, которые ежегодно достигают до 34,4 млрд. долларов [40].

Важную роль данной гинекологической патологии отводят и в структуре женского бесплодия. В литературе представлены данные об очевидной связи миомы матки с развитием бесплодия, но механизм ее влияния на процесс имплантации эмбриона до сих пор остается неизученным [28], [41], [2], [42]. Первичное бесплодие наблюдается почти у каждой 4-5-й пациентки с этим диагнозом, кроме того, имеет значение достаточно большой процент (40-60%) сочетания миомы матки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, наружным генитальным эндометриозом, синдромом поликистозных яичников [43].

Рецидивирование миомы матки после реконструктивно-пластических операций до сих пор остается темой для дискуссий. Международные источники литературы представляют крайне разнообразные данные по этому поводу. Согласно этим данным, частота рецидивирования после миомэктомии достигает 90%, что вызывает необходимость повторного оперативного вмешательства у 1,3-27% больных, а вероятность рецидива связана с тщательностью удаления всех имеющихся миоматозных узлов. При наличии множественных узлов риск рецидивирования выше, достигая до 60%, а риск повторного оперативного вмешательства составляет 26 %. При единичном узле

рецидив миомы достигает 27%, риск повторной операции по причине рецидива— 11% [4], [44]. Более высокая частота рецидивирования в случае множественной миомы матки может свидетельствовать о персистенции гиперпластического процесса в качестве основной причины возникновения рецидивов.

1.1.2 Классификация миомы матки

В литературе встречаются различные варианты классификации миомы матки в зависимости от локализации, размеров, направления роста миоматозных узлов, клинических проявлений, а также морфологического строения лейомиомы матки.

1) Клинико-анатомическая классификация (локализация в различных отделах матки и рост опухоли по отношению к мышечному слою матки):

· интрамуральная;

· субмукозная;

· субсерозная;

· межсвязочная;

· шеечная;

· паразитарная.

2) Классификация миомы матки в зависимости от количества узлов:

· одиночная;

· множественная.

3) Гистероскопическая классификация субмукозных узлов, предложенная Wamsteker и deBlok (по типу узлов в зависимости от интрамурального компонента):

0. Субмукозный узел на ножке без интрамурального компонента;

I. Субмукозный узел на широком основании с интрамуральным компонентом менее 50%;

II. Миоматозный узел с интрамуральным компонентом 50% и более.

4) Классификация миомы матки согласно рекомендациям Европейского Общества Репродукции Человека (ESHRE):

· Небольшая миома: до 5 см;

· Большая миома: более 5 см.

5) Классификация миомы матки согласно Международной федерации акушерства и гинекологии (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), 2011:

Субмукозная: Подслизистая – на ножке, полностью располагающаяся в полости матки

Код 1: Интерстициальная – выходящая в полость матки более чем на 50%

Код 2: Интерстициальная – выходящая в полость матки менее чем на 50%

Другая: Код 3: Интерстициальная – непосредственно контактирующая с эндометрием – внутренним слоем матки

Код 4: Интерстициальная – располагающаяся только в мышечном слое

Код 5: Субсерозно-интерстициальная – выходящая за пределы матки в брюшную полость менее чем на 50%

Код 6: Субсерозно-интерстициальная – выходящая за пределы матки в брюшную полость более чем на 50%

Код 7: Субсерозная на ножке

Код 8: Специфическая опухоль

6) Классификация миомы матки согласно гистологическим характеристикам:

- простая лейомиома
- митотически активная лейомиома
- клеточная лейомиома
- причудливая (симпластическая) лейомиома
- геморрагическая (апоплексическая) лейомиома
- эпителиоидная лейомиома
- лейомиолипома (липолейомиома)

- лейомиома с инфильтрацией лимфоцитами
- полисадообразная лейомиома
- миксоидная лейомиома
- сосудистая лейомиома

7) Классификация согласно кодированию по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Лейомиома матки (D25):

D25.0 – Подслизистая лейомиома матки;

D25.1 – Интрамуральная лейомиома;

D25.2 – Субсерозная лейомиома;

D25.9 – Лейомиома неуточненная.

Другие доброкачественные новообразования матки (D26):

D26.0 – Доброкачественное новообразование шейки матки;

D26.1 – Доброкачественное новообразование тела матки;

D26.7 – Доброкачественное новообразование других частей матки;

D26.9 – Доброкачественное новообразование матки неуточненной части.

Медицинская помощь матери при установленной или предполагаемой аномалии органов таза (O34):

O34.1 – Опухоль тела матки, требующая предоставления медицинской помощи матери.

1.1.3 Клинические проявления

Клинические проявления миомы матки зависят как от локализации узлов, их количества и размеров, так и от возраста пациенток, наличия сопутствующей патологии, а также их психоэмоционального состояния.

Длительное время ЛМ может протекать бессимптомно. Однако несмотря на доброкачественность миомы матки и возможность бессимптомного протекания, клиническая картина может быть представлена достаточно

разнообразными симптомами, такими, как аномальные маточные кровотечения с развитием анемии и, как следствие, повышенной утомляемости, слабости, снижением работоспособности; болевой синдром, нарушение функции смежных органов, бесплодие, диспареуния.

При субсерозной локализации миоматозного узла на широком основании симптомы, как правило, могут не выявляться в связи с отсутствием воздействия на функциональную активность матки, но стоит отметить, что при наличии ножки у миоматозного узла возможен ее перекрут с развитием клинической картины острого живота: резкая боль внизу живота и пояснице с последующим появлением симптомов раздражения брюшины (тошнота, рвота, повышение температуры тела, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, нарушение функций мочевого пузыря и прямой кишки) [1], [36], [38]. При развитии описанной симптоматики необходима дифференциальная диагностика с перекрутом кисты яичника, острым аднекситом, аппендицитом, внематочной беременностью.

Межмышечная локализация миоматозных узлов может приводить к нарушению микроциркуляции и развитию длительных, обильных маточных кровотечений в следствие нарушения сократительной способности миометрия, увеличения и деформации полости матки и площади эндометрия, что наиболее характерно для быстрорастущей миомы.

Для субмукозных узлов, деформирующих полость матки (I типа), и узлов на ножке (0 типа) типичны периодически возникающая схваткообразная боль внизу живота, а также аномальные маточные кровотечения (АМК).

Нарушение функции смежных органов может возникать при субсерозном или интерстициальном расположении узлов в области перешейка (антецервикальная локализация), что может приводить к нарушению мочеиспускания за счёт сдавления и нарушения иннервации мочевого пузыря, а также при ретроцервикальной локализации, которая обуславливает симптомы сдавления прямой кишки с появлением запоров, изредка - лентообразного кала.

Особый интерес представляет синдром миоматозного эритроцитоза (СМЭ), который впервые был описан в 1953 году Томсоном и Марсоном. Ассоциация миомы матки с эритроцитозом встречается крайне редко, примерно в 0,2 - 0,4%. Данное состояние характеризуется выявлением миомы матки больших размеров, эритроцитозом и соответствующими изменениями в общем анализе крови (повышение уровней гемоглобина, эритроцитов и гематокрита). После проведенного хирургического лечения гематологические показатели во всех описанных случаях возвращались к референсным значениям [45].

Механизм возникновения такого редкого состояния до сих пор остается неизученным, однако важную роль в патогенезе синдрома миоматозного эритроцитоза отдается эритропоэтину. Наиболее вероятной теорией вознкновения СМЭ является автономная секреция опухолью эритропоэтина, т.к. описаны случаи уменьшения значения данного показателя после проведенного хирургического лечения (гитерэктомии или миомэктомии) в несколько раз [45]. Однако дальнейшие исследования такого клинического проявления миомы матки необходимы в связи с тем, что истинный синдром эритроцитоза может быть завуалирован обильными маточными кровоечениями, характерными для данного заболевания, что может повлиять на увеличение частоты описанного состояния в несколько раз.

Зачастую клинические проявления протекают не изолированно, а в сочетании друг с другом. В зависимости от их тяжести протекания, репродуктивных планов пациентки и возможностей хирургического вмешательства определяется тактика ведения пациенток с миомой матки.

1.2 Современные представления о механизме развития миомы матки

Этиопатогенетические механизмы развития лейомиомы до настоящего времени остаются дискуссионными и недостаточно изученными, несмотря на

стремительный рост молекулярно-биологических методов исследования. Однако имеются данные, согласно которым возраст, этническая принадлежность, повышенный индекс массы тела, образ жизни, стресс, особенности питания, репродуктивный анамнез, нарушения нейроэндокринной и иммунной систем, генетические и другие факторы значительно повышают риск развития миомы матки.

1.2.1 Возраст и расовые различия как факторы развития миомы матки

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о выраженной взаимосвязи развития миомы матки от возрастного периода женщины. Риск развития лейомиомы тем выше, чем выше репродуктивный возраст, при этом женщины с ранним менархе больше подвержены развитию ЛМ [21], [23]. Чаще всего клиническая манифестация и необходимость хирургического лечения данного заболевания наблюдается в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах, тогда как в менопаузе наблюдается значительное уменьшение размеров и симптоматического проявления миомы матки. Очевидно, что данная взаимосвязь может быть объяснена эстрогеновым и прогестероновым воздействием на миометрий, а снижение риска развития, уменьшение размеров и клинических проявлений у пациенток в постменопаузе, возможно, связано с отсутствием гормональной стимуляции [21], [46].

Ограниченные данные о взаимосвязи этнической принадлежности и риска развития миомы матки демонстрируют более частое выявление ЛМ у представительниц негроидной расы, при этом имеются публикации, согласно которым у темнокожих женщин миоматозные узлы достигают больших размеров, ярче выражена клиническая картина, манифестация заболевания наблюдается в более раннем возрасте, а заболевание прогрессирует быстрее. Об этом свидетельствует анализ причин выполненных гистерэктомий,

проведенный в США, согласно которому ЛМ была выявлена у 89% афро-американок и у 59% женщин европеоидной расы [47], [48], [47].

Выдвигается ряд гипотез, объясняющих возможную взаимосвязь этнической принадлежности и риска развития ЛМ, к которым относятся расовые различия в метаболизме эстрогенов, различия в экспрессии и функционировании рецепторов стероидных гормонов, абберантная экспрессия микро-РНК, играющих важную роль в регуляции клеточной активности, их делении и дифференциации. К возможным причинам таких различий также относят и наследственные факторы и образ жизни представительных различных этнических групп [21], [49], [50]. Однако данные предположения требуют дальнейшего изучения, что, возможно, поможет обнаружить новые факты, касающиеся этиологии, механизмов развития и прогрессирования миомы матки.

Мало данных и о распространённости миомы матки у женщин латиноамериканского и азиатского происхождения. В исследовании, в которое были включены медсестры пременопаузального периода латиноамериканского происхождения, было выявлено, что заболеваемость миомой матки, установленная на основании ультразвукового исследования (УЗИ) или оперативного вмешательства (гистерэктомии), существенно не отличалась от заболеваемости женщин европеоидной расы (частота на 1 тыс. женщин в год: латиноамериканки – 14,5; азиатки – 10,4; представительницы европеоидной расы – 12,5; афро-американки – 37,9) [8], [47].

1.2.2 Ожирение и образ жизни – причина развития миомы матки

Данные о влиянии избыточного веса на возникновение миомы матки неоднозначны. В международных источниках литературы представлены исследования, согласно которым развитие миомы матки может быть связано с наличием метаболического синдрома, так, у женщин риск возникновения лейомиомы повышается с увеличением индекса массы тела (ИМТ) и

возрастает приблизительно на 21% на каждые 10% увеличения массы тела. Общим фактором, способствующим этой ассоциации, является инсулинорезистентность, которая, как полагают, ответственна за риск развития миомы у женщин с избыточной массой тела наряду с повышенным уровнем инсулиноподобного фактора роста I типа (IGF-I) и андрогенов [24], [51]. Значительно более высокий ИМТ у женщин с миомой был зафиксирован в финской когорте близнецов [52], что объяснялось присутствием повышенного уровня циркулирующих эстрогенов, вызванного путем ароматизации андрогенов из периферической жировой ткани [51]. Однако большинство циркулирующих эстрогенов происходят из яичников женщин в период пременопаузы, что подвергает сомнению данную теорию [21].

Возможная связь между физической активностью и риском возникновения миомы матки была описана в ряде работ, авторы которой изучали распространённость данного заболевания среди женщин, ведущих активный образ жизни по сравнению с женщинами, не занимавшимися спортом. В ходе проведенного исследования была обнаружена достоверная разница в возникновении миомы матки: у женщин, не занимавшихся спортом, миома матки выявлялась в 1,4 раза чаще по сравнению с женщинами, ведущими спортивный образ жизни. При этом необходимо отметить, что степень физической активности может влиять на риск развития миомы матки опосредованно, путем снижения массы тела за счет жировой ткани, и, следовательно, уменьшения синтеза эстрогенов из андрогенов [51].

Стресс также может быть одним из потенциальных факторов риска развития миомы матки. Данная взаимосвязь может быть обусловлена влиянием кортизола, гормона стресса, на функционирование оси гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в результате которой наблюдается повышение уровня эстрогена и прогестерона, играющих ключевую роль в патогенезе миомы матки [53] .

1.2.3 Репродуктивный анамнез и миома матки

Еще одним фактором развития миомы матки, согласно литературным данным, является раннее менархе. У женщин с менархе в возрасте ≤ 10 лет риск развития миомы матки выше, чем у пациенток с более поздним менархе (>12 лет). Данные результаты способствовали возникновению гипотезы, согласно которой ранние регулярные менструальные циклы могут быть связаны с увеличением риска роста узлов у молодых женщин в связи с повышением частоты деления клеток, происходящего в миометрии в течение репродуктивного периода [38].

Миома матки чаще встречается у женщин, не реализовавших репродуктивную функцию, о чем свидетельствует уменьшение относительного риска развития ЛМ с увеличением числа доношенных беременностей в анамнезе. Согласно источникам литературы, у нерожавших женщин в четыре раза выше риск возникновения данного заболевания по сравнению с женщинами, неоднократно реализовавшими репродуктивную функцию. Описанная ассоциация может быть обусловлена непрерывной секрецией эстрогена в организме у нерожавших женщин, отсутствием периода беременности и лактации, соответственно, большим числом менструальных циклов за период репродуктивной жизни. Однако данная теория опровергает роль других эндогенных гормонов в патогенезе миомы матки. Например, имеются некоторые предварительные доказательства того, что высокий уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) может также способствовать развитию ЛМ, была также выявлена связь между риском развития миомы матки и синдромом поликистозных яичников(СПКЯ), особенно у женщин с гиперсекрецией ЛГ, резистентностью к инсулину и повышенным уровнем IGF-1 [54], [22], [55].

1.2.4 Неоангиогенез и влияние факторов роста на развитие миомы матки

Патогенез миомы матки во многом представляет собой динамический баланс между процессами пролиферации и апоптоза. Повышенная пролиферативная активность (экспрессия Ki-67 и PCNA), установленная в тканях миоматозных узлов по сравнению с окружающим миометрием, может быть обусловлена нарушением регуляции как пролиферации клеток, так и апоптоза. Так, при простой миоме матки апоптоз преобладает над процессом пролиферации, а клеточным лейомиомам свойственен одинаковый уровень этих процессов [56], [57], [58], [59].

В развитии миомы матки ведущую роль играют такие ростовые факторы, как сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов, ангиогенин, трансформирующий фактор роста (TGF-β1), тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), оксид азота, интерлейкин-8 и такие неспецифические факторы, как матриксные металлопротеиназы (MMPs) [56],[58], [60], [61].

Перечисленные выше молекулы представляют собой стимуляторы ангиогенеза – процесса образования новых сосудов из уже существующих, при этом образовавшиеся вновь сосуды являются патологическими, как с точки зрения их функциональной активности, так и строения (отсутствуют перициты): они имеет хаотическую организацию, аномальные изветвления, а также повышенную проницаемость.

Из перечисленных выше факторов роста максимальная экспрессия наблюдается в случае VEGF и его рецепторов. У пациенток с митотически активными лейомиомами высокая экспрессия данного фактора роста определяется как в самих опухолях, так и в миометрии и эндометрии, при этом в миоматозных узлах эта экспрессия выше по сравнению с другими тканями. Семейство белков VEGF включает несколько вариантов: A, B, C, D, E и

плацентарный фактор роста (PIGF), которые стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и их организацию в трубчатые структуры, а также определяют проницаемость сосудов [54].

Уровень сосудистого эндотелиального фактора в плазме крови определяется экспрессией и вариантом VEGF-гена, находящегося в хромосоме 6p12—21, регуляция которой является чрезвычайно сложной и осуществляется различными эффекторами, включающими многообразие цитокинов, липополисахаридов и гормонов. VEGF-индуцированный ангиогенез, стимулирующий повышенную экспрессию внутрисосудистого эндотелиального фактора роста, способствует активному опухолевому росту и метастазированию.

Согласно имеющимся данным, 5-UTR-460 полиморфизм гена VEGF может вносить существенный вклад в патогенез лейомиомы, а гомозиготный вариант аллеля T ассоциируется с более высокой восприимчивостью к развитию ЛМ, что доказывает ассоциацию сосудистого эндотелиального фактора с ростом миоматозных узлов. Известно также, что высокая экспрессия рецепторов VEGF-A и VEGFR-1 в больших миомах, вероятно, может вызывать злокачественную трансформацию и агрессивный рост опухоли, независимо от возраста пациента [62].

Значительную роль в неоангиогенезе играет также фактор, индуцируемый при гипоксии (HIF), который в свою очередь способствует активации VEGF [63]. Процесс активации сосудистого эндотелиального фактора происходит в результате накопления HIF и его связывания с белками-промоутерами, приводящих к образованию транскрипционного фактора, активирующего более 200 генов, включая и ген VEGF [64],[65]. Несмотря на данные исследования, фактическая роль VEGF в развитии лейомиомы требует дальнейшего исследования.

О роли эпидермального фактора роста (EGF) и инсулиноподобного фактора роста 1 типа (IGF-1) в патогенезе миомы матки свидетельствуют многочисленные исследования, согласно которым рост миоматозных узлов

происходит в присутствии IGF-1 как in vivo, так и in vitro [66]. Рецепторы к IGF-1 и 2 были обнаружены на гладкомышечных клетках миометрия и миомы, при этом выявлено, что количество как самого инсулиноподобного фактора роста, так и его рецепторов больше в миоме, чем в окружающем ее миометрии [54], [67]. Установлено, что эстрогены стимулируют пролиферацию клеток эндометрия в том числе и за счет усиления экспрессии EGF [68], который обладает митогенной активностью относительно клеток миометрия и лейомиомы, чувствительностью к рецепторам прогестерона в миоматозных узлах.

Выявлена роль трансформирующего фактора роста (TGF) в патогенезе миомы матки, который способен стимулировать не только митотическую активность, но и синтез многих компонентов внеклеточного матрикса, приводящего к формированию фиброза,

экспрессия всех трех видов TGF и их рецепторов в узлах миомы в 3,5 раза выше, чем в миометрии [69], [70], [71], [72].

В организме человека помимо активаторов ангиогенеза существуют и ингибиторы этого процесса, которые способны ограничивать рост опухоли. К таким ингибиторам относятся растворимые рецепторы внутрисосудистого эндотелиального фактора VEGF, вазостатин, тромбостатин, эндостатин, агниостатин, а также ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

В тканях миоматозных узлов обнаружена высокая степень пролиферативной активности также и за счет нарушения регуляции процесса апоптоза. Ключевую роль в процессе апоптоза играет семейство белков Bcl-2 (B-cell lymphoma leukemia gene-2 – B-клеточная лимфома 2). Исходя из строения и функции белков, семейство bcl-2 можно разделить на три группы: проапоптотические, антиапоптотические и BH3-доменные белки [73], [74].

Антиапоптотические белки, такие как Bcl-2, содержат трансмембранный домен, который опосредует их локализацию в митохондриальной мембране, где эти белки ингибируют апоптоз путем взаимодействия и блокирования проапоптотических белков. Согласно литературным источникам в

миоматозных узлах обнаружена высокая экспрессия Bcl-2, что свидетельствует о низком уровне апоптоза [75], [76], [77].

Опосредованную роль в регуляции пролиферации играет C-myc – онкоген, индуцирующий деление клетки при воздействии факторов роста. Ассоциированное действие C-myc с Bcl-2 даже при отсутствии факторов роста приводит к пролиферации клеток, а при низкой экспрессии Bcl-2 и снижении продукции факторов роста C-myc может индуцировать апоптоз. Высокий уровень c-myc отмечен во всех типах лейомиом, при этом его экспрессия не зависит ни от возраста пациенток, ни от количества миоматозных узлов, однако он несколько выше при субмукозной локализации узлов [78].

Одним из проапоптотических белков является онкопротеин Bax, участвующий в апоптозе путем образования пор в митохондриальной мембране и регуляции выброса цитохрома C, что приводит к активации каскада каспаз и клеточной гибели. Высокая экспрессия онкопротеина bax (индуктора апоптоза) в простых ЛМ, по сравнению с клеточными и митотически активными, свидетельствует о высокой регрессии опухоли в случае изолированных простых ЛМ [79].

Различные гистологические варианты ЛМ имеют свои особенности в регуляции процессов пролиферации и апоптоза, что обуславливает различия в механизмах роста таких опухолей. С целью изучения этих механизмов стала активно изучаться роль сигнальных путей в развитии миомы матки.

Один из таких сигнальных путей, участвующих в регуляции роста миоматозных узлов, запускается белками АСА, которые могут быть выделены из крови человека. Сухих Г.Т. с группой ученых обнаружили высокий уровень экспрессии этого белка в миоматозных узлах, прежде всего в периваскулярных зонах роста по сравнению с миометрием. Наряду с этим было выявлено, что в простой миоме АСА содержится в меньшем количестве, чем в митотически активной, что может свидетельствовать о роли данного белка в качестве стимулятора роста опухоли [6].

О роли сигнального пути WNT / β-катенина в патогенезе миомы матки имеется недостаточно данных. Однако в литературных источниках встречаются исследования, свидетельствующие об устойчивой активации WNT / β-катенина в стволовых клетках лейомиомы матки, которая усиливает их регенерацию и пролиферацию, приводя к росту опухоли in vivo. Учитывая, что WNT/β-катенин контролирует баланс между клетками-предшественниками и их потомками, селективное ингибирование данного сигнального пути в стволовых клетках миомы матки может являться мишенью для контроля размеров миоматозных узлов и связанных с ними клинических проявлений [80], [81], [82].

1.2.5 Роль гормональной регуляции в патогенезе миомы матки

В 80-ые годы прошлого столетия появилась информация, согласно которой ЛМ представляет собой доброкачественную гормон-зависимую опухоль [17], [83], [84], [85], в патогенезе которой ключевую роль играют стероидные гормоны. Высокая экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, а также эстроген-регулируемых генов в миоматозных узлах по сравнению со здоровым миометрием и эндометрием подтверждают стимулирующую роль этих гормонов в росте и развитии ЛМ. Согласно литературным данным эстрогены стимулируют экспрессию рецепторов прогестерона, синтез инсулиноподобных факторов роста (IGF-I, IGF-II), повышают содержание в клетке мРНК коллагена I и III типа, стимулируют локальную продукцию паратгормонподобного пептида [54].

До недавнего времени ключевую роль в патогенезе миомы матки приписывали преимущественно эстрогену, однако, согласно современным исследованиям, стимулирующее влияние стероидных гормонов обеспечивается комплементарным действием эстрогена и прогестерона, при котором эстрогены создают условия для прогестерон-опосредованного роста в тканях-мишенях.

Согласно имеющимся литературным данным эстрогены регулируют по положительной связи количество не только эстрогеновых (ER), но и прогестероновых (PR) рецепторов, таким образом усиливая митогенный эффект прогестерона. В миоматозных узлах обнаружена значительная концентрация PR-A и PR-B. Следует отметить, что второй тип является наиболее мощным активатором транскрипции, при этом наиболее высокий уровень митотической активности отмечается в секреторную фазу менструального цикла, когда наблюдается пик секреции прогестерона [86], [87], [88]. В течение лютеиновой фазы прогестерон не только повышает митотическую активность ЛМ, но и участвует в процессе дифференцировки опухолевых гладкомышечных клеток, что способствовало разработке новых методов лечения ЛМ.

Согласно последним исследованиям в этой области имеются существенные различия в содержании рецепторов эстрогена и прогестерона в зависимости от характеристик миоматозных узлов (типа, размеров и т.д.). Обнаружено более высокое содержание PR и низкое ER в пролиферирующих ЛМ («клеточная» ЛМ), тогда как в миоматозных узлах больших размеров наблюдается достоверно значимое повышение уровня ER, особенно в центре крупных миоматозных узлов, что является важным фактором потенциального роста опухоли [37], [88].

1.2.6 Молекулярно-генетические механизмы развития миомы матки

Обнаружение «семейных форм» ЛМ у 5-10 % [11] может свидетельствовать о ключевой роли наследственности в патогенезе миомы матки. Первое сообщение о генетической природе миомы матки появилось еще в 1938 г., когда группой исследователей было обнаружено, что ЛМ в 4,2 раза чаще диагностируют у родственников первой степени родства, чем в среднем в популяции. Данная информация была подтверждена и в более поздних публикациях [89].

О вкладе генетических факторов в развитие миомы матки указывает также и наличие взаимосвязи данной патологии с некоторыми наследственными заболеваниями. Имеется множество публикаций о наследственном экстрагенитальном леймиоматозе, встречающемся при синдроме почечно-клеточного рака (HLRCC). Пациентки с HLRCC генетически предрасположены к развитию лейомиомы кожи, миомы матки и агрессивного рака почек 2 типа папиллярной морфологии. Данное заболевание обусловлено мутацией в гене, кодирующем фумарат-гидратазу (FH), которая вызывает полную потерю ферментативной функции FH [90] [20] [91].

Этот фермент участвует в важном ряду реакций цикла Кребса, помогая преобразовывать молекулу фумарата в малат. В результате мутаций в гене *FH* наблюдается нарушение ферментативной активности фумарат-гидратазы и, соответственно, внутриклеточное накопление фумарата. Исследователи полагают, что избыток фумарата, приводящий к нарушению регулирования уровня кислорода в клетке, может приводить к хроническому дефициту кислорода (гипоксии) в клетках с двумя мутированными копиями гена *FH* и стимулировать образование опухоли, приводить к развитию лейомиом в следствие метаболического стресса [19], [91].

В связи с моноклональной природой ЛМ, что предполагает развитие опухоли из одной клетки-предшественницы, внимание исследователей сосредоточено на изучении соматических мутаций в геноме миомы матки. Появление нового метода детекции и определения положения специфической последовательности ДНК на метафазных хромосомах или в интерфазных ядрах in situ (метод FISH) позволило выявить целый ряд крупных дупликаций и делеций. Примерно 40% лейомиом, как оказалось, несут случайные цитогенетические перестройки, из которых наиболее распространенными являются трисомия 12 и делеция на 7-ой хромосоме (del(7)(q22q32), а также транслокация между хромосомами 12q15 и 14q24, приводящая к сверхэкспрессии генов семейства *HMGA* [92] [93].

Белки семейства *HMGA* представляют собой негистоновые, хроматин-связывающие молекулы, регулирующие транскрипцию и влияющие на конформацию ДНК и, соответственно, ДНК-связывающих белков. Они оказывают воздействие на различные клеточные процессы, в том числе рост, пролиферацию и гибель клеток. Сравнение фиброид-специфических гиперметилированных участков с нормальным миометрием выявило аналогичные результаты кластеризации в узлах с гиперметилированным HMGA1, при этом узлы с гиперметилированием в гене HMGA2 отличались самым высоким уровнем метилирования CpG (метилирование цитозиновых нуклеотидов в гуанин) и CpH (non-CpG), что кореллирует с более высокой экспрессией de novo ДНК-метилтрансферазы, DNMT3A. На основании анализа метилирования ДНК была произведена дифференциация миоматозных узлов и нормального миометрия с последующим распределением опухолей на подтипы в зависимости от уровня экспрессии генов HMGA1 и HMGA2 [94].

Возможными маркерами развития миомы матки могут также служить гены, кодирующие коллаген – *COL4A5-COL4A6,* картирующиеся на длинном плече X хромосомы [5]. Была обнаружена взаимосвязь между наличием специфических делеций генов коллагена и развитием диффузного лейомиоматоза, а предполагаемым драйвером данных делеций в генах COL4A5 и COL4A6 является ген IRS 4 [95] , [5] .

Интересна также положительная корреляция в миоматозных узлах экспрессии гена, кодирующего синтез коллагена COL3A1, с экспрессией гена HOXA13, являющегося регулятором правильного развития органов женской репродуктивной системы, в частности, шейки матки и влагалища [94]. Согласно данному исследованию статистически значимая повышенная экспрессия гена HOXA13 наблюдалась в миоматозных узлах с положительным статусом в гене MED12, которому будет посвящена нижеприведенная часть данной статьи, а также в опухолях с высоким уровнем экспрессии HMGA2 [5], [96].

Несмотря на наличие в источниках литературы данных о роли большого количества генетических аббераций в патогенезе миомы матки, наиболее частым вариантом соматических изменений генома в ЛМ оказались мутации в гене *MED12*. С 2011 данный ген, представляющий 12-ую субъединицу сложного комплекса-посредника (MediatorSubcomplex 12), расположенного на Х-хромосоме (Xq13), с современных позиций рассматривается в качестве гена-кандидата развития миомы матки [97], [98], [99]. Белок, кодируемый данным геном, задействован в общей регуляции процессов транскрипции, в связи с чем возникновение мутаций, повреждающих структуру и функции этого гена, могут приводить к нарушениям в работе других молекулярных структур, участвующих в росте и развитии опухолевых процессов [100].

Соматические мутации в гене MED 12 представлены большей частью однонуклеотидными заменами в кодонах 43 и 44, расположенных в экзоне 2. Согласно публикации Mäkinen N. и соавторов эти мутации встречались в 70% случаев у пациенток с миомой матки [101]. Данная работа стала ключевой среди исследований, посвященных изучению патогенеза миомы матки, поскольку авторами было обнаружено, что в миомах с мутацией в гене *MED12* никаких соматических изменений генома больше не наблюдалось. Ими также было выявлено, что в миоматозных узлах с мутациями в гене *MED12* повышалась экспрессия гена *RAD51B*, который в свою очередь может способствовать клеточной пролиферации и росту опухоли.

Дальнейшее изучение соматических мутаций в гене *MED12* установило, что основными видами нарушений, встречающихся в данном гене, являются делеции и однонуклеотидные замены, самой распространенной среди них является однонуклеотидная замена в положении 131 – 131G>A, при этом всего в экзоне 2 гена *MED12* учеными удалось выявить 6 вариантов однонуклеотидных замен в 3-х позициях: 131G>A, 130G>C, 130 G>A, 131G>T, 130G>T, 131G>C, которые расположены в порядке увеличения распространенности [34].

Причины возникновения и механизм действия соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12 до сих пор остаются неизвестными, несмотря на большое количество исследований, посвященных данной тематике. Особый интерес в этой области представляет публикация группы ученых, которые провели исследование, согласно результатам которого встраивание в геном мышей мутантного варианта аллеля (131G > A) гена *MED12* ведет к развитию у подопытных самок миом из тех клеток, где работает только мутантный аллель [34].

В последствии описанные выше мутации стали активно изучаться с целью выявления причин их возникновения, а также механизмов, посредством которых эти мутации приводят к развитию лейомиомы. В ходе исследования связи между статусом мутаций в гене MED12 и характеристикой миоматозных узлов и клиническими проявлениями ЛМ было выявлено, что субсерозная локализация характерна для MED12 – положительных опухолей, в то время как MED 12 – негативные опухоли были ассоциированы с воспалительными заболеваниями органов малого таза в анамнезе [102], кроме того, авторы подтвердили предыдущие данные о взаимосвязи мутационно-позитивных лейомиом с маленькими размерами и большим количеством узлов [97], [103], [104], [105], [106].

Заслуживает внимания и такой важный факт, что в ЛМ с хромосомными аберрациями мутации в гене MED12 не встречаются, однако регистрируемые перестройки хромосом влияют на экспрессию генов семейства HMG, кодирующих белки высокой мобильности, которые играют важную роль в регуляции конформационной структуры ДНК, в транскрипции генов и в пролиферации клеток мезенхимного происхождения [13]. Следовательно, первичное молекулярное звено патогенеза ЛМ может быть различным, однако в значительном числе случаев (около 70%) таковым, по-видимому, являются мутации в гене MED12 и неслучайная инактивация Х-хромосомы.

Уникальность соматических мутаций в гене MED 12 вместе с доказанной экспериментальным путем неоспоримой их ролью в патогенезе

миомы матки до сих пор привлекают внимание исследователей по всему миру, заинтересованных в поиске механизмов возникновения этих соматических мутаций, которые могли бы объяснить причину развития миомы матки и быть использованы в качестве маркеров данного заболевания.

Новым этапом в исследовании наследственных факторов, участвующих в патогенезе миомы матки, стала возможность проведения GWAS-исследования (genome-wide association studies – поиск ассоциаций путем полногеномного секвенирования), которое позволило выявить пять локусов, ассоциированных с развитием UL (P < 5 x 10-8).

Мета-анализ GWAS 20 406 пациенток с миомой матки и 223 918 женщин из группы контроля позволил идентифицировать 24 геномно-значимых независимых локуса; 17 реплицированы в исследуемой когорте у 15 068 женщин и у 43 587 женщин группы контроля. Четыре из 17 локусов, выявленные и воспроизведенные в этих анализах, также были связаны с риском развития эндометриоза.

Дальнейший анализ GWAS обнаружил 27 новых геномных локусов, связанных с развитием UL у женщин европеоидной расы. Кандидаты делились на две категории: (1) геномные области, содержащие опухолевые супрессоры и онкогены, и (2) гены, участвующие в выработке гормона сигнальных путей, ранее связанных с эндометриозом. Биологическое перекрытие между двумя весьма распространенными гинекологическими заболеваниями, обусловленное сходством молекулярных механизмов развития и клеток-предшественниц, может стать основой понимания не только патогенеза двух социально-значимых заболеваний, но и способствовать созданию новых алгоритмов ведения женщин с сочетанной патологией [14].

Ранее в источниках литературы сообщалось о пяти возможных маркерах высокого риска развития различных злокачественных или доброкачественных опухолей (rs78378222 в TP53, rs10069690 в TERT, rs1800057 и rs1801516 в ATM, и rs7907606 в OBFC1) и четырех маркерах, связанных с высоким риском развития таких гормонзависимых заболеваний, как эндометриоз и рак

молочной железы - 1q36.12 (CDC42/WNT4), 2p25.1 (GREB1), 20p12.3 (MCM8), и 6q26.2 (SYNE1/ESR1) [108].

В результате данного мета-анализа было выделено два различных генетических пути, по которым, возможно, происходит развитие лейомиомы: первый связан с генами, ассоциированными с опухолевым генезом (TP53, TERT, ATM и OBFC1), второй ассоциирован с метаболизмом гормонов (CDC42/WNT4, GREB1, MCM8 и SYN1 / ESR1). В связи с этим было выдвинуто предположение, что опухоль-ассоциированные варианты генетических мутаций могут обеспечивать наследственный фон для развития лейомиомы, тогда как гормонально-ассоциированные варианты усиливают рост опухоли, в результате чего начинают проявляться симптомы заболевания [107].

Повышенная частота возникновения мутаций в геноме объясняется микросателлитнной нестабильностью, существенным аспектом которой является утрата одного из компонентов системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair, MMR), и, как следствие, накопление трансформированными клетками тысяч мутаций в микросателлитных повторах и других участках генома [108], [109].

Микросателлитная нестабильность отмечается чаще всего при новообразованиях толстого кишечника [110], карциномы легких [111], 70-100 % пациентов с синдромом Линча имеют RER+ фенотип, что ассоциировано с инактивацией генов, контролирующих репарацию неспаренных оснований. Данное изменение генома описано также в 13-15% рака толстой кишки, желудка и эндометрия. При данных заболеваниях нестабильность микросателлитов обусловлена нарушением функции генов репарации неспаренных оснований – MSH2, MLH1, PMS1 и PMS2 [112], [113].

Опухолевая природа лейомиомы обуславливает возможность изучения микросателлитной нестабильности также в геноме миоматозных узлов. Одной из последних работ в этой области оказалось изучение микросателлитной нестабильности в гене коллагена I типа (COL1A2). В связи с тем, что

изменения в гене COL1A2 наблюдаются при многих онкологических заболеваниях, таких как рак желудка [114], рак пищевода и легких [115], а также раке яичников [116], были проведены попытки изучения изменений в гене коллагена 1 типа и в образцах доброкачественных опухолей, в частности в миоматозных узлах. На основе эталонного микросателлитного паттерна (GT)14CT (GT)3CT (GT)3 были выявлены 15 гаплотипов, 12 из которых имели мутацию в положении 2284C > G, а 7 - в положении 2292C > G. Вставки повторяющегося динуклеотида GTn были обнаружены в случае трех гаплотипов, в 8 гаплотипах они являлись делециями. Интрон 1 гена COL1A2 продемонстрировал высокое генетическое разнообразие в миоме матки с 35,34% полиморфными участками, 95,74% из которых были маловариабельны и среднее число нуклеотидных различий составило 10.442, что отражает важную генетическую изменчивость в миоматозных узлах [112].

Возможность исследования микросателлитной нестабильности позволило выявить различия в патогенезе лейомиосаркомы и миомы матки с высокой пролиферативной активностью. Оценка микросателлитной нестабильности методом ПЦР с использованием 6 полиморфных маркеров для хромосомных областей 10q22.1 (D10S1146, D010S218), 10q26.13 (D10S1213), 10p13 (D10S24), 9p21.3 (D9S942), 3p14.3 (D3S1295) у 20 пациентов с лейомиосаркомой и 38 пациенток с миомой матки продемонстрировала высокочастотный аллельный дисбаланс в образцах лейомиосарком (средняя частота 40%). Сравнительный анализ 2 исследуемых групп показал более высокие частоты генетических изменений при лейомиосаркоме [117], что, возможно, найдет применение как для проведения дифференциальной диагностики, так и прогнозирования риска малигнизации миомы матки.

Наряду с генетическими механизмами развития миомы матки, несомненную роль в генезе ЛМ играют эпигенетические факторы. Согласно многочисленным литературным данным в процессе развития ЛМ нарушаются все этапы регуляции активности генов, такие как метилирование ДНК,

ацетилирование и метилирование гистонов, функциональность регуляторной микро-РНК, гетерохроматизация и укорочение теломер [94], [118], [119].

За последнее десятилетие появились достаточно данных, подтверждающих существенный вклад эпигенетических нарушений в развитие миомы матки [119], [120]. Таким образом, изучение статуса метилирования ДНК в области промотера гена эстрогенового рецептора альфа (Erα) (1188 to þ299) в нормальном миометрии и в тканях миоматозных узлов выявило отсутствие метилирования цитозина в проксимальной части промотера Erα как в клетках миометрия, так и в клетках миомы матки. Однако в дистальной части участка 7 CpG данного промоутера были выявлены аномальные уровни гипометилирования, которые обратно коррелируют с экспрессией РНК [119].

Более высокие уровни гиперметилирования в лейомиомах по сравнению со здоровыми тканями продемонстрировали также ряд генов-супрессоров опухоли, среди которых KLF11 из семейства Kruppel-подобных факторов, кодирующий фактор транскрипции специфичных последовательностей ДНК-связывающих белков, координирующих ионы цинка через комбинации остатков цистеина и гистидина [121], DLEC1 – белок, ассоциированный со жгутиками и ресничками, полученный от пациентов с раком легких и пищевода [122], KRT19, кодирующий кератин 9 типа и DAPK1 - протеинкиназу 1 [123].

Важная роль активного деметилирования ДНК была недавно выявлена в отношении 10-11 транслокационного белка 1 и 10-11 транслокационного белка 3 посредством повышения уровня 5-гидроксиметилцитозина в лейомиомах. Кроме того, имеются данные, согласно которым гистоновая деацетилаза и гистоновая метилтрансфераза также принимают участие в патогенезе миомы матки [124].

В лейомиомах был выявлен ряд нерегулируемых микроРНК, приводящих к изменению экспрессии их мишеней. В последнее время в лейомиомах отмечается существование побочных популяционных (SP) клеток

с характеристиками опухолевых инициирующих клеток. Эти SP-клетки проявляют туморогенную способность у иммунодефицитных мышей при воздействии 17β-эстрадиола и прогестерона, что приводит к образованию фиброзоподобной ткани in vivo. Эти новые открытия, вероятно, улучшат понимание решающей роли эпигенетики в патогенезе лейомиомы матки, а также укажут путь к новым возможностям в облаcт диагностки и лечения данного заболевания [119].

Развитие молекулярно-генетических методов исследования позволило выявить большой пул возможных генетических аббераций, участвующих в патогенезе миомы матки. Несмотря на подтверждение гипотезы о существенном вкладе наследственной компоненты в механизм развития данного заболевания до сегоднешнего дня не существует маркеров его развития, которые могли бы повысить эффективность преклинической диагностики и прогнозирования рисков развития и рецидививровнаия лейомиомы, что диктует необходимость дальнейшего исследования генетических нарушений с целью создания современных диагностических тест-систем для оптимизации тактики ведения пациенток с ЛМ.

1.3 Диагностика миомы матки

Диагностика миомы матки представляет собой комплекс мероприятий, включающий такие стандартные методы, как сбор анамнеза и жалоб, гинекологический осмотр, а также инструментальные диагностические исследования: ультразвуковое исследование полости малого таза (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), гистероскопия при подозрении на межмышечно-подслизистую и подслизистую локализацию миоматозных узлов.

1.3.1 Сбор анамнеза и жалоб

Клиническая картина миомы матки может быть представлена рядом симптомов, как изолированно, так и в сочетании друг с другом. Она включает аномальные маточные кровотечения, болевой синдром, нарушения функции смежных органов, бесплодие и т.д. В некоторых случая лейомиома может протекать бессимптомно, в частности, при субсерозной локализации.

При развитии картины острого живота, развивающегося при перекруте ножки миоматозного узла, некротических изменениях в узлах, следует проводить дифференциальную диагностику с перекрутом кисты яичника, острым аднекситом, аппендицитом, внематочной беременностью [125], [126].

1.3.2 Инструментальные диагностические исследования

В качестве основного диагностического метода при подозрении на миому матки рекомендуется проведение ультразвукового исследования. УЗИ может быть использовано как для первичной диагностики миомы матки, так и с целью динамического наблюдения за развитием опухолевого процесса и оценки эффективности проведенного лечения (консервативного и/или хирургического). УЗИ позволяет проводить топическую диагностику узлов, определять их структуру, гемодинамические показатели, выраженность пролиферативных процессов, а также проводить дифференциальную диагностику с другой патологией миометрия (аденомиозом, саркомой и др.) [1], [36], [127], [128].

В арсенале практикующих врачей сегодня имеются также современные 3/4D-технологиии, позволяющие получать дополнительную информацию по пространственной локализации миоматозных узлов. С целью оценки структуры миоматозного узла можно использовать также цветовое допплеровское картирование, при использовании которого выявляются

особенности кровотока в опухолях [129], [130]. В ряде случаев возможно применение эхогистерографии и гистеросальпингографии [131], [132] .

При наличии у женщин сочетанной патологии, больших размеров миоматозных узлов, при наличии симптомов сдавления смежных органов, а также с целью дифференциальной диагностики с аденомиозом, выбора объема и доступа при планировании реконструктивно-пластических операций рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ). Миоматозные узлы на МР-томограммах представлены образованиями с четкими границами, с ровными или слегка бугристыми контурами. Минимальный диаметр выявляемых узлов около 0,3-0,4 см [133], [134], [135].

На основании оценки локализации миоматозных узлов, их размеров, количества, структуры и типа кровотока с помощью описанных методов визуализации определяется тактика ведения женщин с лейомиомой и выбор метода лечения.

1.4 Лечение миомы матки

Тактика ведения женщин с миомой матки зависит от возраста пациентки, размеров, количества и локализации миоматозных узлов, симптомов заболевания, репродуктивных целей, а также риска рецидивирования и малигнизации. Она включает наблюдение и мониторинг, медикаментозную терапию, различные методы хирургического воздействия и использование новых малоинвазивных подходов, при этом каждой женщине целесообразно проводить разработку индивидуальной программы лечения.

При выборе тактики ведения необходимо в первую очередь выделять симптомное и бессимптомное течение этого заболевания. При бессимптомном течении миомы матки в случае небольших размеров узлов (до 12 недель беременности) женщинам может быть рекомендовано динамическое наблюдение. Однако при обнаружении миомы матки больших размеров, а также выявлении аномальных маточных кровотечений с развитием анемии,

нарушении функции смежных органов, субмукозной локализации миоматозного узла, быстрого роста опухоли (увеличение более чем на 4 недели беременности в течение 1 года), бесплодия (при отсутствии других причин) – показана активная тактика с проведением медикаментозного или хирургического лечения [1], [19], [136], [137].

1.4.1 Консервативное лечение

Медикаментозная терапия миомы матки направлена на облегчение или ликвидацию симптомов, связанных с заболеванием. Однако данный метод не обеспечивает полного излечения от ЛМ, а приводит лишь к регрессу узлов, в связи с тем, что анатомический субстрат заболевания при консервативной терапии сохраняется. Эффективность медикаментозной терапии должна оцениваться каждые 3 месяца, и при отсутствии эффекта от проводимого лечения следует назначать другие препараты, либо прибегать к хирургическому воздействию на миоматозные узлы [1], [19], [7], [138], [139].

В зависимости от развивающейся клинической картины при миоме матки может быть использован ряд препаратов. Среди них фибринолитические средства, нестероидные противовоспалительные препараты, прогестагены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, внутриматочная релизинг-система, комбинированные оральные контрацептивы, агонисты гонадотропин-релизинг гормона, а также антагонисты прогестерона.

Фибринолитические препараты (транексамовая кислота) активно применяются с целью уменьшения объема кровопотери при развитии аномальных маточных кровотечений, ассоциированных с миомой матки [1], [138], [140], [141].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются при развитии дисменореи и АМК [1], [137]. НПВП снижают активность циклооксигеназы – 2 (ЦОГ-2), экспрессия которой значительно

выше в миоме матки по сравнению с нормальным миометрием, и уровень простагландинов, что позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома и объем кровопотери.

Под воздействием прогестагенов наблюдается атрофия железистого эпителия и децидуализации стромального компонента, при этом прогестагены не оказывают влияния на рост миоматозных узлов, однако они могут быть использованы в качестве лекарственных средств для уменьшения объема АМК, а также для профилактики гиперпластических процессов эндометрия, сопряженных с миомой матки [142], [143]. Нецелесообразна терапия прогестагенами при наличии субмукозной миомы матки [1], [143].

Внутриматочная релизинг-система с левоноргестрелом, а также комбинированные оральные контрацептивы могут быть использованы с целью уменьшения объема кровопотери при развитии АМК [144], [145], не оказывая воздействия на величину миоматозных узлов.

Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (улипристала ацетат) доказали свою эффективность в качестве предоперационной медикаментозной подготовки с целью остановки кровотечения при развитии АМК [69], [71], [146]. Применение улипристала ацетата приводит к уменьшению обильных маточных кровотечений в течение первых 7-10 дней терапии. Возобновление нормального менструального цикла происходит, как правило, в течение 4 недель после завершения курса лечения. Возможно проведение нескольких курсов с перерывом в 2 месяца, при этом необходимо проведение мониторинга ферментов печени до начала терапии, ежемесячно во время курсов лечения и через 2-4 недели после завершения курса терапии, при этом прекращение приема улипристала ацетата, а также отказ от начала терапии следует производить при повышении уровней ферментов печени (концентрация аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АЛТ) в 2 раза выше верхнего предела нормальных показателей) [147], [148].

Агонисты гонадотропин-релизинг гормона (аГнРГ) могут быть использованы у женщин с миомой матки и анемией в качестве

предоперационного лечения, а также для уменьшения размеров миоматозных узлов и уменьшения интраоперационной кровопотери. Однако у данной группы препаратов наблюдаются такие побочные эффекты, как гипоэстрогения, потеря минеральной плотности костной ткани, что существенно ограничивает продолжительность приема аГн-Рг. Таким образом, в качестве консервативного метода лечения пациенток с миомой матки агонисты Гн-РГ могут быть использованы в течение 6 месяцев, а длительность предоперационной подготовки ограничивается 3 месяцами [141], [149], [150].

Антогонисты прогестерона (мифепристон) применяются в качестве консервативной терапии миомы матки**.** Использование мифепристона в дозе 2,5-5мг в течение 3-6 месяцев уменьшает объем кровопотери при развитии АМК, ассоциированной с миомой матки, и улучшает качество жизни, не оказывая воздействия на объем опухоли [1], [136], [140].

1.4.2 Хирургическое лечение

При наличии у женщин с миомой матки показаний, значительно ухудшающих качество жизни, необходимо проведение хирургического лечения. На сегодняшний день консервативная миомэктомия – удаление миоматозных узлов – является наиболее эффективным и безопасным методом оперативного лечения ЛМ, особенно у женщин репродуктивного возраста.

Показаниями для оперативного вмешательства являются:

1) аномальные маточные кровотечения с развитием анемии;

2) развитие хронической тазовой боли;

3) нарушение функции смежных органов (прямая кишка, мочевой пузырь, мочеточники);

4) большие и гигантские размеры опухоли (более 12 недель беременности);

5) быстрый темп роста опухоли (увеличение матки более чем на 4 недели беременности в течение 1 года);

6) рост опухоли в постменопаузе;

7) подслизистое, межсвязочное, а также низкое шеечное и перешеечное расположение миоматозных узлов;

8) нарушение репродуктивной функции (невынашивание беременности, бесплодие при отсутствии других причин);

9) признаки нарушения кровообращения в узлах миомы матки (некроз, отек, гиалиноз).

Разработка техники лапаротомической и влагалищной миомэктомии принадлежит A. E. Martin, впервые произведшему миомэктомию [142]. В 70-х годах XIX столетия он детально описал методику вылущивания узлов и послойного зашивания раны на матке, разработав технику «чрезполостного» удаления миоматозных узлов. Следует отметить, что в это время миомэктомия относилась к радикальным операциям и первые 96 миомэктомий, выполненных A. E. Martin в период с 1880 по 1890 г.г., сочетались с кастрацией.

Впервые миомэктомия в России была выполнена в 1886 г. А.И. Лебедевым (цит. по И.Л. Брауде, 1959), однако высокая частота смертности от кровотечений и сепсиса препятствовали широкому распространению данного метода терапии [151]. На сегодняшний день для женщин репродуктивного возраста «золотым стандартом» лечения является консервативная миомэктомия, однако ее применение ограничивается рядом вопросов. Первым и самым важным из них является вопрос рецидивирования миомы после проведения реконструктивно-пластических операций. Согласно литературным данным рецидивы могут достигать 90%, что является причиной повторного хирургического вмешательства у 1,3-27% больных. Вероятность рецидивирования связана не только с молекулярно-генетическими механизмами развития ЛМ, обуславливающими рост новых миоматозных

узлов, но и с тщательностью удаления всех имеющихся опухолей [1], [26], [44],

Еще одним дискутабельным вопросом относительно консервативной миомэктомии является вопрос о выборе доступа, который зависит от количества и размеров узлов, их локализации, а также, что немаловажно, опыта оперирующего хирурга, бригады и необходимого оснащения для проведения оперативного вмешательства.

Активное внедрение современной эндоскопиии в акушерство и гинекологию дает возможность использования лапароскопического доступа для проведении консервативной миомэктомии [152], [153]. В отличие от чревосечения, к которому прибегают лишь в редких случаях, когда лапароскопия не может обеспечить безопасного и адекватного лечения, эндоскопия обладает рядом неоспоримых преимуществ, среди которых малая травматичность передней брюшной стенки, что обуславливает снижение послеоперационного болевого синдрома, эффективная визуализация патологически измененных тканей в условиях оптического увеличения, возможность проведения адекватного гемостаза и удаление сгустков крови при санации брюшной полости, уменьшение времени оперативного вмешательства и госпитализации, достаточно быстрое восстановление физиологических функций пациента в послеоперационном периоде, короткий период реабилитации с быстрым восстановлением репродуктивной функции, а также физической и социальной активности, с минимальным риском развития осложнений [154], [155].

Однако стоит отметить и наличие ряда недостатков при выборе эндоскопического метода лечения, к которым относятся трудности пальпаторного поиска межмышечных узлов и их энуклеации, а также, в редких случаях, переход на лапаротомию при развитии таких осложнений, как массивное кровотечение при выделении узла, формирование ненадежного рубца на матке вследствие плохой визуализации раны в условиях

продолжающегося кровотечения и активного использования в связи с этим электрохирургии [156], [157].

Последнее десятилетие ознаменовалось внедрением роботизированной системы во все специальности, в том числе и в гинекологию. Впервые робот-ассистированная гистерэктомия с использованием системы «da Vinci» (Intuitive Surgical, США) была произведена T.M. Beste в США в 2005 году. Первая в России миомэктомия с использованием системы da Vinci Si была выполнена в 2009 г. (Е.Ф. Кира, А.К. Политова), а в марте 2018 года была произведена первая аналогичная операция на свинке Розе с использованием российского хирургического робота, аналога da Vinci Si, Д.Ю.Пушкарем.

В случае подслизистых миоматозных узлов небольших размеров (до 4-5 см) рекомендуется проведение гистерорезектоскопии с использованием моно- или биполярного резектоскопа или внутриматочного морцеллятора для минимизации операционных рисков. Возможно сочетание гистерорезектоскопической миомэктомии с аблацией и резекцией эндометрия. При наличии рождающихся субмукозных узлов следует проводить миомэктомию влагалищным доступом. Данный метод является наиболее подходящим для миом, локализующихся частично или целиком во влагалищной части шейки матки, и позволяет проводить ревизию полости матки.

Риск рецидивирования миомы матки практически одинаков как при лапароскопическом доступе, так и при чревосечении. Он составляет, по данным литературных источников, 11,1% и 12,3% соответственно, что не позволяет выделить преимущество одного из методов в вопросе снижения риска рецидивирования.

У ряда пациенток выявляются противопоказания к проведению миомэктомии, среди них эстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации; наличие или подозрение на злокачественные новообразования женской репродуктивной системы; выраженный спаечный процесс (относительное противопоказание); ожирение II-III степени

(относительное противопоказание); наличие гнойно-воспалительных процессов в гениталиях.

Наиболее опасными осложнениями миомэктомии являются интраоперационное кровотечение, травматизация матки, инфекционные осложнения, возникающие в послеоперацинном периоде, а также развитие спаечного процесса. С целью профилактики возникновения интраоперационного кровотечения, помимо модификации методики ушивания дефекта миометрия после энуклеации узла, широко обсуждаются и внедряются в практику различные превентивные методики, способствующие снижению кровопотери, такие, как сосудосуживающие агенты, различные методы механической окклюзии сосудов, снабжающих матку (жгуты, зажимы, перевязка, коагуляция или эмболизация маточных артерий).

Еще одной важнейшей проблемой, сопряженной с миомэктомией, является возникновение спаечного процесса в послеоперацинном периоде. Согласно литературным данным, частота ее возникновения колеблется от 12,6% до 100%, а причинами возникновения могут являться ишемия тканей, высыхание брюшины, продолжительное оперативное вмешательство, недостаточный туалет брюшной полости. В связи с высоким показателем развития трубно-перитонеального бесплодия по причине выраженного спаечного процесса в малом тазу, данная проблема остается крайне актуальной среди женщин репродуктивного возраста. Сегодня в гинекологической практике используется ряд успешных способов профилактики спаечного процесса, среди них барьерные методы (Interceed, Seprafilm, Goretex) и гели (Intergel), обеспечивающие временное отграничение раны от прилежащих к ней анатомических структур.

В качестве альтернативного метода лечения миомы матки у пациенток, имеющих противопоказания к выполнению хирургического вмешательства, могут быть выполнены эмболизация маточных артерий (ЭМА), а также фокусированная ультразвуковая (ФУЗ)-абляция под контролем МРТ

(MRgFUS) . Данные методы могут быть предложены женщинам с симптомной миомой, желающим сохранить репродуктивную функции.

Учитывая высокую степень рецидивирования миомы матки (до 90 %) после проведенного хирургического вмешательства в объеме миомэктомии, на сегодняшний день единственным эффективным методом лечения ЛМ является тотальная гистерэктомия. Возможно проведение субтотальной гистерэктомии после исключения патологии шейки матки (цитология + анализ на наличие вируса папилломы человека (ВПЧ), кольпоскопия, биопсия по показаниям), однако её преимущества не доказаны. При сочетании с аденомиозом, учитывая отсутствие четкой границы поражения, надвлагалищная ампутация не рекомендуется в связи с возможным рецидированием заболевания.

Несмотря на активные поиски молекулярно-генетических методов исследования в области репродуктивной медицины, до сих пор не обнаружены специфические маркеры развития миомы матки, которые могли бы усовершенствовать возможности ранней диагностики и прогнозирования риска развития и рецидивирования миомы матки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих). Набор пациенток осуществлялся в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – академик РАН, д.м.н., профессор Л.В. Адамян). Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории молекулярно-генетических методов Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – д.б.н., профессор РАН Д.Ю. Трофимов). Патоморфологическое исследование проводилось в 1-ом паталогоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – д.м.н., профессор А.И. Щеголев). Включение пациенток в исследование проводилось после ознакомления и подписания информированного согласия в 2-х экземплярах. Исследование одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Для решения поставленных задач исследование проводилось в 3 стадии, в зависимости от целей которых пациентки включались в разные группы исследования. Первая и третья стадии исследования включали пациенток с миомой матки, разделенных на 3 группы в зависимости от отягощенности семейного анамнеза по данной патологии: 1 группа была представлена женщинами с отягощенным анамнезом по миоме матки (наличие лейомиомы у родственниц первой линии родства); 2 группу составили женщины без отягощенного анамнеза по миоме матки; 3 группа была представлена пациентками, не имеющими точной информации об отягощенности анамнеза по миоме матки. Группа сравнения была представлена женщинами в менопаузе, у которых по данным УЗИ органов малого таза и лапароскопического исследования не было выявлено миомы матки, в анамнезе не было оперативных вмешательств по поводу данного заболевания, а также

семейный анамнез не был отягощен по ЛМ. Во вторую стадию исследования были включены пациентки с миомой матки, отягощенным анамнезом и наличием соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12 (статус MED 12+) – 20 женщин, группа сравнения состояла из пациенток в менопаузе без миомы матки и наличия данной патологии в семейном анамнезе – 14 женщин.

2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования для задач №1 и № 4.

Задача № 1. Проанализировать клинико-анамнестические особенности пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и выявить частоту и клинические факторы риска рецидивирования.

Задача № 4. Изучить ближайшие и отдаленные результаты после лечения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки с целью оценки течения послеоперационного периода, восстановления репродуктивной функции и развития рецидивов заболевания.

Ретроспективное исследование случай-контроль, дизайн представлен на рисунке 2.1.

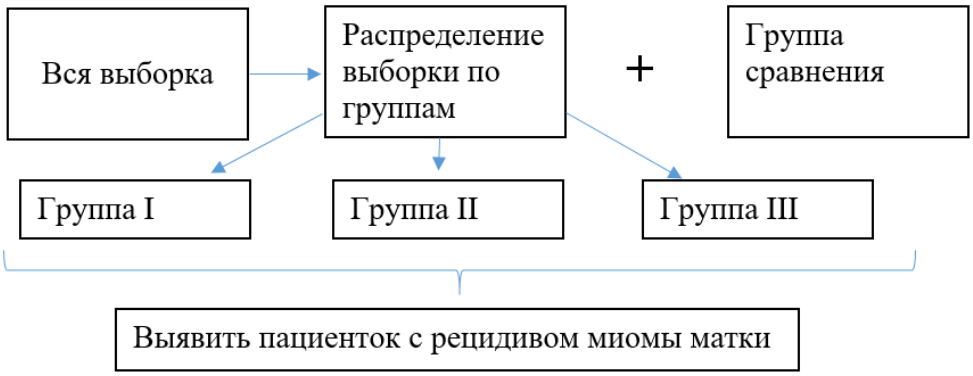


Рисунок 2.1 Дизайн исследования для задач № 1 и № 4.

Группы пациентов:

Исследуемая группа: пациенты с миомой матки, разделенные на 3 группы в зависимости от отягощенности семейного анамнеза по данной патологии:

- I группа – женщины с наличием отягощенного анамнеза по миоме матки (наличие лейомиомы у родственниц первой линии родства);
- II группа – женщины без отягощенного анамнеза по миоме матки;
- III группа – женщины, не имеющие информации по поводу отягощенности анамнеза по миоме матки.

Группа сравнения: пациентки в менопаузе без миомы матки и наличия данной патологии в семейном анамнезе.

Конечные точки исследования:

- Выявить пациенток с миомой матки с дальнейшим распределением их по группам исследования и определить клинические факторы рецидивирования данного заболевания.
- Выявить сроки возникновения рецидива после проведенного хирургического лечения.

Дизайн исследования для задачи № 2 (первый этап исследования).

Определить наличие/отсутствие соматических мутаций в экзоне 2 гена MED12 (статус гена MED 12) в миоматозных узлах пациенток, включенных в исследуемые группы.

Ретроспективное исследование случай-контроль, дизайн представлен нс рисунке 2.2.

Рисунок 2.2 Дизайн исследования задачи № 2.

Группы пациентов:

- I группа – женщины с наличием отягощенного анамнеза по миоме матки (наличие лейомиомы у родственниц первой линии родства);

- II группа – женщины без отягощенного анамнеза по миоме матки;

- III группа – женщины, не имеющие информации по поводу отягощенности анамнеза по миоме матки.

Конечные точки исследования:

- Определить статус гена MED 12 у пациенток групп исследования, P_{value} при сравнении групп по наличию мутаций в экзоне 2 гена MED 12.

Дизайн исследования для задачи №3 (второй и третий этапы исследования).

Набрать целевые группы пациенток для генотипирования по 906600 однонуклеотидным полиморфизмам на чипах SNP 6.0 с дальнейшим биоинформатическим анализом частот встречаемости аллелей SNPs с целью выбора полиморфизмов, вероятно, связанных с повышенным риском развития миомы матки. Определить степень ассоциации полиморфизмов в выбранных генах, а также соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12 на большой выборке пациенток с отягощенным анамнезом по миоме матки и возможность их использования в качестве биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования рисков рецидивирования.

Ретроспективное исследование случай-контроль, дизайн представлен на рисунке 2.3.

Рисунок 2.3 Дизайн исследования задачи № 3

Группы пациентов:

- Исследуемая группа – пациентки с миомой матки, отягощенным анамнезом и наличием соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12 (статус MED 12+)
- Группа сравнения – пациентки в менопаузе без миомы матки и наличия данной патологии в семейном анамнезе.
- I группа – женщины с наличием отягощенного анамнеза по миоме матки (наличие лейомиомы у родственниц первой линии родства);
- II группа – женщины без отягощенного анамнеза по миоме матки;
- III группа – женщины, не имеющие информации по поводу отягощенности анамнеза по миоме матки.

Конечные точки исследования:

- Выявить статистически значимые однонуклеотидные полиморфизмы для их исследования на большой выборке.

С помощью точного теста Фишера (при ожидаемых значениях в таблице сопряженности менее или равно 5), либо с помощью критерия χ2 Пирсона (в остальных случаях) выявить ассоциации полиморфизмов кандидатных генов и соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12 с отягощенностью анамнеза пациенток по миоме матки и риском развития и рецидивирования данного заболевания.

2.2 Критерии включения и исключения

Критерии включения:

- Репродуктивный возраст пациенток.
- Миома матки, выявленная при оперативном вмешательстве и подтвержденная при последующем гистологическом исследовании.
- Отсутствие беременности.
- Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- Злокачественные новообразования репродуктивной системы.
- Острые воспалительные заболевания органов малого таза.
- Тяжелая сопутствующая экстрагенитальная патология.
- Наличие заболеваний, являющихся противопоказанием для оперативного лечения.

При поступлении в гинекологическое отделение пациентки были полностью обследованы и после оценки клинического состояния, получения результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, принималось решение о необходимости хирургического лечения, проводилась предоперационная подготовка, определялись доступ и объем оперативного вмешательства.

Материал, полученный интраоперационно, отправлялся на гистологическое исследование. После патоморфологической верификации

диагноза образцы миоматозных узлов вместе с аликвотами крови от каждой пациентки отправлялись на хранение в лабораторию по сбору и хранению биологического материала для дальнейшего молекулярно-генетического исследования.

До проведения хирургического лечения все пациентки давали письменное информированное согласие на проведение оперативного вмешательства, в ходе которого им предоставлялась информация о необходимости и целесообразности проведения хирургического лечения, объеме и доступе операции, возможных интра- и послеоперационных осложнениях.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Общеклинические методы исследования

Сбор анамнестических данных проводился посредством изучения истории перенесенных и сопутствующих заболеваний, аллергоанамнеза и вредных привычек, наследственных факторов, а также особенностей репродуктивной системы (информация о менструальной функции: возраст менархе, регулярность и продолжительность менструального цикла, характер менструаций; количество беременностей, с указанием метода достижения беременности (самопроизвольная или в результате ВРТ), сроки родов, наличие абортов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся, внематочных беременностей в анамнезе, наличие осложненных беременностей и родов, наличие живых детей и их развитие; перенесенные и сопутствующие гинекологические заболевания, оперативные вмешательства на половых органах (характер, объём выполненной операции, течение послеоперационного периода, результаты гистологических исследований);

история бесплодия при его наличии, причины, продолжительность, методы и эффективность проводимого лечения).

При изучении истории возникновения основного заболевания особое внимание уделялось жалобам, ассоциированным с ЛМ, клинической манифестации и развитию заболевания, лечению, проведенному в связи с ЛМ, а также наличию рецидива и отягощенного семейного анамнеза по данному заболеванию.

Всем пациенткам проводился общий осмотр согласно стандартным методикам по всем органам и системам для оценки общего состояния и наличия сопутствующей патологии.

Гинекологический осмотр предполагал проведение осмотра наружных и внутренних половых органов, влагалища и шейки матки с помощью зеркал и бимануального влагалищного исследования.

2.3.2 Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования проводились до поступления в стационар, в послеоперационном периоде, а также по мере необходимости по общепринятым методикам. Всем пациенткам проводилось исследование общего анализа крови, общего анализа мочи, определение группы крови, Rh-фактора, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, анализ крови на наличие сифилиса, вируса иммунодефицита человека, вируса гепатитов В и С, определялся состав влагалищной флоры и степень чистоты путём макроскопического исследования мазков, PAP-теста шеечного эпителия.

Все женщины были консультированы терапевтом, анестезиологом, при необходимости, осуществлялась консультация другими специалистами (кардиологом, эндокринологом, нефрологом, общим хирургом).

2.3.3 Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы исследования включали ультразвуковое исследование органов малого таза, магнитно-резонансную томографию и кольпоскопию.

Ультразвуковое исследование (эхография, допплерография) проводилось в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики (заведующий отделением – д.м.н., проф. А.И. Гус). При проведении УЗИ использовали высокочувствительные трансабдоминальный и трансвагинальный датчики с частотой 7,0 МГц. В процессе исследования определяли основные характеристики матки: положение, размеры, анатомическую форму и структуру; толщину эндометрия, размеры и структуру яичников, а также локализацию и размеры миоматозных узлов, характер основания (узкое, широкое), отношение к окружающим тканям.

Магнитно-резонансную томографию проводили в отделении лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – к.м.н. В.Г. Быченко). Исследование проводили на МР-томографе «Magnetom Harmony» фирмы Siemens (Германия) с напряженностью поля 1 Тесла и резонансной частотой для протонов 42 МГц по стандартной методике.

Простую и/или расширенную кольпоскопию проводили при наличии показаний по стандартной методике с помощью кольпоскопа «OCS-3» (Olympus Optical C○, Япония).

2.3.4 Диагностические и оперативные эндоскопические методы исследования

Хирургическое вмешательство проводилось в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – академик РАН, д.м.н., профессор Л.В. Адамян) в условиях

эндотрахеального наркоза по стандартной закрытой методике. Доступ оперативного вмешательства определялся индивидуально в каждом случае и зависел от размеров, количества, локализации миоматозных узлов, а также от наличия и тяжести течения сопутствующей экстрагенитальной патологии и сочетанных гинекологических заболеваний, требующих хирургического лечения.

С целью оценки состояния полости матки и для исключения наличия внутриматочной патологии пациенткам проводилась жидкостная гистероскопия. Данная манипуляция осуществлялась с использованием жестких диагностических гистероскопов типа Hopkins II (Karl Storz GmbH & Co., Германия) с наружным диаметром 5 мм., в качестве среды растяжения полости матки – стерильный изотонический раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы (при проведении гистерорезектоскопии). При выполнении гистероскопии проводили раздельное диагностическое выскабливание эндоцервикса и эндометрия с последующим гистологическим исследованием полученного материала. В случае выявления подслизистых миоматозных узлов выполнялась гистерорезектоскопия (HRS) с использованием резектоскопа (Karl Storz GmbH & Co., Германия), имеющего наружный диаметр 9 мм.

Хирургическое лечение лапароскопическим доступом выполнялось в условиях эндотрахеального наркоза по стандартной закрытой методике. Проводилось опорожнение мочевого пузыря, после чего через разрез в области пупка в брюшную полость вводили иглу Вереша и с помощью инсуфлятора Endoflator (Karl Storz GmbH & Co., Германия) осуществляли наложение пневмоперитонеума с давлением в 12 мм. рт.ст. с использованием CO_2 (при соблюдении горизонтального положения пациентки на спине). После наложения пневмоперитонеума через тот же разрез вводили троакар диаметром 11 мм (Karl Storz GmbH & Co., Германия). После извлечения стилета в гильзу троакара вводили лапароскоп Hopkins II (0°) (Karl Storz GmbH & Co., Германия), который соединялся с источником света и

эндовидеокамерой. Пациентку переводили в положение Тренделенбурга (10-30°). Для вторичных проколов брюшной стенки использовали 5 и 10 мм троакары (Apple Medical Corp., США, ООО Апекс Мед, Россия или Karl 58 Storz GmbH & Co., Германия). В работе использовали оборудование и инструменты фирмы «Karl Storz» (Германия).

Во время лапароскопии проводили тщательный осмотр брюшной полости и органов малого таза в следующем порядке: осмотр матки с оценкой ее положения, размеров и формы, подвижности, окраски и консистенции, затем осматривали брюшину переднематочного и позадиматочного пространств с оценкой состояния брюшины и после этого с помощью манипуляторов осматривали маточные трубы и яичники.

Осмотр миоматозных узлов проводился с целью оценки их локализации, количества, консистенции, размеров и отношения к соседним анатомическим структурам.

В процессе выполнения оперативного вмешательства удаление миоматозных узлов осуществлялось следующим образом: проводился разрез стенки матки над поверхностью узла с использованием моноиглы в продольном направлении, выполнялось последовательное вылущивание миоматозного узла и последующее его удаление. Ложе узла ушивалось восьмиобразными швами в один, два или три ряда с использованием шовного материала Vicryl. Гемостаз осуществлялся с применением биполярного коагулятора. Миоматозные узлы удалялись из брюшной полости через троакарное отверстие, либо путем морцелляции. По окончании операции брюшную полость промывали 0,9% раствором хлорида натрия.

Удаление миоматозных узлов лапаротомным доступом проводился по стандартным методикам. Техника данного вмешательства описана в многочисленных руководствах по оперативной гинекологии в связи с чем мы позволили себе опустить ее изложение.

Фрагменты тканей удаленных миоматозных узлов помещались в физиологический раствор и отправлялись на патоморфологическое исследование.

Сбор образцов периферической крови проводился перед операцией до введения наркотических веществ.

Образцы крови и миоматозных образований отправлялись в лабораторию по сбору и хранению биоматериалов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – к.м.н. С.М. Муллабаева) и замораживались при -70ºС для последующего хранения в коллекции.

2.3.5 Патоморфологическое исследование

Фрагменты образцов миоматозных узлов отправлялись в 1-ое патологоанатомическое отделение (руководитель отделения – д.м.н. А.И. Щеголев). Морфологическое исследование проводили по стандартным методикам с целью подтверждения наличия исключительно ткани миоматозного узла в образце и отсутствия в нем ткани псевдокапсулы или миометрия.

2.4 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием Microsoft Excel 2013, SPSS 16.0., «SPSS: An IBM Company» (США) и Statistica 10.0. с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

Межгрупповые различия оценивались с помощью U-критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей, достоверность полученных различий по частоте встречаемости качественных признаков определяли по критерию χ^2 с поправкой на правдоподобие. Статистически значимыми считались различия

при $p<0,05$ (95% уровень значимости). Отношение шансов (ОШ) приведено с 95% доверительным интервалом (ДИ).

На этапе молекулярно-генетического исследования дополнительно использовался биоинформатический анализ. Для выявления наиболее статистически значимых однонуклеотидных полиморфизмов из потенциальных 906600 rs использовались результаты генотипирования 34 образцов (подгруппы Pat и Con, соответствующие исследуемой группе и группе сравнения), для каждого из которых определялись варианты аллелей исследуемых полиморфизмов (были определены 2 варианта аллеля в случае каждого rs: A – референсный (мажорный) и B – альтернативный (минорный) и соответствующая им количественная встречаемость в подгруппах Pat_A, Pat_B, Con_A, Con_B, а также определены возможные генотипы: гомозиготные AA, BB и гетерозиготный AB и их количественная встречаемость в соответствующих подгруппах Pat_{AA}, Pat_{BB}, Pat_{AB}, Con_{AA}, Con_{BB}, Con_{AB}), результаты бониформатического анализа представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Таблицы сопряженности, соответствующие заявленным тестам Фишера test1, test2, test3, test4, для расчета статистической значимости генотипических факторов.

Критерий Фишера	*Фактор*	*Подгруппа Pat*	*Подгруппа Con*	*Всего*
test1	Аллель A	Pat_A	Con_A	**PatA + ConA**
	Аллель B	Pat_B	Con_B	**PatB + ConB**
	Всего	**PatA + PatB**	**ConA + ConB**	**2*n**
test2	Генотип AA	PatAA	ConAA	**PatAA + ConAA**
	Другое	PatBB + PatAB	ConBB + ConAB	**PatBB + PatAB + ConBB + ConAB**
	Всего	**PatAA + PatBB + PatAB**	**ConAA + ConBB + ConAB**	**n**
test3	Генотип BB	PatBB	ConBB	**PatBB + ConBB**
	Другое	PatAA + PatAB	ConAA + ConAB	**PatAA + PatAB + ConAA + ConAB**
	Всего	**PatBB + PatAA + PatAB**	**ConBB + ConAA + ConAB**	**n**
test4	Генотип AB	PatAB	ConAB	**PatAB + ConAB**
	Другое	PatAA + PatBB	ConAA + ConAB	**PatAA + PatBB + ConAA + ConAB**
	Всего	**PatAB + PatAA + PatBB**	**ConAB + ConAA + ConAB**	**n**

Для определения значимости rs определялась встречаемость аллелей A и B в подгруппе (test1), встречаемость генотипа AA в подгруппе (test2), встречаемость генотипа AB в подгруппе (test3), встречаемость генотипа AB в подгруппе (test4).

Отбор значимых rs производился с помощью проведения фильтрации, которая учитывала не только статистически значимое различие в распределении аллелей в сравниваемых группах, но также и информацию о частотах встречаемости аллелей по изучаемым полиморфизмам в различных популяционных группах: европейской (EUR), восточноазиатской EAS, южноазиатской SAS, американской AMR и африканской AFR. С целью выбора значимых rs также определялась координатная близость на геноме: из окрестности 1000 bp мог быть выделен не более 1 rs – необходимая мера для фильтрации предполагаемых сцепленных полиморфизмов.

В результате проведенного статистического и биоинформатического анализа были отобраны 6 «кандидатных» полиморфизмов: rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs17677069, расположенных в генах ESR1, FBN2, CELF4, KCNMB2, для дальнейшей проверки на большой выборке.

2.5 Молекулярно-генетические методы исследования

Молекулярно-генетическое исследование образцов крови и миоматозных узлов проводилось в лаборатории молекулярно-генетических методов Института Репродуктивной генетики ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова (директор института – д.б.н. профессор Трофимов Д.Ю.).

2.5.1 Анализ соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12

На первой стадии исследования проводили анализ соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12 с помощью выделения ДНК набором Qiagen (США).

Амплификацию ДНК проводили на приборе ДТпрайм (ООО “ДНК-Технология”, Россия).

Полимеразная цепная реакция проводилась с установкой прямого и обратного праймеров - 5'-TAGTGACCATGGGAGTGAGG–3' и 5'-GAAGGCAAACTCAGC CACTTAG–3', соответственно, на участке экзона 2 гена MED12 (общая длина фрагмента 320 н.п.). Последовательности фрагментов были определены путем секвенирования методом Сенгера на приборе ABI PRISM 3130 (AppliedBioSystems, США).

В результате проведения ПЦР-реакции были получены последовательности экзона 2 гена MED12, анализ которых выполнялся с использованием редактора BioEdit (Hall). На полученных хромотограммах детектировались двойные сигналы, как на прямом, так и на обратном прочтении, при этом мутация признавалась достоверной лишь в случае такого двойного подтверждения.

В случае обнаружения мутации в миоматозных узлах проводилось выделение ДНК из крови пациенток и последующий анализ на мутации в экзоне 2 гена MED12 с целью подтверждения соматической природу данных генетических нарушений, о чем свидетельствовало отсутствие мутации в геномной ДНК.

2.5.2 Генотипирование образцов по 906600 однонуклеотидным полиморфизмам

Второй этап исследования проводился с целью выявления значимо различающихся по частотам генотипов однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с высоким риском развития миомы матки.

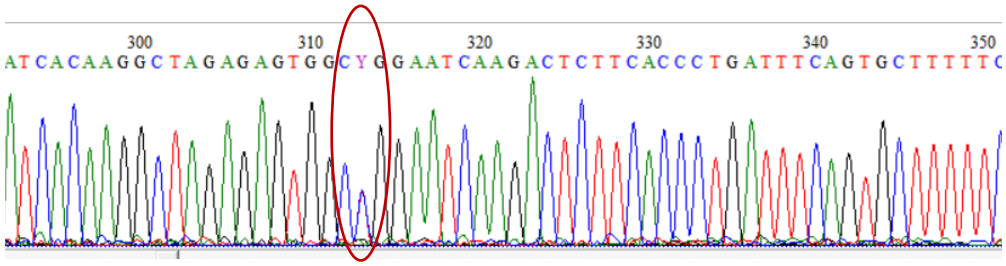
Для 20 пациенток с положительным статусом гена MED12 (наличием мутаций) и отягощенным анамнезом по миоме матки, а также 14 пациенток группы сравнения, в которую были включены женщины в постменопаузе, не имевшие в анамнезе миому матки, был проведен микроматричный анализ на

чипах SNP 6.0 (Affymetrix, США). Генотипирование образцов по 906600 однонуклеотидным полиморфизмам (rs), распределенным по всему геному, и последующий статистический и биоинформатический анализы позволили выявить наиболее значимые из них, ассоциированные с миомой матки.

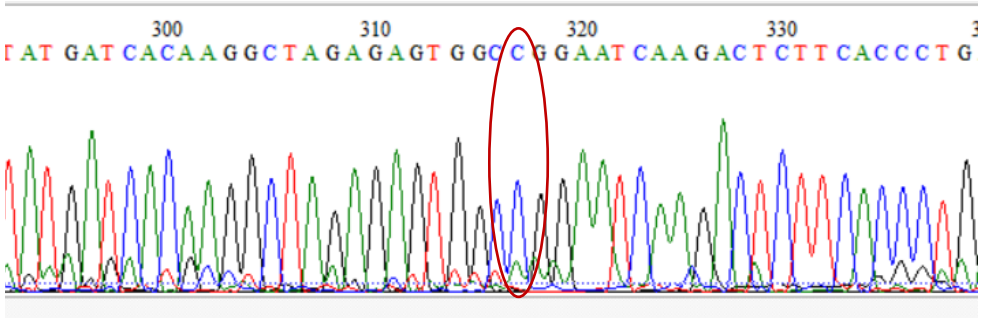
Определение первичной нуклеотидной последовательности проводили с помощью секвенирования по методу Сэнгера. ПЦР-реакцию для секвенирования проводили в объеме 10 мкл: 4,5 мкл H_2O; 2 мкл 5x Sequensing buffer (Applied Biosystems, США); 1,5 мкл Big Dye X-terminator v. 1.1 (Applied Biosystems, США); 1 мкл 4 pM праймера (того же, что использовался при получении ПЦР-продукта); 1 мкл ПЦР-продукта. Полученные ПЦР-продукты анализировали на приборе ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Последовательности ампликонов были сопоставлены с соответствующими референсными последовательностями по каждому rs. При анализе последовательностей был использован программный пакет BioEdit.

При получении очищенного ПЦР-продукта применялся метод прямого осаждения ДНК в мягких условиях для очистки смеси от праймеров и других компонентов ПЦР-реакции без использования коммерческих продуктов. В каждую из пробирок с ПЦР-продуктом (10 мкл ПЦР смеси) добавляли 50 мкл смеси ацетата аммония с этанолом, перемешивали на вортексе или переворачиванием. Высаживание проводили при комнатной температуре в течении 20 минут, затем центрифугировали при 13000 об/мин в течении 15 минут, удаляли супернатант, осадок промывали 100 мкл 70% этанола комнатной температуры, центрифугировали еще 15 минут при 13000 об/мин, удаляли супернатант и высушивали в термостате или вакуумной центрифуге, после этого добавляли в каждую пробирку по 20 мкл формамида.

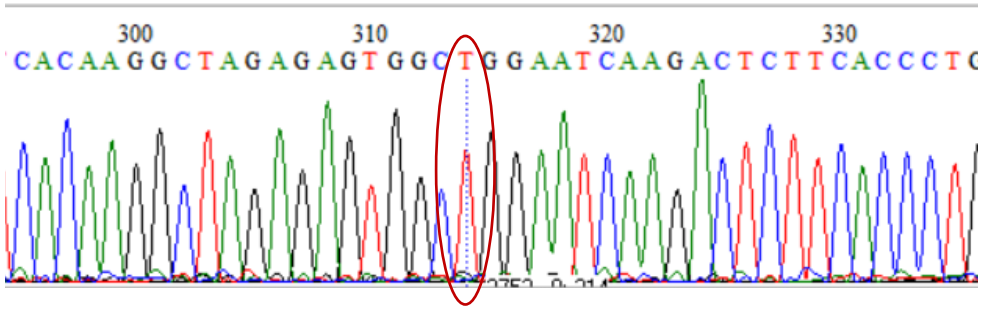
На основании полученных сиквенсных хроматограмм были определены генотипы 6 исследуемых полиморфизмов для изучаемых образцов в редакторе выравнивания биологических последовательностей BioEdit. Примеры хроматограмм приведены на рисунке 2.1.



1. Пример гетерозиготы CT, мутация Y



2. Пример гомозиготы CC



3. Пример гомозиготы TT

Рис. 2.4 Сиквенсные хроматограммы rs3020434

На примере данных хроматограмм приведены варианты аллелей полиморфизма rs3020434. На рисунках отмечены гомозиготные варианты CC и TT и мутантный вариант CT.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами были обследованы 305 пациенток, находящихся на лечении в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2016 по 2019 гг. Профиль набора пациенток, включенных в исследование, представлен на рисунке № 3.1.

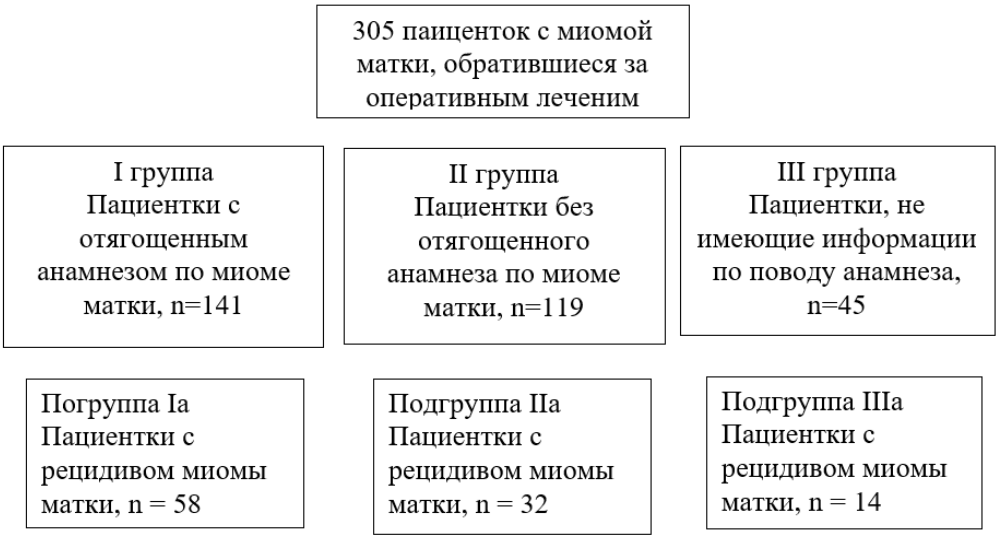


Рисунок 3.1. Распределение пациенток по группам исследования в зависимости от отягощенности анамнеза по миоме матки и наличия рецидивов заболевания.

Разделение пациенток на группы исследования проводилось с учетом семейного анамнеза по миоме матки. В каждой группе были выделены подгруппы пациенток с рецидивом ЛМ. Таким образом, были сформированы три группы и три подгруппы пациенток, включенных в исследование:

I группа – 141 пациентка репродуктивного возраста с миомой матки и отягощенным анамнезом по данному заболеванию.

Подгруппа Iа – 58 пациенток с рецидивом миомы матки.

II группа – 119 пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и без отягощенного анамнеза по данному заболеванию.

Подгруппа IIа - 32 пациентки с рецидивом миомы матки.

III группа – 45 пациенток репродуктивного возраста, не имеющих точной информации по поводу анамнеза.

Подгруппа IIIа - 14 пациенток с рецидивом миомы матки.

Распределение пациенток по группам изображено на рисунке 3.2.

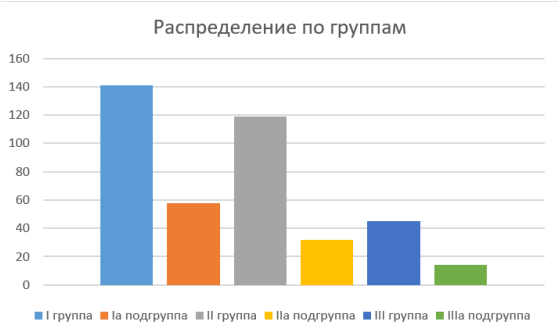


Рисунок 3.2 Распределение пациенток по группам исследования

Доля пациенток с отягощенным анамнезом составила 46%, без отягощенного анамнеза – 39 %, группу сравнения, в которую были включены женщины, не имеющие точной информации о семейном анамнезе, составили 15%. Пациентки с рецидивами составили 58 (41 %), 32 (27 %) и 14 (31) % в Iа, IIа и IIIа подгруппах, соответственно, p=0.017. Полученные результаты свидетельствуют о том, что отягощенность семейного анамнеза может являться фактором риска рецидивирования миомы матки.

Группа сравнения была представлена 40 пациентками менопаузального периода, не имеющими в анамнезе миомы матки и отягощенного семейного анамнеза по данному заболеванию. Они были госпитализированы в гинекологическое отделении ФГБУ НМИЦ Акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова по поводу наружного генитального эндометриоза, аденомиоза, цистаденом яичников, опущения матки и влагалища.

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых пациенток

Клинико-анамнестические параметры всех пациенток, включенных в исследование, были проанализированы с целью минимизации

систематической ошибки в следствие отличия сравниваемых групп по основным показателям.

Средний возраст пациенток составил 37.83 ± 7.19 лет в группе I, в подгруппе Iа средний возраст составил 38.7 ± 5.53 лет (p=0.9228), в группе II – 42.9 ± 4.82, в подгруппе IIа - 40.75 ± 3.14 лет (p=0.7092), и 38.73 ± 5.46 лет в группе III, в подгруппе IIIа – 38 ± 6.95 лет (p=0.9345), средний возраст во всех трех группах составил 38.54 ± 6.79. В подгруппы с рецидивами вошли женщины позднего репродуктивного возраста, старше 38 лет (p=0.02). Возраст пациенток по группам представлен в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Распределение пациенток по возрастам

	Всего пациенток, n= 305						P	
	I группа		II группа		III группа			
Показатели	Основная (n=141)	Подгруппа I а (n=58)	Основная (n=119)	Подгруппа II а (n=32)	Основная (n=45)	Подгруппа III а (n=14)	Основные группы	Подгруппы
Средний возраст	37.83 ± 7.19	38.7 ± 5.53	42.9 ± 4.82	40.75 ± 3.14	38.73 ± 5.46	38 ± 6.95	p=0.558, p=0.567, p=0.920	p=0.7656, p=0.5659, p=0.9207
18-20	2 (1 %)	0 (0%)	2 (1.7 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p=0.87 p=0.38 p=0.42	p=0.36 p=046 p=1
21-25	10 (7 %)	0 (0%)	7 (6 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p=0.7 p=0.01 p=0.07	p=0.04 p=0.16 p=1
26-30	11 (7.8 %)	2 (4%)	20 (16.7 %)	1 (3%)	6 (13.3 %)	1 (7%)	p=0.05 p=0.26 p=0.73	p=0.26 p=0.06 p=0.53
31-35	28 (20.9 %)	8 (14 %)	17 (14.3 %)	4 (13%)	7 (15.6 %)	4 (29 %)	p=0.24 p=0.52 p=0.84	p=0.31 p=0.76 p=0.28
36-40	29 (20.6 %)	21 (36 %)	30 (25.2 %)	12 (37 %)	13 (28.9 %)	6 (43 %)	p=0.37 p=0.25 p=0.63	p=0.02 p=0.17 p=0.33
41-45	36 (25 %)	17 (29 %)	28 (23.5 %)	11 (34%)	15 (33.3 %)	2 (14)	p=0.71 p=0.31 p=0.2	p=0.58 p=0.21 p=0.17
46-50	25 (17.7 %)	10 (17 %)	15 (12.6 %)	4 (13 %)	4 (8.9 %)	1 (7%)	p=0.25 p=0.16 p=0.5	p=0.94 p=0.9 p=0.84

При анализе антропометрических данных (таблица № 3.2) не было выявлено существенных отличий в показателях.

Таблица 3.2

Антропометрические данные в исследуемых группах пациенток

Группы	Ср. Рост, см	p-уровень	Ср. Масса, кг	p-уровень	ИМТ, кг/м²	p-уровень
I	166.99±4.37	p>0.05	62.27±9.64	p>0.05	22.6±3.49	p>0.05
Ia	167.7±6		69.3±11.3		24.6±3.25	
II	166.31±4.06		63.57±9.29		23.05±3.79	
IIa	165.33±4.6		67.5±10.03		24.8±4.18	
III	166.67±5.66		63.96±15.13		23.04±5.58	
IIIa	167.2±8.29		73±12.39		26.19±4.44	

Был произведен анализ ИМТ пациенток исследуемых групп и выделены женщины, страдающие метаболическим синдромом. Таким образом, было обнаружено, что 37 (26 %) женщин первой группы, 38 (32 %) женщин второй группы и 12 (27 %) женщин третьей группы имели ИМТ >24,9 кг/м^2 (p=0.573).

В подгруппах с рецидивами миом матки распределение пациенток с метаболическим синдромом было следующим: Ia –31 (53 %), IIa – 21 (67%) и IIIa – 11 (80 %). При статистическом анализе показателей ИМТ в подгруппах с рецидивами была выявлена достоверная разница по сравнению с группами I, II и III в количестве женщин с высоким ИМТ. Данные приведены в таблице 3.3 и свидетельствуют о возможной связи метаболического синдрома с риском рецидивирования миомы матки.

Таблица 3.3

Сравнение показателей ИМТ в подгруппах с рецидивами и генеральных совокупностях

<table>
<tr><th></th><th>Количество женщин с повышенным ИМТ</th><th colspan="2">p - уровень χ^2-тест</th></tr>
<tr><td>Группа I</td><td>37 (26%)</td><td rowspan="2">p=0.004</td><td rowspan="6">p=0.31
p=0.51
p=0.95</td></tr>
<tr><td>Ia</td><td>31 (53 %)</td></tr>
<tr><td>Группа II</td><td>38 (32 %)</td><td rowspan="2">p=0.017</td></tr>
<tr><td>IIa</td><td>21 (67 %)</td></tr>
<tr><td>Группа III</td><td>12 (27 %)</td><td rowspan="2">p=0.016</td></tr>
<tr><td>IIIa</td><td>11 (80 %)</td></tr>
</table>

При оценке менструальной функции в исследуемых группах были оценены возраст менархе, продолжительность цикла, а также длительность менструации. Статистически достоверного различия исследуемых показателей по трем группам выявлено не было. Таким образом, средний возраст менархе в первой группе составил 12.82±0.9, во второй - 12.97±0.9, в третьей - 12.9±1.15. Однако при сравнении среднего возраста менархе в исследуемых группах с подгруппами, куда вошли женщины с рецидивами миомы матки, было обнаружено, что в подгруппах Ia, IIa и IIIa средний возраст менахе составил 11.83±1, 12±0.88 и 11.67±1.03, соответственно, что значительно меньше, нежели в общей совокупности (p=0.4628, p=0.4423, p=0.4295), однако статистически не достоверно.

Длительность менструального цикла (МЦ), а также продолжительность менструации оказались также статистически сопоставим в трех группах. Средняя длительность МЦ по группам составила 28.06±1.33 – в группе I (в подгруппе Ia - 28.33±1.24), 28.13±1.47 – в группе II (в подгруппе IIa - 28.21±0.97), 28±1.17 – в группе III (в подгруппе IIIa- 27.83±0.75).

Средняя продолжительность менструации в I, II и III группах составила 5.3±1.9, 5.1±1.73, 5.47±2.36 дней, соответственно. Распределение по

подгруппам было следующее: в подгруппе Iа - 5.8±2.4 дней, в подгруппе IIа - 45.5±2.94 дней, в подгруппе IIIа - 5.8±1.64 дней, что также не имеет статистически значимого различия. Оценка менструальной функции приведена в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Оценка менструальной функции

Группы	Возраст менархе		Длительность цикла		Длительность менструации	
I группа	12.82±0.9	p=0.5654	28.06±1.33	p=0.9236	5.3±1.9	p=0.8
Iа	11.97±1.17		28.23±1.17		5.8±2.4	
II группа	12.97±0.9	p=0.4856	28.13±1.47	p=0.91	5.1±1.73	p=0.7
IIа	12.08±0.9		28.33±0.98		5.5±2.94	
III группа	12.9±1.15	p=0.3075	28±1.17	p=0.8901	5.47±2.36	p=0.9
IIIа	11.4±0.89		27.8±0.84		5.8±1.64	
Уровень значимости p	p>0.05		p>0.05		p>0.05	

Анализ клинического течения менструального цикла: характер регулярности, обильность и болезненность представлены на рисунке 3.3. Статистически достоверного отличия в течении менструации выявлено не было (p=0.053, p=0.954, p=0.482).

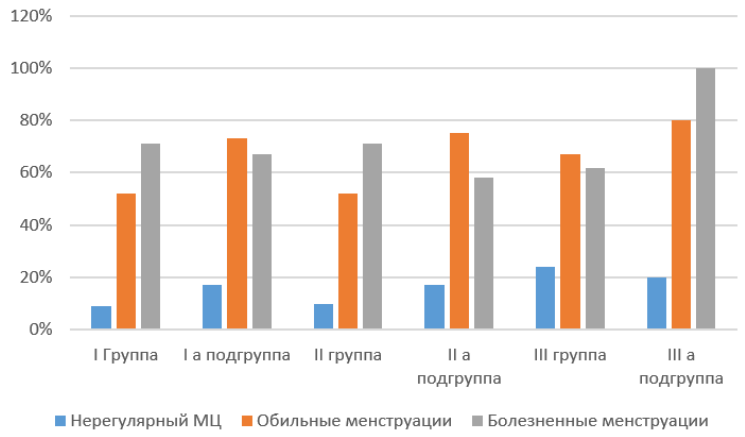


Рисунок 3.3 Характеристика менструации

Акушерский анамнез также существенно не отличался в исследуемых группах. Общее число беременностей на одну пациентку распределилось по группам следующим образом: 1.58±2.12 - в группе I (в подгруппе Iа- 1.54±2.2), 1.61±1.86 - в группе II (в подгруппе IIа - 2±1.65), 1.95±2.11 - в группе III (в подгруппе IIIа - 1.76±1). Доля своевременных самопроизвольных родов составила: у 54 (38%) , 48 (40%) и 25 (56%) в группах I, II и III, соответственно, в подгруппах с рецидивами показатели были следующие: Iа -33 (57%), IIа – 21 (83%), IIIа – 8 (60%), p=0,12; родоразрешений путем операции кесарево сечение: I группа -34 (24%), Iа – 24 (17%), II группа – 19 (16%), IIа - 19 (67%), III группа – 12 (27%), IIIа – 7 (60%), p=0,17.

Преждевременные роды в анамнезе были выявлены у 17 (12%) пациенток I группы, 23 (19%) пациенток II группы и 3 (21%) пациенток III группы, в подгруппах распределение было следующее: 4 (3%), 8 (25%) женщин в Iа и IIа, соответственно, в III подгруппе пациенток с преждевременными родами в анамнезе выявлено не было.

Анализ репродуктивного анамнеза позволил выявить отягощенность по течению беременности и родов у некоторых пациенток, при этом частота отклонений в обследованных группах была сопоставима. Данные представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Акушерский анамнез пациенток исследуемых групп

	I группа (n=141)		II группа (n=119)		III группа (n=45)		p-уровень
Анамнез		Iа (n=58)		IIа (n=32)		IIIа (n=14)	χ^2-тест
Общее число беременностей	223	72	187	43	87	29	p>0,05
Число беременностей на 1 пациентку	1.58±2.1	1.54±2.2	1.61±1.9	2±1.65	1.95±2.1	1.76±1	p>0,05
Общее число искусственных прерываний беременности	119	64	86	23	34	14	p>0,05

	I группа (n=141)		II группа (n=119)		III группа (n=45)		p-уровень
Анамнез		Ia (n=58)		IIa (n=32)		IIIa (n=14)	χ^2-тест
Число искусственных прерываний беременности на 1 пациентку	0.85±0.34	0.53±1.07	0.72±1.45	0.67±0.15	0.76±0.98	0.4±1.07	p>0,05
Число неразвивающихся беременностей в анамнезе	37 (26%)	3 (5%)	16 (13%)	0	8 (18%)	0	p=0.034
Число самопроизвольных выкидышей в I триместре	21 (15%)	0	13 (11%)	0	3 (7%)	3 (20%)	p=0.297
Число преждевременных родов в сроке до 37 недель гестации в анамнезе	17 (12%)	4 (7%)	23 (19%)	8 (25%)	3 (7%)	0	p=0.074
Число своевременных самопроизвольных родов в анамнезе	54 (38 %)	33 (57%)	48 (40%)	21 (65%)	25 (56%)	8 (60%)	p=0.116
Число своевременных оперативных родов в анамнезе	34 (24%)	24 (41%)	19 (16%)	19 (59%)	12 (27%)	7 (50%)	p=0.178
Общее число попыток ЭКО	36 (25,5%)	6 (10%)	21 (18%)	4 (33%)	12 (27%)	3 (20%)	p=0.249
Общее число неэффективных попыток ЭКО	4 (2,8 %)	4 (7%)	5 (4%)	0	2 (4%)	0	p=0.449

Структура сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у пациенток, включенных в исследование, представлена на рисунке 3.4, у обследованных пациенток не было выявлено статистически значимых различий (p>0,05).

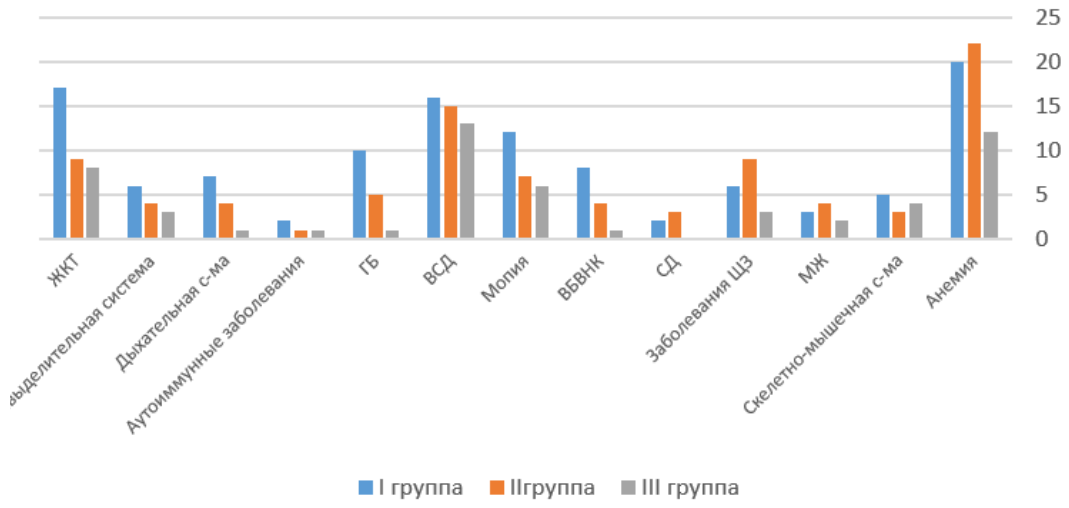


Рисунок 3.4 Сопутствующие экстрагенитальные заболевания

При анализе заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациенток исследуемых групп были выявлены хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, а также желчекаменная болезнь. Наибольшую долю составил хронический гастрит (50 % пациенток с заболеваниями ЖКТ имели хронический гастрит в анамнезе).

Структуру заболеваний мочевыделительной системы составили мочекаменная болезнь, хронический цистит, хронический пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит. Заболевания дыхательной системы были представлены бронхиальной астмой (БА), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим бронхитом, хроническим гайморитом и хроническим тонзиллитом.

У 10 пациенток группы I (7%), 5 пациенток группы II (4%) и 1 пациентки группы III (2 %) была выявлена гипертоническая болезнь. Чаще диагностировалась вегето-сосудистая дистония (16 (11%) – в группе I, 15 (13 %) – в группе II, 13 (29 %) – в группе III).

Аутоиммуные заболевания были представлены аутоиммуным тиреоидитом и системной красной волчанкой. Сахарный диабет в анамнезе

отметили только пациентки I и II исследуемых групп (2 (1 %) и 3 (2,5%), соответственно).

К заболеваниям скелетно-мышечной системы были отнесены дорсопатия, остеохондроз и грыжи грудного и поясничного отделов позвоночника.

Фиброзно-кистозная мастопатия и фиброаденомы молочной железы наблюдались у 3 женщин (2 %) первой группы, 4 женщин (3 %) второй группы и 2 женщин (4 %) третьей группы.

Наиболее часто пациентки отмечали миопию средней и высокой степени (12 (8%), 7 (6%), 6 (13%)), варикозную болезнь вен нижних конечностей (8 (6%), 4 (3%), 1 (2%)), заболевания щитовидной железы (6 (4%), 9 (8%), 3 (7%)) в I, II и III группах, соответственно.

В связи с наличием симптомной миомы матки, которая чаще всего проявлялась у пациенток обильными менструациями или аномальными маточными кровотечениями у 54 пациенток (18%) была выявлена анемия. В первой группе хроническую железодефицитную анемию выявили у 20 женщин (14%), во второй группе – у 22 (18,5%), в третьей группе – у 12 пациенток (27%), $p>0,05$.

Анализ сопутствующих и перенесенных гинекологических заболеваний в исследуемых группах приведен в таблице 3.6. Статистически значимых различий ни в частоте, ни в структуре гинекологических заболеваний выявлено не было.

Таблица 3.6

Структура гинекологических заболеваний

	I группа (n=141)		p-уровень	II группа (n=119)		p-уровень	III группа (n=45)		p-уровень	p-уровень, χ^2-тест
		Ia (n=58)			IIa (n=32)			IIIa (n=14)		
Аденомиоз	19 (13%)	10 (17%)	p=0.345	14 (12%)	8 (25%)	p=0.306	4 (9%)	3 (20%)	p=0.548	p=0.706

	I группа (n=141)		p-уровень	II группа (n=119)		p-уровень	III группа (n=45)		p-уровень	p-уровень, χ^2-тест
		Ia (n=58)			IIa (n=32)			IIIa (n=14)		
Наружный генитальный эндометриоз	14 (10 %)	10 (17%)	p=0.328	8 (7%)	5 (17%)	p=0.311	4 (9%)	0	p=0.447	p=0.651
Эндометриоидные кисты яичников	2 (1,5%)	0	p=0.558	1(0,8%)	0	p=0.731	0	0	p=1.000	p=0.689
Цистаденомы	3 (2%)	0	p=0.471	0	0	p=1.000	1 (2%)	0	p=0.713	p=0.274
Параовариальные кисты	5 (3,5%)	4 (7%)	p=0.283	4 (3%)	0	p=0.487	1 (2%)	0	p=0.713	p=0.909
Функциональные кисты яичников	4 (3%)	0	p=0.404	2 (1,7 %)	0	p=0.626	0	0	p=1.000	p=0.471
Полип эндометрия	17 (12%)	10 (17%)	p=0.532	11 (10 %)	8 (25%)	p=0.160	3 (7%)	0	p=0.515	p=0.531
Полип ЦК	15 (11%)	8 (13%)	p=0.787	10 (8%)	8 (25%)	p=0.121	4 (9%)	3 (20%)	p=0.548	p=0.820
Эрозия шейки матки	11 (8%)	8 (13%)	p=0.446	8 (7%)	3 (8%)	p=0.953	6 (13%)	3 (20%)	p=0.824	p=0.378
Гиперплазия эндометрия	25 (18%)	13 (23%)	p=0.400	16 (13%)	11 (33%)	p=0.135	8 (17%)	3 (20%)	p=0.947	p=0.609
Хр. Сальпингоофорит	4 (3%)	0	p=0.404	1 (1%)	0	p=0.731	0	0	p=1.000	p=0.291
ВЗОМТ	5 (3,5%)	0	p=0.349	2 (1,7 %)	3 (8%)	p=0.193	0	0	p=1.000	p=0.327
Пороки матки и влагалища	2 (1,4%)	0	p=0.558	0	0	p=1.000	0	0	p=1.000	p=0.311

Аденомиоз был выявлен у 19 пациенток (13%) с отягощенным семейным анамнезом по миоме матки, при этом в подгруппе с рецидивом миомы матки частота данного заболевания превысила показатель общей совокупности -10 (17%), во второй группе аденомиоз был выявлен у 14 женщин (12 %), в подгруппе с рецидивами – у 8 (25%), в третьей группе – у 4 (9%), в подгруппе IIIa – у 3 пациенток (20%).

Наибольшая частота сочетанной патологии наблюдалась при полипе эндометрия и цервикального канала (17 (12%) и 15 (11%) пациенток I группы, 11 (10%) и 10 (8%) – II группы, 3(7%) и 4 (9%) – III группы, соответственно),

p>0.05. В подгруппах Iа и IIа данные заболевания выявлялись чаще, однако статистически значимого отличия от общей выборки выявлено не было.

Сочетание гиперплазии эндометрия (ГЭ) и миомы матки наблюдалось в наибольшем количестве случаев. Таким образом, ГЭ была выявлена у 25 (18%) пациенток первой группы, 16 пациенток (13%) – второй группы и 8 (17%) пациенток – третьей группы (p=0.609). В подгруппах с рецидивами миомы матки распределение пациенток с ГЭ была следующей: Iа – 13 (23%), IIа – 11 (33%), IIIа – 3 (20%).

Статистический анализ полученных данных свидетельствует об отсутствии разнородности исследуемых групп по сопутствующим или перенесенным гинекологическим заболеваниям, а также об отсутствии связи данных заболеваний с отягощенностью семейного анамнеза и риском рецидививрования миомы матки.

При госпитализации пациентки предъявляли жалобы на обильные, болезненные и длительные менструации, боли внизу живота и при половом контакте, межменструальные кровянистые выделения, констипацию и учащенное мочеиспускание, бесплодие, а также увеличение объема живота. Чаще всего женщины отмечали обильные менструации: 69 (49%) пациенток I группы, 57 (48%) – II и 32 (71%) – III групп (p=0.041), а также болевой синдром (тянущие боли внизу живота): в I группе у 59 (42%) женщин, во II группе на данный симптом жаловались 42 (35%) пациентки, а в III группе – 27 (60%) женщин, p=0.017. Частой жалобой также оказались длительные менструации, которые отмечали 56 (40%) женщин I группы, 21 (36%) женщина из подгруппы Iа, 47 (40%) и 17 (53%) пациенток из II группы и IIа подгруппы, а также 23 (51%) и 6 (43%) женщин из III группы и IIIа подгруппы, p>0,05.

Статистически значимого отличия в показателях, описанных выше симптомов, в подгруппах и основных группах выявлено не было. Данные представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Жалобы, предъявляемые пациентками исследуемых групп, по поводу миомы матки

	I группа (n=141)			II группа (n=119)			III группа (n=45)			p-уровень χ^2-тест
Жалобы		Ia (n=58)	p-уровень		IIa (n=32)	p-уровень		IIIa (n=14)	p-уровень	
Обильные менструации	69 (49%)	19 (33%)	p=0.120	57 (48%)	24 (75%)	p=0.074	32 (71%)	11 (80%)	p=0.675	p=0.041
Болезненные менструации	32 (23%)	12 (20%)	p=0.748	18 (15%)	15 (25%)	p=0.375	9 (20%)	3 (20%)	p=1.000	p=0.304
Длительные менструации	56 (40%)	21 (36%)	p=0.064	47 (40%)	17 (53%)	p=0.17	23 (51%)	6 (43%)	p=0.6	p=0.35
Боли внизу живота	59 (42%)	25 (43%)	p=0.881	42 (35%)	16 (50%)	p=0.314	27 (60%)	8 (60%)	p=1	p=0.017
Боли при половом акте	12 (9%)	6 (10%)	p=0.794	6 (5%)	3 (8%)	p=0.629	5 (11%)	3 (20%)	p=0.562	p=0.354
Межменструальные кровянистые выделения	21 (15%)	8 (13%)	p=0.827	12 (10%)	5 (17%)	p=0.482	4 (9%)	0	p=0.488	p=0.383
Учащенное мочеиспускание	21 (15%)	8 (13%)	p=0.827	14 (12%)	5 (17%)	p=0.622	6 (13%)	3 (20%)	p=0.684	p=0.763
Констипация	8 (6%)	2 (3%)	p=0.60	6 (5%)	0	p=0.42	2 (4%)	0	p=0.63	p=0.942
Бесплодие	55 (39%)	34 (60%)	p=0.012	42 (35%)	10 (31%)	p=0.670	14 (31%)	4 (29%)	p=0.81	p=0.24
Увеличение объема живота	4 (3%)	0	p=0.404	3 (3%)	2 (7%)	p=0.339	1 (2%)	0	p=0.71	p=0.97

При анализе клинико-анамнестических данных и акушерского анамнеза бесплодие у женщин с миомой матки было выявлено у 111 (36%) женщин из 305, вошедших в данное исследование. Среди них первичное бесплодие было выявлено у 38 (27%) пациенток I группы, у 21 (36%) пациентки подгруппы Ia (p=0.194), 21 (18%) пациентки II группы и 5 (17%) пациенток подгруппы IIa (p=0.487), в группе III первичное бесплодие было выявлено у 8 (18%)

пациенток, а в подгруппе IIIа – у 4 (28,6%) пациенток (p=0.381). Статистически достоверного различия в группах сравнения выявлено не было (p=0.150). Однако в подгруппе Iа (у женщин с отягощенным семейным анамнезом по миоме матки и наличием рецидива данного заболевания) бесплодие, как первичное, так и вторичное, было выявлено у 34 (60%) пациенток, что достоверно отличает данную подгруппу от генеральной выборки, в которой бесплодие отмечали 55 (39%) пациенток, p=0.012.

При анализе количества узлов были выявлены статистически достоверные различия как между исследуемыми группами, так и при сравнении подгрупп с рецидивами с основными группами. Таким образом, было обнаружено, что множественная миома матки чаще выявляется у женщин с отягощенным анамнезом по данному заболеванию: в I группе у 105 (74,5%) женщин было обнаружено >2 миоматозных узлов, во II группе – у 68 (57%), в III группе – у 30 (67%), p=0.003. Сравнение подгрупп с рецидивами миомы матки с общими выборками позволило сделать вывод, что множественная миома матки может являться фактором риска рецидивирования, т.к. она чаще выявляется среди пациенток, имеющих рецидив миомы матки в анамнезе: в I и Iа – 105 (74,5%) и 54 (93%), соответственно, p=0.025, во II и II а – 68 (57%) и 29 (92%), соответственно, p=0.02, в III и IIIа – 24 (53%) и 14 (100%), соответственно, p= 0.045.

При сравнении исследуемых групп по размерам узлов статистически достоверных различий выявлено не было. Данные приведены в таблице 3.8.

Таблица 3.8

Количество и размеры миоматозных узлов

Характеристика узлов		I группа (n=141)			II группа (n=119)			III группа (n=45)			p-уровень χ^2-тест
			Ia n=58	p-уровень		IIa n=32	p-уровень		IIIa n=14	p-уровень	
Кол-во узлов	>2	105 (74,5%)	54 (93%)	p=0.025	68 (57%)	29 (92%)	p=0.020	24 (53%)	14 (100%)	p=0.045	p=0.004
	1	36 (25,5%)	4 (7%)		51 (43%)	3 (8%)		21 (47%)	0		
Размеры узлов		5.22±4.46	4.5±3.75	p=0.9018	6.03±4.87	4.37±2.77	p=0.7674	5.54±6.69	4.88±2.46	p=0.9266	p=0.96

Клинико-анамнестическое исследование, осмотр пациенток и оценка жалоб не выявили статистических различий в группах сравнения. Однако были обнаружены клинические и анамнестические факторы рисков развития и рецидивирования ЛМ. Таким образом, было выявлено, что множественные миомы матки характерны для женщин с отягощенным анамнезом. При сравнении основных групп исследования с подгруппами были выявлены статистически достоверные различия в семейном анамнезе по миоме матки, ИМТ пациенток, в количестве миоматозных узлов и риске развития бесплодия. Так, для пациенток с рецидивами миомы матки характерно наличие отягощенного семейного анамнеза по ЛМ, высокий ИМТ (>24.9 кг/м^2), чаще выявляется бесплодие (у пациенток с отягощенным анамнезом по миоме матки и рецидивом в анамнезе), а также наличие > 2 миоматозных узлов. Данные параметры могут представлять факторы высокого риска рецидивирования ЛМ у пациенток репродуктивного возраста.

3.2 Результаты хирургического лечения

3.2.1 Гинекологический статус

Всем пациенткам были проведены осмотр репродуктивных органов, осмотр при помощи зеркал (осмотр стенок влагалища не выявил патологии ни у одной пациентки) и двуручное влагалищно-абдоминальное исследование (определены положение и размеры матки в неделях, наличие деформации тела матки за счет миоматозных узлов, а также оценка состояния придатков). Статистически достоверных отличий в группах исследования выявлено не было. Данные оценки гинекологического статуса приведены в таблице 3.9

Таблица 3.9

Результаты гинекологического осмотра пациенток исследуемых групп

Группы	Положение матки		Размеры тела матки, нед.			Наличие деформации
	anterflexio	retroflexio	5-10 нед.	11-15 нед.	>15 нед.	
Группа I	102 (72%)	39 (28%)	113 (80%)	26 (18,6%)	2 (1,4 %)	108 (76,5%)
Ia	42 (73%)	16 (27%)	48 (83%)	8 (13%)	2 (4 %)	40 (70%)
Группа II	87 (73 %)	32 (27%)	86 (72%)	33 (28%)	0	94 (79%)
IIa	19 (58%)	13 (42%)	19 (58,4%)	11 (33,3%)	2 (8,3%)	24 (75%)
Группа III	34 (76%)	11 (24%)	36 (80%)	9 (20%)	0	36 (80%)
IIIa	8 (60%)	6 (40%)	14 (100%)	0	0	8 (60%)
p-уровень	p=0.271		p=0.238			p=0.846

Объемных образований в области придатков матки выявлено не было, в отдельных случаях пальпация придатков была затруднена.

3.2.2 Результаты лабораторных исследований

По данным цитологического исследования были получены типичные клетки цилиндрического и многослойного плоского эпителия, у всех пациенток выявлена I-II степень чистоты мазков при микроскопическом исследовании отделяемого из влагалища.

Результаты биохимического исследования крови и показатели гемостазиограммы всех пациенток находились в пределах нормативных показателей. По данным клинического анализа крови у многих пациенток была выявлена анемия: у 54 (38%) пациенток I группы и 24 (42%) подгруппы Iа, 38 (32%) и 11 (35%) – во II и IIа, в III группе анемия была выявлена у 17 (37%) пациенток, в подгруппе IIIа – у 6 (41%) женщин, ($p>0.05$). С целью нормализации уровня гемоглобина в предоперационном периоде всем пациенткам была назначена терапия препаратами железа.

3.2.3 Результаты инструментальных методов исследования

С целью определения количества миоматозных узлов, их размеров и локализации, а также выявления сопутствующих гинекологических заболеваний всем пациенткам было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза, при необходимости проводили магнитно-резонансную томографию.

При проведение ультразвукового исследования у 73 пациенток была выявлена сопутствующая патология, локализованная в малом тазу (рисунок 3.5).

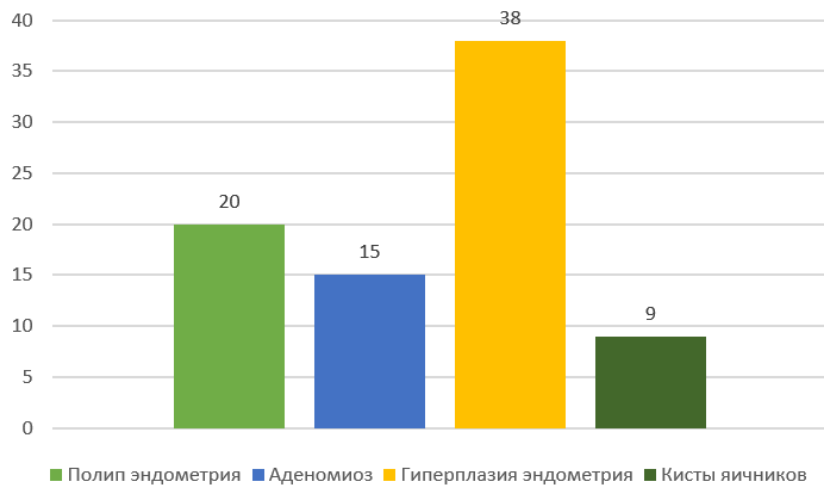


Рисунок 3.5 Структура сопутствующих гинекологических заболеваний (по данным УЗИ)

У 20 (7%) женщин по данным УЗИ были обнаружены полипы эндометрия, у 38 (12,5%) – гиперплазия эндометрия, аденомиоз – у 15 (5%), кисты яичников (функциональные, эндометриоидные, цистаденомы) – у 9 (3%) пациенток. При выявлении УЗИ-признаков патологии эндометрия всем пациенткам была проведена гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием с последующим патоморфологическим исследованием соскобов. У всех пациенток в результате гистологической верификации были поставлены диагнозы железисто-фиброзного полипа эндометрия и простой железистой гиперплазии эндометрия. Злокачественных заболеваний эндометрия не было обнаружено ни у одной женщины.

Распределение сопутствующих гинекологических заболеваний по группам исследования приведена в таблице 3.10. Статистически достоверного различия по группам выявлено не было.

Таблица 3.10

Распределение сопутствующих гинекологических заболеваний (по данным УЗИ) по исследуемым группам

	Группа I		Группа II		Группа III		Уровень значимости p
		Ia		IIa		IIIa	
Полип эндометрия	12 (8,5%)	4 (7%)	7 (6%)	5 (17%)	1 (2%)	0	p>0.05
Аденомиоз	8 (6%)	2 (3%)	5 (4%)	0	1 (2%)	0	p>0.05
Гиперплазия эндометрия	17 (12%)	8 (13%)	9 (7,5%)	5 (17%)	5 (11%)	3 (20%)	p>0.05
Кисты яичников	4 (3%)	0	2 (1,7%)	3 (8%)	2 (4%)	0	p>0.05

Ультразвуковое исследование позволило произвести оценку миоматозных узлов: определить их количество и размеры. Согласно данным УЗИ у 105 (74,5%) пациенток I группы (54 (93%) пациенток Ia подгруппы), 62 (52%) пациенток II группы (из них 29 (92%) женщин с рецидивами миомы матки), а также у 24 (53%) III группы и 11 (80%) женщин подгруппы IIIa была выявлена множественная миома матки. Наибольшее количество узлов наблюдалось в группе женщин с отягощенным анамнезом и наличием рецидивов, до 22 узлов у одной пациентки. Чаще же всего у пациенток обнаруживались от 2 до 5 миоматозных узлов.

Различия между группами по количеству миоматозных узлов оказались статистически достоверными ($p<0.01$), что подтверждает взаимосвязь отягощенного анамнеза и наличия рецидивов миомы матки в анамнезе с количеством узлов. Данные по количеству миоматознызх узлов и их распределение по группам представлено в таблице 3.11.

Таблица 3.11

Оценка количества миоматозных узлов

	Количество узлов			
	1	от 2 до 5	от 6 до 10	>10
Группа I	36 (25,5%)	76 (54%)	25 (18%)	4 (2,5%)
Ia	4 (7%)	29 (50%)	10 (33%)	6 (10%)
Группа II	51 (43%)	36 (30%)	31 (26%)	1 (1%)
IIa	3 (8%)	16 (50%)	13 (42%)	0 (0%)
Группа III	21 (47%)	20 (44%)	3 (7%)	1 (2%)
IIIa	0 (0%)	11 (80%)	3 (20%)	0 (0%)
p-уровень	p<0.01			

При анализе размеров миоматозных узлов оценивался наибольший диаметр в сантиметрах. Было обнаружено, что в группе I размеры узлов колебались от 0,3 см до 24,5 см, при этом средний размер составил 5.22±4.46 см, в подгруппе Ia максимальный размер миоматозного узла достигал 20 см, а средний размер составил 4.5±3.75 см, p=0.9018. Во II исследуемой группе размеры миоматозных узлов достигали от 0,5 см до 25 см, средний показатель составил 6.03±4.87 см, в группе IIa - от 1 см до 10 см, средний размер составлял 4.37±2.77 см, p=0.7674. В III исследуемой группе размеры миоматозных узлов колебались от 0,4 см до 50 см (данный случай был единственный, вес удаленного миоматозного узла достиг 3800 г, оперативное вмешательство производилось на беременной матке сроком 18 недель), средний размер миоматозных узлов данной группы составил 5.54±6.69 см, а в подгруппе IIIa – от 1,5 см до 7,3 см, средний показатель достиг 4.88±2.46 см, p=0.9266. Статистически достоверной разницы между основными группами исследования и подгруппами с рецидивами выявлено не было (p=0.96).

3.2.4 Результаты хирургического лечения

Все женщины, включенные в исследование, поступали в гинекологическое отделение ФГБУ НМИЦ Акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова в связи с наличием показаний для проведения хирургического лечения по поводу миомы матки. Оперативное вмешательство проводилось лапароскопическим или лапаротомным доступом. В случаях наличия субмукозных миоматозных узлов проводилась гистерорезектоскопия.

Выбор доступа для миомэктомии (лапароскопия или лапаротомия) определялся с учетом количества и размеров миоматозных узлов, их локализации, общего соматического состояния пациенток, а также наличия сопутствующих гинекологических заболеваний.

Объем оперативного вмешательства также зависел от характеристики миоматозных узлов. Кроме того, принималось во внимание желание пациентки о проведении органосохраняющей операции в связи с нереализованной репродуктивной функцией, несмотря на наличие показаний к гистерэктомии.

Всем пациенткам была выполнена предоперационная подготовка, одинаковая в группах сравнения, и включала в себя подготовку кишечника, назначение седативных средств накануне операции и премедикацию, состав которой определялся анестезиологом за 30 минут до оперативного вмешательства.

Оперативное вмешательство во всех группах сравнения, в большинстве случаев, проводилось в условиях общего обезболивания (эндотрахеальный наркоз). В некоторых случаях по показаниям, которые были связаны с наличием экстрагенитальной патологии, использовали регионарное обезболивание (эпидуральная анестезия).

Оперативное вмешательство по поводу миомы матки выполняли по стандартным методикам, которые описаны в главе №2. В большинстве случаев

предпочтение отдавалось миомэктомии лапароскопическим доступом. Таким образом, доля лапароскопии в группах I, II и III составила 87%, 86,5% и 84 %, соответственно, p>0,05. С использованием лапаротомии было проведено 7 % операций в I группе, 9 % - во II группе и 16 % в группе III, p>0,05. Гистерорезектоскопии были сделаны у 23 (16%) пациенток I группы, 12 (11%) пациенток II группы и 6 (13%) пациенток III группы (p=0.352). Доля оперативных вмешательств в объеме миомэктомии составила 91 %, 93% и 87 %, гистерэктомии – 9%, 7% и 17 % в группах I, II и III соответственно (p=0,405). Также не было выявлено статистически достоверного различия в доступе и объеме оперативных вмешательств при сравнении данных показателей в основных исследуемых группах и подгруппах с рецидивами миомы матки (таблица 3.12).

Таблица 3.12

Доступ и объем оперативных вмешательств в исследуемых группах

	Доступ			Уровень значимости p	Объем		Уровень значимости p
	Ls	Lt	HRs		миомэктомия	гистерэктомия	
Группа I (n=141)	123 (87%)	10 (7%)	23 (16 %)	p=0.247	128 (91%)	13 (9%)	p=0.895
Ia (n=58)	48 (83 %)	8 (13%)	4 (7%)		52 (90%)	6 (10%)	
Группа II (n=119)	103 (86,5%)	11 (9%)	12 (11%)	p=0.845	111 (93%)	8 (7%)	p=0.354
IIa (n=32)	29 (92%)	3 (8%)	5 (17%)		32 (100%)	0	
Группа III (n=45)	38 (84%)	7 (16%)	6 (13 %)	p=0.437	39 (87%)	6 (17%)	p=0.684
IIIa (n=14)	14 (100%)	0	0		11 (80%)	3 (20%)	
Уровень значимости p	p=0.352				p=0.405		

Был проведен анализ данных о продолжительности оперативных вмешательств, в ходе которого статистически значимых отличий в группах сравнения выявлено не было: среднее время операции в группе I составило 127.5±54 мин., в группе II – 114.0±35 мин., в группе III -124.5±58 мин., p>0,05.

Объем кровопотери зависел от количества и размеров миоматозных узлов, в среднем составил 348,6 ± 88,3 мл, в ряде случаев была использована реинфузия – 15 (5%) пациенткам.

Интраоперационно проводилась оценка размеров матки, количества и локализации миоматозных узлов, степени их дегенеративно-дистрофических изменений, состояния тканей матки.

У большинства пациенток при интраоперационной оценке размеров матки была выявлена величина, соответствующая 5-10 неделям (в среднем 7,06 ± 2,8 нед.) беременной матки: у 105 (74,5%) пациенток в группе I, у 48 (83%) - в подгруппе Iа, у 84 (70,6%) в группе II, у 13 (41,7%) в подгруппе IIа и у 35 (78%) и 14 (100%) женщин III и IIIа, соответственно (p>0.05). Статистически достоверного различия в группах сравнения выявлено не было, данные о размерах матки в исследуемых группах представлены на рисунке 3.6.

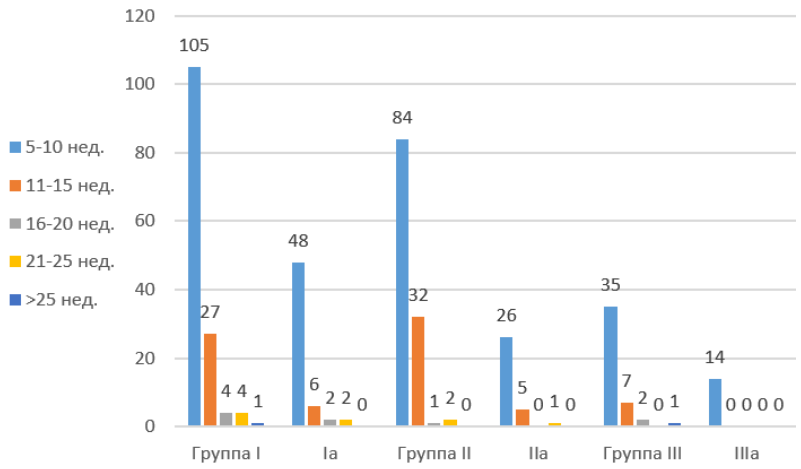


Рисунок 3.6 Размеры матки в группах сравнения

Интраоперационно в большинстве случаев была обнаружена множественная миома матки: у 112 (79%) у женщин с отягощенным анамнезом, у 56 (97%) женщин подгруппы с рецидивами (p=0,025), у 77 (65%) в группе без отягощенного анамнеза по миоме матки, у 29 (92%) в подгруппе IIа (p=0,059), у 24 (53%) и 14 (100%) женщин в III и IIIа группах

соответственно (p=0,045). В таблице 3.13 представлены данные о среднем количестве удаленных миоматозных узлов в группах сравнения.

Таблица 3.13

Среднее количество удаленных миоматозных узлов в группах сравнения

	Группа I			Группа II			Группа III			Уровень значимости p
Количество удаленных узлов		Ia			IIa			IIIa		
1 узел	29 (21%)	2 (3%)	p=0.025	42 (35,3%)	3 (8,3%)	p=0.059	21 (46,7%)	0	p=0.045	p=0.002
2-3 узла	58 (41%)	29 (50%)	p=0.373	49 (41,2%)	11 (33,3%)	p=0.598	16 (35,5%)	11 (80%)	p=0.055	p=0.779
4-5 узлов	26 (18%)	17 (30%)	p=0.155	17 (14,3%)	11 (33,3%)	p=0.078	4 (8,9%)	3(20%)	p=0.433	p=0.276
6-10 узлов	20 (14%)	6 (10%)	p=0.542	10 (8,4%)	4 (16,8%)	p=0.345	3 (6,7%)	0	p=0.552	p=0.205
10-20 узлов	7 (5,3%)	2 (3%)	p=0.286	0	0		1 (2,2%)	0	p=0.737	p=0.044
>20 узлов	1 (0,7%)	2 (3%)	p=0.225	1 (0,8%)	3 (8,3%)	p=0.044	0	0		p=0.833

Статистический анализ среднего количества удаленных миоматозных узлов вновь подтвердил, что исследуемые группы достоверно отличаются лишь по наличию одиночной или множественной миомы матки (2 и более узлов), p=0,002. Таким образом, множественная миома матки характерна для женщин с отягощенным семейным анамнезом. При сравнении основных групп исследования с подгруппами рецидивов миомы матки также была обнаружена связь количества узлов (1 или ≥2) с наличием рецидива в анамнезе, в частности в группах I и III, что подтверждает связь с отягощенностью семейного анамнеза по данному заболеванию.

Интраоперационно была проведена оценка характеристики удаленных миоматозных узлов: средние размеры узлов, их локализация, а также дегенеративные изменения. Статистически значимых отличий при сравнении характеристик миоматозных узлов выявлено не было (таблица 3.14).

Таблица 3.14

Характеристика удаленных миоматозных узлов

	Группа I			Группа II			Группа III			Уровень значимости p
		Ia			IIa			IIIa		
Средние размеры узлов, см	5.54±4.8	4.94±3.95	p=0.9232	6.1±4.9	4.78±3	p=0.8186	5.64±6.63	5.12±2.54	p=0.9419	p=0.9
Наличие конгломератов узлов	22 (16%)	10 (17%)	p=0.885	10 (8%)	3 (8%)	p=0.994	5 (11%)	3 (20%)	p=0.562	p=0.203
Локализация узлов										
Субмукозная локализация	23 (16%)	8 (13%)	p=0.685	18 (15%)	5 (17%)	p=0.888	8 (18%)	0	p=0.304	p=0.913
Центрипетальный рост	26 (18%)	10 (17%)	p=0.819	19 (16%)	0	p=0.135	3 (7%)	3 (20%)	p=0.298	p=0.168
Субсерозная локализация	81 (57%)	36 (63%)	p=0.553	67 (56%)	21 (67%)	p=0.490	24 (53%)	8 (60%)	p=0.777	p=0.889
Межмышечно-субсерозная локализация	109 (78%)	50 (87%)	p=0.254	87 (73%)	29 (92%)	p=0.159	33 (73%)	14 (100%)	p=0.186	p=0.707
Интралигаментарная локализация	21 (15%)	8 (13%)	p=0.827	28 (24%)	0	p=0.059	6 (13%)	0	p=0.385	p=0.133
Перешеечная локализация	18 (13%)	4 (7%)	p=0.346	14 (12%)	3 (8%)	p=0.722	3 (7%)	3 (20%)	p=0.298	p=0.532
Дегенеративные изменения в узлах										
Наличие отека узла	36 (26%)	10 (17%)	p=0.302	26 (22%)	8 (25%)	p=0.680	12 (27%)	3 (20%)	p=0.748	p=0.726
Наличие некроза узла	4 (3%)	2 (3%)	p=0.884	1 (0,8%)	0	p=0.750	1 (2%)	0	p=0.737	p=0.509
Узел без четких границ	16 (11%)	13 (23%)	p=0.081	9 (7,5%)	5 (17%)	p=0.279	9 (20%)	0	p=0.270	p=0.078
Кальцификаты в узлах	42 (30%)	23 (40%)	p=0.275	31 (26%)	11 (33%)	p=0.587	18 (40%)	8 (60%)	p=0.391	p=0.220

В результате интраоперационной оценки миоматозных узлов были определены средние показатели размеров узлов: 5.54±4.8 см – в группе I, 6.1±4.9 см - в группе II, 5.64±6.63 см – в группе III (p=0.9), а также количество представленных конгломератов: 22 (16%) – группа I, 10 (8%) – группа II, 5 (11%) – группа III (p=0.203). Статистически достоверного различия между сравниваемыми группами выявлено не было, как и при сравнении локализации узлов и дегенеративных изменений в них.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений всем женщинам в послеоперационном периоде проводилась компрессия вен нижних конечностей с использованием эластичных бинтов и чулок. Всем пациенткам с наличием высокого риска развития тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде назначали прямые антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) под контролем клинико-лабораторных показателей.

Всем пациенткам была проведена антибиотикопрофилактика интраоперационно, а также до 3-5-х послеоперационных суток. Дополнительный прием антибактериальных препаратов в послеоперационном периоде решался индивидуально и зависел от продолжительности оперативного вмешательства, наличия и характера сопутствующих операций, наличия у пациентки фебрильной температуры в более поздние сроки, развития инфекционно-воспалительных осложнений, изменений в клиническом анализе крови, указывающих на воспалительную реакцию. Более 7 суток антибактериальную терапию получали 12 (8,5%) женщин в группе с отягощенным семейным анамнезом по миоме матки, 9 (7,5%) в группе II и 3 (6,7%) в группе III, $p>0,05$.

Оценка показателей биохимического исследования крови и общего анализа мочи не выявила значительных отклонений в средних величинах и статистически достоверных различий в группах исследования.

Показатели общего анализа крови в послеоперационном периоде: число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ, не отличались в группах сравнения и достигали референсных значений к 3 - м суткам послеоперационного периода.

При анализе показателей уровня гемоглобина выявлено достижение референсных значений к 5 суткам послеоперационного периода у пациенток с анемией в анамнезе (по сравнению с уровнем до операции) во всех исследуемых группах.

Все пациентки в период реабилитации получали курс физиотерапии, при необходимости – консультацию смежных специалистов, выписка из стационара проводилась на 5-7 сутки послеоперационного периода. Пациенткам, заинтересованным в реализации репродуктивного потенциала, было рекомендовано планирование беременности не ранее чем через 6 месяцев после хирургического лечения, в случае миомэктомии со вскрытием полости матки – через 9-12 месяцев.

Ближайшие и отдаленные результаты после проведенного лечения оценивались через 1 месяц после оперативного вмешательства, через 6 и 12 месяцев. Особое внимание уделяли качеству жизни женщин, жалобам, наличию рецидивов и восстановлению репродуктивной функции.

На протяжении 1-3 лет (в связи с проведением исследования в течение 3 лет) под наблюдением находились пациентки, обратившиеся за хирургическим лечением миомы матки как единственной причины бесплодия при отсутствии других факторов.

Через 1 месяц после хирургического лечения большинство пациенток отмечали улучшение общего самочувствия и отсутствие симптомов, которые отмечались у них до операции. Однако 10 (7%) пациенток I группы, 3 (5%) подгруппы Iа, 7 (6%) группы II, 3 (9%) подгруппы IIа, 5 (11%) группы III и 2 (14%) подгруппы IIIа отмечали сохранение болевого синдрома (p=0,5). Повышенную усталость и утомляемость отмечали 4 (3%) женщин группы I, 1 (2%) – подгруппы Iа, 5 (4%) – группы II, 3 (7%) – группы III и 1 (7%) женщина подгруппы IIIа (p=0.507).

Через 6 месяцев после оперативного вмешательства 2 (1,4%) пациентки из группы I, 4 (3%) пациентки из группы II, 1 из которых входила в подгруппу с рецидивами, и 2 (4%) пациентки из группы III отмечали сохранение болевого синдрома (p=0.441).

Через 12 месяцев после проведенного хирургического лечения болевой синдром стали отмечать пациентки из подгрупп с рецидивами: 7 (12%), 4

(12,5%) и 2 (14%) в подгруппах Iа, IIа и IIIа, соответственно, p=0.975. Однако статистически достоверного различия в группах сравнения выявлено не было.

Оценка менструальной функции также проводилась через 1, 6 и 12 месяцев после проведенного хирургического лечения. Через 1 месяц после лечения менструальная функция восстановилась у 32 (23%), 37 (31%) и 12 (27%) пациенток из групп I, II и III, соответственно (p=0,3). Через 6 месяцев менструальная функция восстановилась у большинства пациенток: 123 (87%), 98 (82%) и 37 (82%) в группах I, II и III, соответственно (p=0.495). 12 (8,5%) пациенток первой группы, 13 (11%) пациенток второй группы и 6 (13%) пациенток третьей группы отмечали укорочение менструации после хирургического лечения (продолжительность менструации сократилась с 4-5 дней до 3 дней), p=0.609.

УЗИ позволило провести динамическое наблюдение и выявить сроки возникновения рецидива миомы матки (таблица 3.15). Рецидивы выявлены у 67 (22%) пациенток, следует отметить, что ряд больных обращались за повторным оперативным вмешательством по поводу миомы матки (имели в анамнезе хирургическое лечение по поводу ЛМ) в отделение оперативной гинекологии Центра – 37 (12%).

Таблица 3.15

Сроки возникновения рецидивов у пациенток исследуемых групп

	По данным УЗИ			Повторное оперативное вмешательство
	через 1 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.	
Подгруппа Iа	6 (10%)	19(33%)	26 (45%)	17 (29%)
Подгруппа IIа	4 (13%)	3 (9%)	19 (59%)	3 (9%)
Подгруппа IIIа	1 (7%)	2 (14%)	10 (71%)	1 (7%)
	p=0.935	p=0.014	p=0.187	p=0.030

У женщин с отягощенным семейным анамнезом по миоме матки (подгруппа Iа) рецидив ЛМ по данным УЗИ возникает достоверно чаще, в первые 6 месяцев, после ранее проведенного хирургического лечения по сравнению с подгруппами IIа и IIIа (p=0,014). При этом доля повторных оперативных вмешательств среди женщин данной подгруппы также достоверно выше 17 (29%) против 3 (9%) и 1 (7%) в исследуемых подгруппах (p=0,030), что может свидетельствовать о высоком риске раннего рецидивирования и необходимости повторного хирургического лечения миомы матки у женщин с наследственной отягощенностью по данному заболеванию.

В течение 1-3 лет после проведенного хирургического лечения женщины с бесплодием находились под наблюдением для оценки сроков и методов реализации репродуктивной функции (таблица 3.16). Из 111 пациенток с бесплодием беременность наступила у 57 (52%) женщин, при этом у 17 (15 %) пациенток помимо миомы матки были выявлены мужской, трубно-перитонеальный и другие факторы бесплодия. Беременность в среднем наступала через 12-13 месяцев (контрацепция продолжалась в среднем в течение 9 месяцев).

Таблица 3.16

Способы реализации репродуктивной функции у женщин с бесплодием в исследуемых группах

	Самопроизвольно наступившая беременность	Беременность, наступившая в результате применения методов ВРТ	Отсутствие беременности		Наличие мужского фактора бесплодия
			Самопроизвольная бер-ть	С использованием методов ВРТ	
I группа, n=55	12 (22%)	3 (5%)	7 (13%)	4 (7%)	2 (4%)
Iа подгруппа, n=38	7 (18%)	2 (5%)	7 (18%)	4 (11%)	1(3%)

	Самопроизвольно наступившая беременность	Беременность, наступившая в результате применения методов ВРТ	Отсутствие беременности		Наличие мужского фактора бесплодия
			Самопроизвольная бер-ть	С использованием методов ВРТ	
II группа, n=42	24 (57%)	8 (19%)	9 (21%)	3 (7%)	1 (2%)
IIа подгруппа, n=10	4 (40%)	0	7 (70%)	0	1 (10%)
III группа, n=14	9 (62%)	2 (14%)	2 (14%)	0	1 (7%)
IIIа подгруппа, n=4	3 (75%)	0	1 (25%)	0	0

Анализ способов реализации репродуктивной функции позволил выявить большую частоту спонтанных беременностей по сравнению с наступившими в результате применения методов ВРТ: 14 (25%) и 3 (5%) в группе I (p=0.004), 7 (18%) и 2 (5 %) в подгруппе Iа (p=0,076), 24 (57%) и 3 (7%) в группе II (p=0.123), 4 (40%) против 0 в подгруппе IIа, 11 (78,6%) и 2 (14%) в группе III (p<0,001), в подгруппе IIIа – 3 (75%) против 0 (p=0.029). Данные результаты свидетельствуют о высокой вероятности наступления самопроизвольной беременности после реконструктивно-пластических операций по поводу миомы матки у женщин с бесплодием.

При сравнении групп пациенток в зависимости от отягощенности анамнеза по ЛМ было выявлено, что вероятность наступления беременности, как самопроизвольной, так и в результате применения методов ВРТ, выше у женщин, не имеющих наследственной отягощенности: 12 (22%) и 24 (57%) в I и II группах, соответственно (p<0,001) - в случае наступления беременности естественным путем, 3 (5%) и 8 (19%) – частота наступления беременности в результате применения методов ВРТ в I и II группах, соответственно, p=0.037.

3.2.5 Результаты молекулярно-генетических исследований

Молекулярно-генетическое исследование миоматозных узлов и образцов крови пациенток из групп сравнения происходило в 3 этапа. На первом этапе были изучены соматические мутации в экзоне 2 гена MED 12 и определена взаимосвязь этих мутаций с отягощенностью семейного анамнеза пациенток по миоме матки.

На втором этапе исследования в результате полногеномного генотипирования были отобраны кандинантные однонуклеотидные полиморфизмы и на 3 этапе на большой выборке проведена оценка встречаемости вариантов их аллелей в группах сравнения.

3.2.5.1 Изучение соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12

Учитывая данные источников литературы о роли соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12 в патогенезе миомы матки, образцы миоматозных узлов от 126 женщин, разделенных на 3 группы в зависимости от отягощенности анамнеза по ЛМ и соответствующие подгруппы с рецидивами ЛМ, были исследованы на наличие данных мутаций. Распределение пациенток по группам было следующее:

- I группа – 57 пациенток с отягощенным анамнезом, у которых миома была диагностирована у ближайших родственниц по материнской линии (мама, бабушка, сестра, тетя);
- Подгруппа Ia – 21 пациентка с рецидивом миомы матки;
- II группа – 45 пациенток без отягощенного анамнеза по миоме матки;
- Подгруппа IIa- 16 пациенток с рецидивом миомы матки;
- III группа – 24 пациентки без информации об анамнезе по миоме матки;

- Подгруппа IIIа – 12 пациенток с миомой матки.

С целью подтверждения соматической природы этих генетических нарушений был проведен поиск мутаций в гене MED 12 в образцах крови пациенток из групп сравнения. Во всех случаях в образцах крови отсутствовали нарушения в изучаемом гене, что подтверждает соматическую природу мутаций гена MED12, обнаруживаемых в миоматозных узлах.

Количество собранных миоматозных узлов было следующее: 151 узел был получен от женщин I группы, из них 63 узла принадлежали женщинам с рецидивом миомы матки в анамнезе; 115 узлов – от пациенток II группы, в подгруппе с рецидивами количество образцов ЛМ составило 30; в III группе – 56 узлов, из них 34 узла принадлежали пациенткам подгруппы IIIа. Распределение количества узлов по группам представлено на рисунке 3.7.

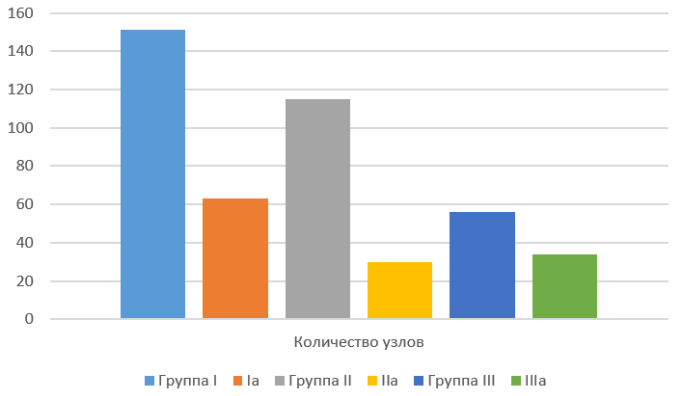


Рисунок 3.7 Распределение количества собранных образцов миоматозных узлов по группам сравнения.

Среднее число узлов на 1 пациентку в группах сравнения была следующей: 2.56±1.16 – в I группе, 3.15±1.1 – в подгруппе Iа, 2.56±1.18 – во II группе, 2±0.65 – в подгруппе IIа, 2.33±1.1 – в III группе и 2.83±0.71 – в подгруппе IIIа (p=0.9).

Анализ полученных последовательностей показал, что различные варианты соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12 встречались в разном количестве не только в исследуемых группах, но и в подгруппах с рецидивами миомы матки в анамнезе (таблица 3.17).

Таблица 3.17

Статус гена MED12 в группах сравнения

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">I группа</td><td></td><td colspan="2">II группа</td><td></td><td colspan="2">III группа</td><td></td><td rowspan="2">Уровень значимости p</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Ia</td><td>p</td><td></td><td>IIa</td><td>p</td><td></td><td>IIIa</td><td>p</td></tr>
<tr><td>Число пациентов</td><td>57</td><td>21</td><td rowspan="2">p=0.4</td><td>45</td><td>16</td><td rowspan="2">p=0.284</td><td>24</td><td>12</td><td rowspan="2">p=0.807</td><td rowspan="2">p=0.014 (I и II)
p=0.1 (II и III),
p=0.7 (I и III)</td></tr>
<tr><td>Число MED12+ пациентов</td><td>38 (67%)</td><td>16 (76%)</td><td>19 (42%)</td><td>9 (56%)</td><td>15 (62%)</td><td>8 (67%)</td></tr>
<tr><td>Число миоматозных узлов</td><td>151</td><td>63</td><td rowspan="2">p=0.021</td><td>115</td><td>30</td><td rowspan="2">p=0.2</td><td>56</td><td>34</td><td rowspan="2">p=0.907</td><td rowspan="2">p<0,001 (I и II),
p=0.3 (II и III),
p=0.03 (I и III)</td></tr>
<tr><td>Число MED12+ узлов</td><td>90 (60%)</td><td>48 (76%)</td><td>39 (34%)</td><td>14 (47%)</td><td>24 (43%)</td><td>15 (44%)</td></tr>
</table>

Наличие мутаций в экзоне 2 гена MED 12 в литературных источниках обозначается как положительный статус гена MED 12 (MED12+). В данном исследовании статус женщин с наличием соматических мутаций в гене MED12 и статус миоматозных узлов с данными мутациями обозначались как MED12+.

При сравнении групп по наличию мутаций в экзоне 2 гена MED 12 было обнаружено, что данные мутации чаще выявляются среди женщин с отягощенным семейным анамнезом по миоме матки (38 (67%)), чем в группе женщин без отягощенного анамнеза (19 (42%)), p=0,014. При этом в группе III, в которую были включены женщины, не имеющие точной информации по поводу семейного анамнеза, число MED12 + женщин составила 15 (62%), что подтверждает высокую распространенность данных мутаций в общей популяции, независимо от отягощенности анамнеза (p=0,1). В подгруппах с рецидивами достоверного различия выявлено не было.

В случае сравнения статуса миоматозных узлов была также обнаружена статистически достоверная разница между группами в зависимости от отягощенности анамнеза. Таким образом, доля узлов с соматическими

мутациями в гене MED12 по группам распределилась следующим образом: в группе I в 90 (60%) миоматозных узлах были онаружены мутации, в подгруппе Ia – 48 (76%) миоматозных узлов имели статус MED12+, p=0,021; в группе II – 39 (34%), в подгруппе IIa- 14 (47 %), p=0,2; в группе III – 24 (43%) миоматозных узла Med12+, в подгруппе IIIa – 15 (44%), p = 0,907. Статистически достоверной оказалось как отличие частоты встречаемости MED12+ миоматозных узлов в подгруппе Ia от I группы (p=0,021), так и различие между группами I и II – p<0.001 и I и III – p=0.03. Вновь соматические мутации в экзоне 2 гена MED12 чаще обнаруживались в миоматозных узлах женщин с отягощенным анамнезом.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12 в качестве маркеров развития «семейных форм» миомы матки и риска рецидивирования данного заболевания.

Среди пациенток сравниваемых групп у 73 была выявлена множественная миома матки, у 53 – одиночная. При анализе соматических мутаций в миоматозных узлах в зависимости от количества образований была выявлена статистически достоверная разница. Так, среди женщин с множественной миомой матки доля пациенток с мутациями в исследуемом гене составила 60 (82%), в то время как у женщин с одиночной ЛМ мутации были выявлены у 14 (26%) пациенток (p<0,001), что также может свидетельствовать о роли данных мутаций в патогенезе множественной миомы матки. При этом у 38 пациенток (63%) в различных узлах были выявлены разные мутации, что в очередной раз подтверждает моноклональную природу миомы матки.

Анализ обнаруженных соматических мутаций выявил три разновидности нарушений в экзоне 2 гена MED 12: однонуклеотидные замены, делеции и у 3 пациенток были описаны вставки, которые ранее в литературных источниках не встречались и не были зарегистрированы в

международных базах данных. Все обнаруженные мутации располагались в кодонах 43 и 44 экзона 2 гена MED12.

Однонуклеотидные замены являются соматическими мутациями, представляющими собой замену одной нуклеиновой кислоты, свойственной данному гену в данном положении, на другую. Считывание данных замен производилось с помощью программного обеспечения BioEdit. На рисунке 3.8 представлены примеры фрагментов последовательностей нуклеиновых кислот в экзоне 2 гена MED 12.

```
..|....|....|....|....|....|
 120       130       140
NNNGTGNGGNGGNGNGGGGGGGGGGGGG
GATGAACTGACGGCCTTGAATGTAAAAC
GATGAACTGACGGCCTTGAATGTAAAAC
GATGAACt/gGACGGCCTTGAATGTAAA
GATGAACTGACGGCCTTGAATGTAAAAC
GATGAACTGACGGCCTTGAATGTAAAAC
GATGAACTGACGGCCTTGAATGTAAAAC
GATGAACTGACGGCCTTGAATGTAAAAC
GATGAACTGACGGCCTTGAATGTAAAAC
GATGAACTGACGGCCTTGAATGTAAAAC
GATGAACTGACGGCCTTGAATGTAAAAC
GATGAACTGACGGCCTTGAATGTAAAAC
GATGAACTGACGGCCTTGAATGTAAAAC
```

а) Замена тимина (T) на гуанин (G) в положении 128 (128 T/G)

```
..|....|....|....|....|....
 120       130       140
atgtaaaacaaggtttcaataaccagcc
ATGTAAAACAAGg/aTTTCAATAACCAG
ATGTAAAACAAGG/aTTTCAATAACCAG
ATGTAAAACAAGg/aTTTCAATAACCAG
ATGTAAAACAAGg/aTTTCAATAACCAG
ATGTAAAACAAGg/aTTTCAATAACCAG
ATGTAAAACAAGGTTTCAATAACCAGCC
ATGTAAAACAAGGTTTCAATAACCAGCC
ATGTAAAACAAGGTTTCAATAACCAGCC
ATGTAAAACAAG/aTTTCAATAACCAGC
ATGTAAAACAAGNTTTCAATAACCAGCC
ATGTAAAACAAGGTTTCAATAACCAGCC
ATGTAAAACAAGGTTTCAATAACCAGCC
```

б) Замена гуанина (G) на аденин (A) в положении 130 (130 G/A)

Рисунок 3.8 Примеры однонуклеотидных замен в экзоне 2 гена MED 12

При анализе однонуклеотидных замен были обнаружены различные мутации в 5 позициях (таблица 3.18). Было проведено сравнение числа пациенток с указанными однонуклеотидными заменами, а также сравнение количества миоматозных узлов в исследуемых группах.

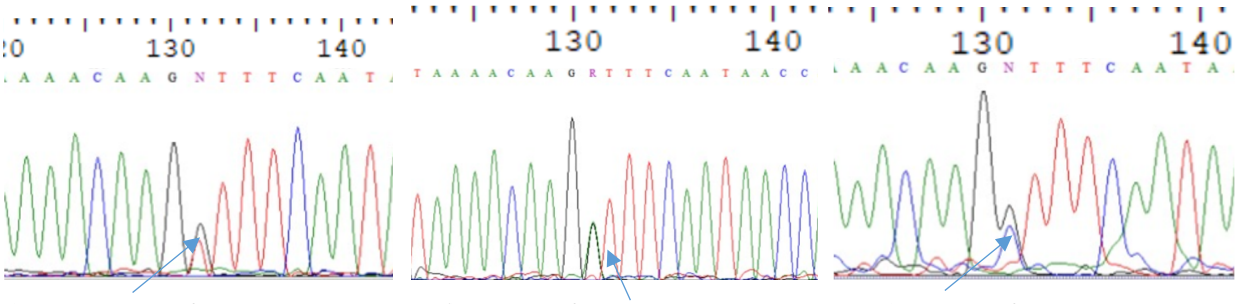
Таблица 3.18

Распределение однонуклеотидных замен по группам у пациенток и в миоматозных узлах.

Тип мутации		Число пациентов			Уровень значимости p	Число узлов			Уровень значимости p
		I группа	II группа	III группа		I группа	II группа	III группа	
128	T/G	1 (1,8 %)	1 (2,2%)	0	p=0.774	1 (0,7%)	1 (0,8%)	0	p=0.791
130	G/A	3 (5%)	4 (9%)	3 (12,5%)	p=0.523	3 (2%)	8 (7 %)	5 (9,9%)	p=0.059
	G/C	3 (5%)	0	0	p=0.156	3 (2%)	0	0	p=0.181
	G/T	3 (5%)	1 (2,2%)	0	p=0.422	4 (2,6%)	1 (0,8%)	0	p=0.298
131	G/A	24 (42%)	9 (20%)	7 (15,6%)	p=0.032	36 (24%)	14 (12%)	9 (16%)	p=0.046
	G/C	4 (7%)	1 (2,2%)	1 (4%)	p=0.523	5 (3,3%)	1 (0,8%)	1 (1,8%)	p=0.391
	G/T	5 (9%)	3 (7%)	2 (8%)	p=0.924	4 (2,6%)	3 (2,6%)	2 (3,6%)	p=0.928
132	T/C	1 (1,8%)	0	1 (4%)	p=0.416	1 (0,7%)	0	1 (1,8%)	p=0.377
107	T/G	4 (7%)	2 (4,4%)	0	p=0.397	7 (4,6%)	3 (2,6%)	0	p=0.217

Характерными для гена MED 12 оказались замены в положениях 128 (замена тимина на гуанин – T/G), в положении 130 (замены гуанина на аденин-G/A, гуанина на цитозин – G/C, гуанина на тимин – G/T), в положении 131 (замены гуанина на аденин-G/A, гуанина на цитозин – G/C, гуанина на тимин – G/T), в положении 132 (замена тимина на цитозин – T/C) и в положении 107 (замена тимина на гуанин – T/G). Замены в 132 и 107 положениях ранее в источниках литературы и международных базах не были детектированы, в связи с чем было предположено, что они являются специфичными для российской популяции. Наиболее часто выявлялись замены в 131 положении,

а именно G/A, что по данным литературных источников является наиболее часто встречающейся мутацией, характерной для экзона 2 гена MED 12 в миоматозных узлах (рисунок 3.9) [158], [57], [159].



а) 131 G/T б) 131 G/A в) 131 G/C

Рисунок 3.9 Однонуклеотидные замены в позиции 131 в экзоне 2 гена MED 12 на сиквенсных хроматограммах

На рисунках изображены однонуклеотидные замены в позиции 131:
а) замена гуанина на тимин, б) замена гуанина на аденин, в) замена гуанина на цитозин.

Статистически достоверное отличие в группах сравнения было выявлено в отношении однонуклеотидной замены в положении 131 гунанина на аденин (131G/A), В I группе количество пациенток с данной мутацией составило 24 (42%), во II – 9 (20%), в III – 7 (15,6%), p=0,032. При сравнении количества узлов с мутацией 131 G/A было обнаружено следующее распределение по группам: I группа – 36 (24%), II – 14 (12%), III – 9 (16%), p=0,046. Данный результат свидетельствует о возможности использования однонуклеотиднеой замены 131 G/A в экзоне 2 гена MED12 в качестве маркера развития «семейной формы» миомы матки.

При сравнении подгрупп с рецидивами и основных групп исследования статистически достоверного различия выявлено не было. Таким образом, распределение мутации 131 G/A в подгруппах было следующим: Ia – 11 (52%), p=0.3, IIa – 5 (31%), p=0.880, IIIa – 3 (25%), p=0.409.

В миоматозных узлах женщин сравниваемых групп были также выявлены делеции, представляющие собой потерю участка хромосомы, располагающуюся в кодонах 43 и 44 экзона 2 гена MED12. У 12 (21%) женщин

группы I, 7 (15,5%) – группы II и 3 (12,5%) – группы III были обнаружены делеции различной протяженности (до 163 нуклеотидных пар), p=0.597.
Был произведен сравнительный анализ обнаруженных однонуклеотидных замен и делеций. Достоверно чаще у пациенток обнаруживаются замены в экзоне 2 гена MED12, что соответствует данным источников литературы (таблица 3.19).

Таблица 3.19

Сравнительный анализ однонуклеотидных замен и делеций в исследуемых группах.

	I группа		II группа		III группа		Уровень значимости p, критерий Фишера
Тип мутации		Ia		IIa		IIIa	
Делеции	12 (21%)	6 (28%)	7 (15,5%)	0	3 (12,5%)	0	p<0.05
Однонуклеотидные замены	48 (84%)	16 (76%)	21 (47%)	9 (56%)	14 (58%)	8 (67%)	

Во всех группах сравнения значительно чаще обнаруживались однонуклеотидные замены, нежели делеции, хотя расположение выявленных мутаций в участке гена и совпадало: 48 (84%), 21 (47%) и 14 (58%) однонуклеотидных замен в I, II и III группах, соответственно, против 12 (21%), 7 (15,5%) и 3 (12,5%) выявленных делеций в группах сравнения, p<0,05.

Результаты первого этапа исследования свидетельствуют о связи соматических мутаций гена MED12 с отягощенностью анамнеза по миоме матки и наличием рецидивов у пациенток этой группы. Однако соматическая природа данных генетических нарушений не позволяет использовать их в качестве маркеров «семейных форм» ЛМ. В связи с чем было проведено полногеномное генотипирование с целью определения влияния

наследственности на возникновение соматических мутаций в миоматозных узлах.

3.2.5.2 Полногеномное генотипирование по однонуклеотидным полиморфизмам

С помощью микроматричного анализа на чипах SNP 6.0 было произведено генотипирование по 906600 однонуклеотидным полиморфизмам (SNP) 20 пациенток с отягощенным семейным анамнезом и наличием соматических мутаций в гене MED12 и 14 пациенток группы сравнения, не имеющих миомы матки в анамнезе и отягощенного анамнеза по данному заболеванию. В результате данного этапа исследования было выделено 6 полиморфизмов rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069, локализованных в генах ESR1, FBN2, CELF4, KCNMB2, частоты которых статистически отличались у женщин с отягощенным анамнезом по миоме матки по сравнению с группой сравнения (таблица 3.20)

Таблица 3.20

Сравнение частот вариантов аллелей 6 полиморфизмов (rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069) в исследуемых группах

	Группа контроля, n=14					Группа с отягощенным анамнезом, n =20					Уровень значимости p
	A - 1	B - 1	AA - 1	AB - 1	BB - 1	A - 2	B - 2	AA - 2	AB - 2	BB - 2	
rs12637801	12	16	5	2	7	36	4	17	2	1	p=0.006
rs17677069	9	19	2	5	7	0	40	0	0	20	p=0.002
rs11742635	19	9	7	5	2	40	0	20	0	0	p=0.002

	Группа контроля, n=14					Группа с отягощенным анамнезом, n =20					Уровень значимости p
	A - 1	B - 1	AA - 1	AB - 1	BB - 1	A - 2	B - 2	AA - 2	AB - 2	BB - 2	
rs2861221	10	18	2	6	6	1	39	0	1	19	p=0.003
rs12457644	10	18	2	6	6	1	39	0	1	19	p=0.003
rs3020434	10	18	1	8	5	1	39	0	1	19	p<0,001

В случае rs12637801 в группе женщин с отягощенным анамнезом значительно чаще наблюдалось носительство варианта AA – 17 против 5 в группе контроля (p=0,006). При анализе rs17677069 было обнаружено, что для исследуемой группы характерно носительство только варианта BB (20 пациенток), тогда как в группе сравнения распределение по аллелям было следующее: AA-2, AB-5, BB-7 (p=0,002). Оценка вариантов аллелей полиморфизма rs11742635 выявила носительство аллеля AA в исследуемой группе (20 пациенток), а в группе сравнения вариант AA обнаружили у 7 женщин, AB – у 5 и BB – у 2 (p=0,002). Для rs2861221 было обнаружено следующее распределение вариантов аллелей в группе женщин с отягощенным анамнезом: AB аллель обнаружен у 1 пациентки, вариант BB – у 19; в группе контроля: AA – у 2 пациенток, AB – у 6, BB – у 6 (p=0,003).

Обнаруженные различия в частотах вариантов аллелей в исследуемых группах позволили выбрать из 906600 однонуклеотидных полиморфизмов 6 (rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069). Выбранные полиморфизмы, ассоциированные с повышенным риском развития миомы матки, были изучены на большей выборке пациенток с целью выявления корреляции между ними и отягощенностью анамнеза женщин по миоме матки.

3.2.5.3. Исследование полиморфизмов rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069

Статистически достоверное отличие в частоте вариантов аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069 позволило выбрать их в качестве «кандидатных» для исследования их ассоциации с отягощенностью семейного анамнеза по миоме матки. Генотипирование по выбранным полиморфизмам было выполнено по образцам крови 255 пациенток, разделенных на 4 группы:

Группа сравнения – 40 пациенток, не имеющие в анамнезе миому матки;

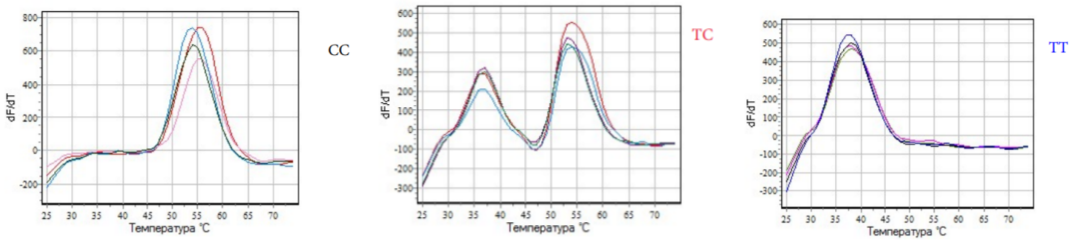
- I группа – 98 пациенток с отягощенным анамнезом, у которых миома была диагностирована у ближайших родственниц по материнской линии (мама, бабушка, сестра, тетя);
- Подгруппа Ia – 20 пациенток с рецидивом миомы матки;
- II группа – 87 пациенток без отягощенного анамнеза по миоме матки;
- Подгруппа IIa – 9 пациенток с рецидивами миомы матки;
- III группа – 30 пациенток, не имеющих информации об анамнезе по миоме матки;
- Подгруппа IIIa – 4 пациентки с рецидивами миомы матки.

Сведения об отягощенности анамнеза получены в ходе клинико-анамнестического исследования женщин.

Для каждого полиморфизма были определены частоты по аллелям в каждой исследуемой группе, а также было проведено сравнение исследуемых групп со всей популяцией и со всеми женщинами, имеющими миому матки.

Полиморфизм rs3020434, расположенный в гене ESR1, кодирующем эстрогеновый рецептор 1 типа, имеет 3 варианта аллелей (CC, CT, TT). Гомозиготная аллель CC является частым вариантом, о чем свидетельствует частота его обнаружения в общей популяции (58%), а TT – «минорный»

вариант, редкий вариант аллеля для исследуемого полиморфизма, в связи с чем его доля в общей популяции составила 22 % (рисунок 3.9).



а) Вариант СС б) Вариант ТС в) Вариант ТТ

Рисунок 3.9 Изображения вариантов аллелей полиморфизма rs3020434, полученных в результате проведения ПЦР в режиме реального времени.

При сравнении данных вариантов была выявлена статистически достоверная разница в распределении вариантов аллелей в исследуемых группах (таблица 3.21). Таким образом, вариант СС был ообнаружен у 63 (64,3%) женщин I группы, 18 (45%) женщин группы сравнения (p=0,037), в общей группе пациенток с ЛМ доля СС составила 130 (60%), p=0.012, а вариант СТ - у 13 (13,2%) в группе I, у 18 (45%) в группе сравнения (p<0,001) и у 33 (15%) женщин с ЛМ, p<0,001.

Таблица 3.21

Частота вариантов аллелей полиморфизма rs3020434 в группах сравнения

	Варианты аллелей		
Группы сравнения	СС	СТ	ТТ
Вся популяция, n=255	148 (58%)	51 (20%)	56 (22%)
Группа сравнения, n=40	18 (45%)	18 (45%)	4 (10%)
Пациенты с миомой матки, n=215	130 (60%)	33 (15%)	52 (21%)
I группа, n=98	63 (64,3%)	13 (13,2%)	22 (22,5%)

	Варианты аллелей		
Группы сравнения	CC	CT	TT
II группа, n=87	51 (59%)	10 (11%)	26 (30%)
III группа, n=30	16 (53%)	10 (33%)	4 (13,4%)

При сравнении групп в зависимости от отягощенности анамнеза по миоме матки статистически достоверного отличия не было обнаружено: для варианта CC уровень значимости p (по χ^2) составил 0,507, в случае аллеля CT уровень значение p составил 0.716, для гомозиготного варианта TT - p=0.250.

Данные показатели могут свидетельствовать о «протективной» роли варианта CT, т.е. женщины, имеющие CT вариант однонуклеотидного полиморфизма rs3020434, в значительной степени меньше подвержены развитию миомы матки. Наличие варианта CC в крови пациенток может свидетельствовать, наоборот, о высоком риске развития ЛМ, при этом связи с наследственной формой заболевания выявлено не было.

При сравнении генеральных совокупностей с подгруппами с рецидивами ЛМ не было выявлено статистически достоверного отличия в распределении вариантов аллелей (рисунок 3.10).

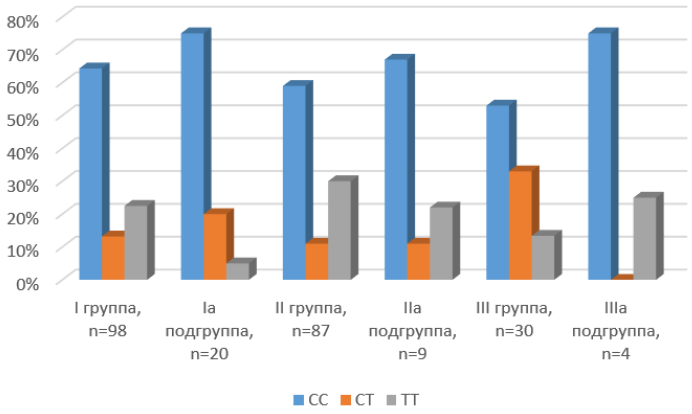


Рисунок 3.10 Распределение вариантов алелелей в группах исследования

Аллель CC – у 63 (64,3%) и 15 (75%), аллель CT – у 13 (13,2%) и 4 (20%) и аллель TT – у 22 (22,5%) и у 1 (5%) пациенток в I группе и Iа подгруппе, соответственно, p=0,183. В случае остальных групп было обнаружено следующее распределение вариантов аллелей: аллель CC – у 51 (59%) и 6 (67%), аллель CT – 10 (11%) и 1 (11%), аллель TT – у 26 (30%) и 2 (22%) в группе II и подгрупе IIа, соответственно, p=0,881; аллель CC – у 16 (53%) и 3 (75%), аллель CT у 10 (33%) и 0% и аллель TT – у 4 (13,4%) и 1 (15%) женщин группы III и подгруппы IIIа, соответственно, p=0.376.

Исследование однонуклеотидного полиморфизма rs11742635, расположенного в гене фибриллина 2 (FBN2), позволило также сравнить группы по распределению вариантов аллелей. Были выявлены 3 варианта: гомозиготные варианты GG и TT и гетерозиготный GT. Их распределение по группам исследования представлено в таблице 3.22.

Таблица 3.22

Распределение вариантов аллелей rs11742635 в группах исследования

	Варианты аллелей		
Группы сравнения	GG	GT	TT
Вся популяция, n=255	178 (70%)	59 (23%)	18 (7%)
Группа сравнения, n=40	25 (62.5%)	7 (17.5%)	8 (20%)
Пациенты с миомой матки, n=215	153 (71%)	52 (24%)	10 (5%)
I группа, n=98	71 (72%)	23 (23%)	4 (4%)
II группа, n=87	63 (72%)	21 (24%)	3 (4%)
III группа, n=30	19 (63%)	8 (27%)	3 (10 %)

Учитывая распределение вариантов аллелей в общей популяции, можно сделать вывод, что вариант GG является часто встречающимся, вариант TT – редкий аллель. При этом сравнение группы контроля и всех пациенток с

миомой матки не выявило статистически достоверного различия в группах сравнения в случае вариантов GG и GT: в группе контроля вариант GG был обнаружен у 25 (62,5%) женщин, в группе пациенток с ЛМ (без разделения на группы в зависимости от отягощенности анамнеза) у 153 (71%) пациенток, p=0.274. Вариант GT был обнаружен у 7 (17,5%) женщин группы сравнения и 52 (24%) женщин с ЛМ, p=0.358. Статистически достоверное отличие было выявлено в случае 3 варианта аллеля: вариант TT был выявлен у 8 (20%) женщин группы сравнения и 10 (5%) женщин с миомой матки, p<0,001, при этом доля данного аллеля в общей популяции составила 18 (7%), p=0,008, а в группах I – 4 (4%), p=0.003, II – 3 (4%), p=0.003 и в III – 1 (4%), p=0.040.

При сравнении групп на основании наличия отягощенного анамнеза по ЛМ статистически достоверного различия в доле вариантов аллелей выявлено не было: для GG уровень значимости составил p=0.996, для GT - p=0.916, для варианта TT - p=0.822.

Полученный результат сравнения групп исследования свидетельствует о «протективной» роли варианта TT полиморфизма rs11742635, т.к. данный вариант встречался с высокой долей в группе сравнения, при этом связи с отягощенностью семейного анамнеза по ЛМ не было обнаружено.

При сравнении исследуемых групп с подгруппами рецидивов ЛМ статистически достоверного различия в распределении вариантов аллелей выявлено не было (рисунок 3.11)

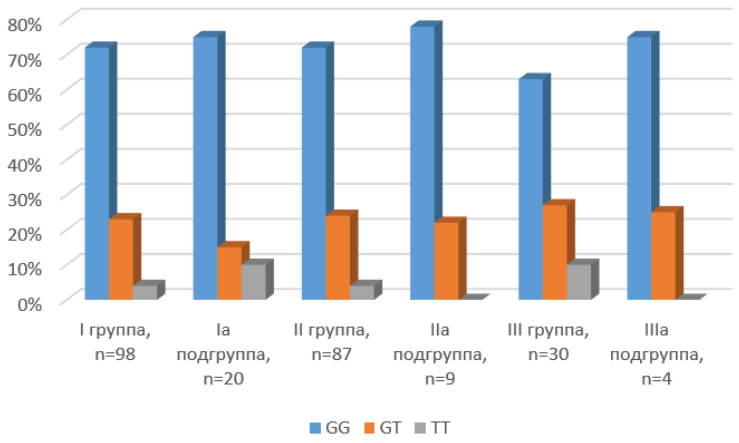


Рисунок 3.11 Распределение вариантов аллелей полиморфизма rs11742635 в группах сравнения.

Распределение вариантов GG, GT и TT в группах было следующим:

- в группе I и подгруппе Ia: 71 (72%), 23 (23%), 4 (4%) и 15 (75%), 3 (15%), 2 (10%), соответственно, p=0,428;

- в групе II и подгруппе IIa: 71(72%), 23(23%), 4 (4%) и 7 (28%), 2(22%), 0 (0%), соответственно, p=0,838;

- в группе III и подгруппе IIIa: 19 (63%), 8 (27%), 3 (10%) и 3 (75%), 1 (25%), 0(0%), соответственно, p=0,788.

Анализ полиморфизма rs124577644, расположенного в гене CELF4, позволил обнаружить AA, AG и GG варианты данного полиморфизма. Их распределение по группам исследования приведено в таблице 3.23.

Таблица 3.23

Распределение вариантов аллелей полиморфизма rs124577644 по группам исследования

	Варианты аллелей		
Группы сравнения	AA	AG	GG
Вся популяция, n=255	27 (10%)	47 (18%)	181 (71%)
Группа сравнения, n=40	9 (22,5%)	14 (35%)	17 (42,5%)
Пациенты с миомой матки, n=215	18 (8%)	33 (15%)	164 (76%)
I группа, n=98	4 (4%)	18 (18%)	76 (78%)
II группа, n=87	8 (9%)	8 (9%)	71 (81%)
III группа, n=30	3 (10%)	4 (13%)	23 (77%)

Статистически достоверное отличие было обнаружено в случае гомозиготного варианта GG: в группе сравнения доля пациенток с данным

вариантом аллеля составила 17 (42.5%), в то время как в группе всех пациенток с ЛМ – 164 (76%), p<0,001, в группе I – 76 (78%), p<0,001, в группе II – 71 (81%), p<0,001, в группе III- 23 (77%), p=0.005.

Доля пациенток с вариантом AA в группах была следующей: 9 (22,5%) в группе сравнения, 18 (8%) у женщин с ЛМ без разделения на группы в зависимости от отягощенности анамнеза, p=0.008; 4 (4%) в группе I, p<0,001; 8 (9%) в группе II, p=0.041; 3 (10%) в группе III, p=0.170.

Частота выявления женщин с вариантом аллеля AG составила 14 (35%) в группе сравнения, 3 3 (15%) в группе всех женщин с ЛМ, p=0.004; 18 (18%) в группе I, p=0.036; 8 (9%) в группе II, p<0,001, 4 (13%) в группе III, p=0.041. При сравнении групп с наличием или отсутствием отягощенности семейного анамнеза по миоме матки статистически достоверного различия выявлено не было (AA - p=0.159, AG - p=0.074, GG - p=0.496).

Сравнение исследуемых групп и подгрупп с рецидивами миомы матки не выявило статистически достоверного различия в распределении вариантов аллелей (p>0,05). Данные приведены на рисунке 3.12.

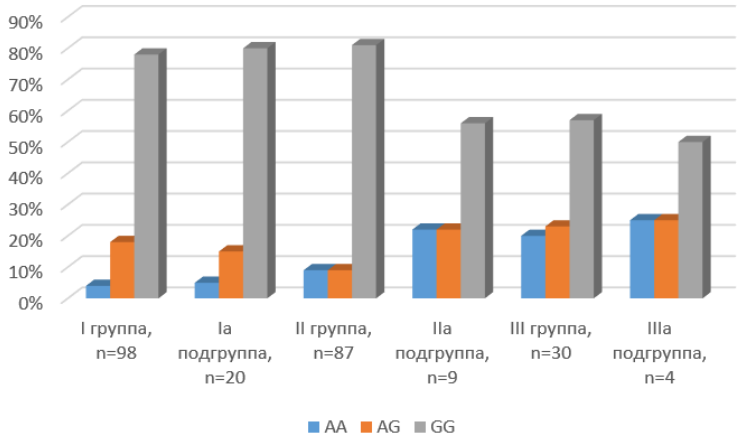


Рисунок 3.12 Распределение вариантов аллелей полиморфиза rs124577644 по группам исследования

Полученные результаты свидетельствуют о том, что вариант аллеля GG является маркером высокого риска развития миомы матки, в то время как варианты AA и AG– «протективные» варианты, наличие которых в организме

женщины может свидетельствовать о низком риске развития миомы матки. Специфических маркеров для прогнозирования риска рецидивирования в случае полиморфизма rs124577644 не было обнаружено.

Было проведено исследование однонуклеотидного полиморфизма rs12637801, расположенного в гене KCNMB2. Варианты аллелей данного полиморфизма, AA, AC и CC встречались с различной частотой в группах сравнения (таблица 3.24).

Таблица 3.24

Распределение вариантов аллелей полиморфизма rs12637801 по группам исследования

	Варианты аллелей		
Группы сравнения	AA	AC	CC
Вся популяция, n=255	15 (6%)	55 (22%)	185 (72%)
Группа сравнения, n=40	8 (20%)	12 (30%)	20 (50%)
Пациенты с миомой матки, n=215	7 (3%)	43 (20%)	165 (77%)
I группа, n=98	2 (2%)	19 (19%)	77 (79%)
II группа, n=87	1 (1%)	21 (24%)	65 (75%)
III группа, n=30	2 (6%)	5 (17%)	23 (77%)

При сравнении групп исследования было обнаружено, что гомозиготный вариант CC наиболее часто встречается у женщин с миомой матки 165 (77%) по сравнению с группой сравнения (20 (50%)), p<0,001, что свидетельствует о высоком риске развития миомы матки у женщин, имеющих данный вариант аллеля. В группах I, II и III вариант CC был обнаружен у 77 (79%), 65 (75%) и 23 (77%) женщин, соответственно, p=0.826. Также статистически достоверная разница наблюдалась и в случае гомозиготного варианта AA: в группе контроля доля пациенток, имеющих данную аллель,

составила 20 % (8), в группе женщин с ЛМ – 3% (7), p<0,001, что свидетельствует, наоборот, о «протективной» роли данного минорного варианта аллеля. При сравнении групп I, II и III были выявлены следующие показатели: 2 (2%), 1 (1%) и 4 (13%), соответственно, p=0.218. В связи с этим связи обнаруженных вариантов аллелей с наследственным фактором выявлено не было.

В случае гетерозиготного варианта AC статистически достоверного различия в группах сравнения выявлено не было (p=0.158), также существенного отличия не было выявлено при сравнении генеральных совокупностей с подгруппами Ia, IIa и IIIa (p=0.689, p=0.939 и p=0.402, соответственно). Распределние вариантов аллелей по группам исследования приведено на рисунке 3.13.

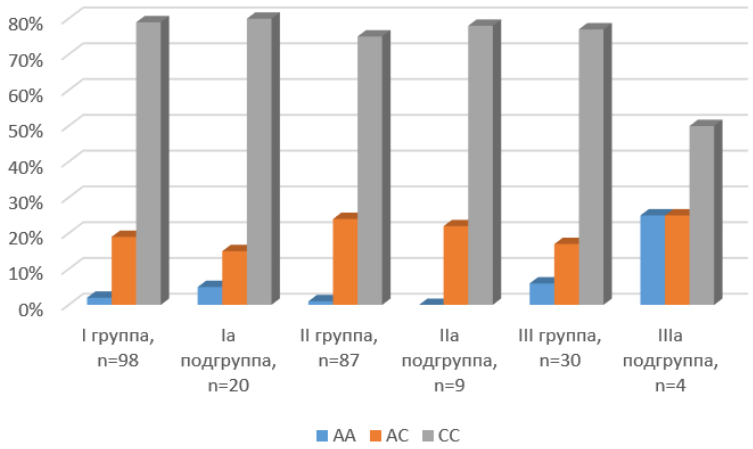


Рисунок 3.13 Распределение вариантов аллелей по исследуемым группам

Анализ вариантов аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs2861221, также расположенного в гене CELF4, выявил 3 возможных варианта: гомозиготные CC и GG, а также гетерозиготный вариант CG. Доля каждого варианта в группах исследования приведена в таблице 3.25.

Таблица 3.25

Распределение вариантов аллелей полиморфизма rs2861221 в исследуемых группах

	Варианты аллелей		
Группы сравнения	CC	CG	GG
Вся популяция, n=255	166 (65%)	68 (27%)	21 (8%)
Группа сравнения, n=40	18 (45%)	12 (30%)	10 (25%)
Пациенты с миомой матки, n=215	148 (69%)	56 (26%)	11 (5%)
I группа, n=98	73 (77%)	23 (23%)	2 (2%)
II группа, n=87	56 (64%)	28 (32%)	3 (3,4%)
III группа, n=30	19 (63%)	5 (17%)	6 (20%)

При сравнении доли частого варианта аллеля, гомозиготы CC, было обнаружена значительная разница в исследуемых группах. Так, в группе сравнения частота данного варианта изучаемого полиморфизма составила 45% (18), среди всех пациенток с миомами матки CC был обнаружен у 70% (150), p=0.003.

Была также обнаружена статистически достоверная разница в группах I, II и III. Среди пациенток данных групп вариант CC был выявлен у 79% (77), 62% (54) и 63 % (19) женщин, соответственно, p=0.037.

При сравнении доли «минорного» варианта аллеля, гомозиготы GG, была также выявлена статистически достоверная разница: в группе сравнения она была обнаружена у 25 % (10) женщин, у женщин с ЛМ в 5 %(12) случаев, p<0,001. При сравнении женщин с отягощенным анамнезом и без него достоверного различия выявлено не было (p=0.328), как и при сравнении доли гетерозиготного варианта CG во всех группах (p=0.476 – в случае сравнения группы женщин без ЛМ и женщин с ЛМ).

Выявленные различия свидетельствуют о том, что гомозиготный вариант часто CC является маркером развития миомы матки, при этом он может свидетельствовать о высоком риске развития «семейной» формы данного заболевания, а «минорный» вариант GG может являться «протективным».

Было проведено также сравнение полученных данных с распределением вариантов аллелей у женщин с рецидивом миомы матки (рисунок 3.14).

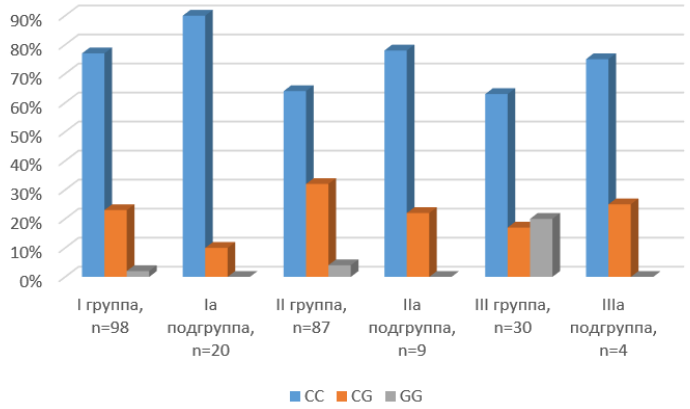


Рисунок 3.14 Распределение вариантов аллелей полиморфизма rs2861221 в группах исследования

Статистически достоверного различия между основными исследуемыми группами и подгруппами с рецидивами выявлено не было, p=0.310, p=0.673, p=0.603. Однако ни у одной пациентки с рецидивом миомы матки (подгруппы Ia, IIa, IIIa) не было выявлено гомозиготного варианта GG. Возможно, данный вариант полиморфизма rs2861221 может являться «протективным» и использоваться в качестве маркера низкого риска или отсутствия риска развития рецидива миомы матки.

В гене фибриллина 2 (FBN2) был обнаружен еще один однонуклеотидный полиморфизм - rs17677069, который был выбран в качестве «кандидатного» для поиска маркеров развития миомы матки.

Анализ данного полиморфизма выявил три возможных варианта аллелей: гомозиготные AA и GG, гетерозиготный AG, при этом вариант GG

является «минорным», редко встречающимся вариантом данного полиморфизма.

Результаты сравнения часто каждого аллеля в исследуемых группах представлен в таблице 3.26.

Таблица 3.26

Распределение вариантов аллелей полиморфизма rs17677069 в группах сравнения

	Варианты аллелей		
Группы сравнения	AA	AG	GG
Вся популяция, n=255	193 (75,5%)	55 (21,5%)	7 (3%)
Группа сравнения, n=40	22 (54%)	13 (33%)	5 (13%)
Пациенты с миомой матки, n=215	171 (79,5%)	42 (19,5%)	2 (1%)
I группа, n=98	80 (82%)	18 (18 %)	0 (0%)
II группа, n=87	64 (74%)	22 (25%)	1 (1%)
III группа, n=30	27 (90%)	2 (7%)	1 (3%)

Оценка распространенности вариантов аллелей по исследуемым группам выявило статистически достоверную разницу в доле варианта часто встречающегося аллеля AA в исследуемых группах. Так, в группе сравнения доля пациенток с AA составила 54 % (22), а среди женщин с миомой матки – 79,5% (171), $p<0,001$, что свидетельствует о высоком риске развития миомы матки у женщин с данным вариантом полиморфизма rs17677069. При сравнении распространенности гомозиготного варианта «минорного» аллеля GG также была выявлена достоверная разница: в группе сравнения доля GG составила 13 % (5), среди женщин с ЛМ – 1 % (2), $p<0,001$, что свидетельствует о протективной роли данного варианта аллеля. В отношении гетерозиготного

варианта AG существенного отличия между исследуемыми группами выявлено не было (p=0.068).

При сравнении распределния аллелей по группам I, II и III статистически достоверного различия выявлено не было: гомозиготогный вариант AA был обнаружен у 80 (82%) женщин I группы, 64 (74%) – II группы и 27 (90%) – III группы, p=0.124; гетерозиготный вариант AG был выявлен у 18 (18%) пациенток группы I, 22 (25%) пациенток группы II и 2 (7%) – группы III, =0.079; гомозиготный вариант GG выявили лишь у пацинпенток II (1(1%)) и III (1 (3%)), групп, p=0.242.

Оценка частот выявленных вариантов аллелей в подгруппах с рецидивами миомы матки не обнаружило значимого отличия от основных групп исследования (рисунок 3.14). Уровень значимости p составил p=0.865, p=0.466 и p=0.639 при сравнении группы I с Ia, II с IIa и III с IIIa, соответственно.

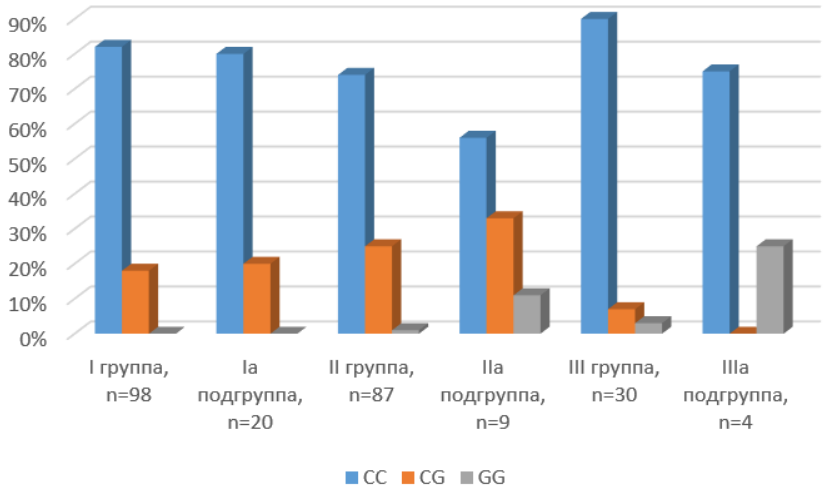


Рисунок 3.14 Распределение вариантов аллелей полиморфизма rs17677069 в группах сравнения

Оценка распространенности всех вариантов аллелей 6 выбранных кандидатных однонуклеотидных полиморфизмов позволил обнаружить достоверно значимое отличие доли часто встречающихся аллелей среди женщин с миомой матки в отличие от группы сравнения, что свидетельствует

о возможности их использования в качестве маркеров развития данного заболевания.

Таким образом, на основании полученных в результате исследования данных, можно предложить ряд маркеров, которые могут свидетельствовать о высоком риске развития миомы матки. Среди них гомозиготоный вариант CC для однонуклеотидного полиморфизма rs3020434, гомозиготный вариант GG для rs124577644, вариант CC для полиморфизма rs12637801, а также вариант AA для однонуклеотидного полиморфизма rs17677069.

При оценке rs2861221 был обнаружен вариант аллеля, который может быть использован не только с целью прогнозирования риска развития миомы матки, но и определения высокого риска развития наследственной («семейной») формы данного заболевания. Таким маркером может служить гомозиготный вариант CC полиморфизма rs2861221.

Были также выделены варианты, которые с большой долей вероятности могут являться «протективными». Обнаружение этих вариантов свидетельствует о низком риске или отсутствии риска развития миомы матки. Среди них TT аллель полиморфизма rs11742635, AG и AA варианты rs124577644, гомозиготный вариант минорного аллеля AA для rs12637801, а также гомозиготные варианты для полиморфизмов *rs2861221 и* rs17677069.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лейомиома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью женской репродуктивной системы. В структуре гинекологических заболеваний занимает второе место, уступая лишь воспалительным заболеваниям органов малого таза, при этом частота ее выявления достигает 30-50% среди женщин репродуктивного возраста и 70-80 % в менопаузальном периоде [1], [2], [4], [13], [26], [160].

Несмотря на возможность бессимптомного течения, чаще миома матки сопровождается развитием тяжелых клинических проявлений, таких, как массивные кровотечения с развитием анемии, обильные и болезненные менструации, нарушение функции смежных органов, бесплодие, что и определяет негативное влияние данного заболевания на качество жизни женщин, ухудшая их репродуктивный потенциал и снижая социальную активность. Высока также доля рецидивирования миомы матки, которая, согласно источникам литературы, может достигать 90 % [26], [44], [161], [162], особенного внимания заслуживают повторные операции по поводу ЛМ в связи с высоким риском развития осложнений.

Учитывая приведенные выше факты, на сегодняшний день наиболее актуальным аспектом изучения ЛМ является поиск маркеров для преклинической диагностики, прогнозирования рисков развития и рецидивирования данного заболевания.

На сегодняшний день оптимальными методами диагностики миомы матки остаются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. Однако данные методы обладают рядом недостатков, главным среди которых является отсроченное обнаружение заболевания. Зачастую, миома матки визуализируется на УЗИ и МРТ после появления тяжелой симптоматики, когда размеры и количество узлов достигают больших значений, в связи с чем увеличиваются объем и длительность хирургического

вмешательства, выше риск возникновения осложнений, длительнее период послеоперационной реабилитации.

Представленная работа проведена на основании хирургического лечения 305 женщин с миомой матки, разделенных на группы сравнения в зависимости от наличия отягощенного анамнеза по ЛМ. В связи с наличием показаний всем пациенткам было проведено хирургическое лечение миомы матки в объеме миомэктомии или гистерэктомии. Оперативное вмешательство проводили лапароскопическим, лапаротомическим доступами или применялась гистерорезектоскопия. Тактика хирургического лечения (объем и доступ) определялись индивидуально.

В соответствии с полученной информацией об отягощенности семейного анамнеза по миоме матки все пациентки были разделены на 3 группы: 141 пациентка в группе с отягощенным анамнезом (I группа), 119 пациенток в группе без отягощенного анамнеза (II группа) и 45 пациенток не имели точной информации о наличии отягощенного семейного анамнеза по ЛМ – они составили III группу. В каждой группе были выделены подгруппы женщин с рецидивами миомы матки в анамнезе: Iа подгруппа – 58 женщин, IIа подгруппа – 32 женщины и IIIа подгруппа – 14 женщин. В группу сравнения были включены 40 пациенток менопаузального периода, не имеющие ни отягощенного семейного анамнеза, ни миомы матки в анамнезе. В результате распределения пациенток по группам сравнения было обнаружено, что у 46 % (141) женщин с миомой матки выявляется отягощенный семейный анамнез по ЛМ, что подтверждает важную роль наследственного фактора в патогенезе миомы матки [17], [11], [18].

Развитие рецидива миомы матки у 22% пациенток, прооперированных в гинекологическом отделении ФГБУ НМИЦ Акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, не противоречит данным литературных источников [17], [11], [10]. Однако следует отметить особенности контингента, обращающегося в гинекологическое отделение ФГБУ НМИЦ Акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова за

хирургическим лечением: большинство клинических случаев характеризуется тяжелым течением заболевания, наличием выраженного спаечного процесса в связи с повторными оперативными вмешательствами как по поводу ЛМ, так и других гинекологических заболеваний, требующих хирургического лечения, большими и гигантскими размерами миоматозных узлов, а также наличием множественной миомы матки (до 32 узлов у одной пациентки).

В исследование были включены пациентки репродуктивного возраста, средний показатель которого составил 38.54 ± 6.79 лет ($p>0,05$). Рецидив ЛМ чаще выявлялся у женщин позднего репродуктивного возраста, старше 38 лет, однако статистически достоверного различия в возрастных показателях не было выявлено. Также не было обнаружено статистически достоверного различия в показателях менструальной функции, акушерского анамнеза, структуры экстрагенитальных и гинекологических заболеваний.

Пациентки, включенные в исследование, предъявляли жалобы на длительные, болезненные и обильные менструаци, боли внизу живота, диспареунию, учащенное мочеиспускание, констипацию, межменструальные кровянистые выделения, а также бесплодие. При сравнении групп исследования было выявлено, что в подгруппе Iа бесплодие диагностировалось у 34 (60%) пациенток, что достоверно отличает данную подгруппу от генеральной выборки, в которой бесплодие отмечали 26 (18%) пациенток, что может свидетельствовать о высоком риске развития бесплодия у пациенток с отягощенным семейным анамнезом по миоме матки и риском рецидивирования данного заболевания.

Согласно международным литературным источникам риском рецидивирования миомы матки может являться наследственная отягощенность [11], [17], [26], [44], что подтвердилось и полученными нами результатами. По данным клинического этапа проведенного нами исследования было выявлено, что среди пациенток с отягощенным семейным анамнезом по миоме матки у 58 (41 %) обнаружен рецидив заболевания, в то время как в остальных группах этот показатель составил 32 (27 %) и 14 (31

%) - в IIа и IIIа подгруппах, соответственно, p=0.017. Полученные результаты свидетельствуют о том, что отягощенность семейного анамнеза может являться фактором риска рецидивирования миомы матки.

В ходе тщательного сбора клинико-анамнестических данных удалось выявить существенную корреляцию между высоким ИМТ и наличием более 1 узла с высоким риском развития рецидивирования ЛМ [44], [161]. Было обнаружено, что 37 (26 %) женщин первой группы, 38 (32 %) женщин второй группы и 12 (27 %) женщин третьей группы имели ИМТ >24,9 кг/м^2 (p=0.573), в подгруппах с рецидивами повышенный ИМТ был выявлен у 31 (53 %) в Iа подгруппе, у 21 (67%) в IIа и у 11 (80 %) пациенток подгруппы IIIа. При статистическом анализе показателей ИМТ в подгруппах с рецидивами была выявлена достоверная разница по сравнению с группами I, II и III в количестве женщин с высоким ИМТ, что свидетельствует о возможной связи метаболического синдрома с риском рецидивирования миомы матки.

Анализ количества миоматозных узлов был проведен на этапе сбора анамнестических данных, по данным ультразвукового исследования и во время хирургического вмешательства (интраоперационно). Во всех случаях было обнаружено, что у женщин с наследственной отягощенностью по данному заболеванию и наличием рецидива миомы матки чаще выявляются множественные миоматозные узлы. Согласно УЗИ у 105 (74,5%) пациенток I группы (54 (93%) пациенток Iа подгруппы), 62 (52%) пациенток II группы (из них 29 (92%) женщин с рецидивами миомы матки), а также у 24 (53%) III группы и 11 (80%) женщин подгруппы IIIа была выявлена множественная миома матки, p>0,05. Полученные при проведении ультразвукового исследования показатели были подтверждены и при интраоперационной оценке количества образований, что соответствует данным источников литературы, согласно которым рецидив ЛМ чаще возникает в случае множественной миомы матки: при единичном узле риск рецидива составляет 27%, риск повторной операции, связанной с рецидивом - 11%, а при множественных узлах - 59% и 26%, соответственно [26], [163].

Оценка ближайших и отдаленных результатов после проведенного хирургического лечения позволила выявить частоту и время возникновения рецидива миомы матки после реконструктивно-пластических операций, а также зависимость данного процесса от отягощенности анамнеза.

Полученные нами результаты подтвердили высокую ассоциацию между наличием наследственной предрасположенности к развитию миомы матки и риском рецидивирования данного заболевания. Среди пациенток с отягощенностью анамнеза по ЛМ рецидив заболевания возникал достоверно раньше, в течение первых 6 месяцев после проведенного хирургического вмешательства (33%) по сравнению с остальными исследуемыми группами (9% и 7% во II и III группах).

Наблюдение за пациентками с бесплодием в течение 1-3 лет после реконструктивно-пластических операций позволило детектировать наступление беременности у 52 % пациенток с миомой матки, что не противоречит данным источников литературы [164], [165]. При этом частота наступления как самопроизвольной беременности, так и наступившей в результате применения методов вспомогательных репродуктивных технологий после проведенных реконструктивно-пластических операций по поводу миомы матки у женщин, не имеющих отягощенного анамнеза, выше [18].

С целью оптимизации тактики ведения женщин с миомой матки, в частности, повышения эффективности преклинической диагностики и прогнозирования риска рецидивирования, активно ведутся поиски молекулярно-генетических маркеров развития данного заболевания. Однако до сих пор не обнаружены специфические маркеры, которые имели бы практическую значимость, в связи с чем нами была предпринята попытка выявления генетических предикторов развития ЛМ, поиск которых основывался на клинико-анамнестических данных.

Выявление генетических маркеров развития различных социально-значимых гинекологических заболеваний остается одним из наиболее

наукоемких направлений в области репродуктивной медицины. Применение современных молекулярно-генетических методов исследования направлено на создание панелей ранней диагностики, прогнозирования рецидивирования, оптимизации тактики ведения и создания новых таргетных препаратов для лечения данных заболеваний. Однако несмотря на это, до сих пор не существует специфических маркеров развития миомы матки, которые могли бы быть использованы в качестве диагностических панелей для раннего выявления, прогнозирования риска развития и рецидивирования.

Группой американских ученых была впервые описана «семейная» форма миомы матки и выявлена ассоциация данного заболевания с этнической принадлежностью женщин, страдающих ЛМ. С помощью генотипирования 261 женщины (первой линии родства), относящихся к европеоидной расе, они выявили геномные области, связанные с развитием миомы матки. Комплексное, иммуногистохимическое и генетическое исследование, позволило обнаружить аллель, ассоциированный с высоким риском развития миомы матки - ген, кодирующий синтазу жирных кислот FASN, локализующийся в участке 17q25.3 [4]. Однако исследований по поиску найденного гена в других этнических группах не было проведено, соответственно, он может являться специфичным для изученной популяции.

Новым этапом в развитии молекулярно-генетических методов исследования стала возможность проведения GWAS-исследования (genome-wide association studies – поиск ассоциаций путем полногеномного генотипирования), использование которого в исследовании патогенеза миомы матки позволило выявить пять локусов, ассоциированных с развитием ЛМ (P < 5 x 10-8).

Мета-анализ GWAS 20 406 пациенток с миомой матки и 223 918 женщин из группы контроля позволил идентифицировать 24 предположительно значимых независимых локуса; 17 реплицированы в исследуемой когорте у 15068 женщин и у 43587 женщин группы контроля. Четыре из 17 локусов,

выявленные и воспроизведенные в этих анализах, также были связаны с риском развития эндометриоза.

В результате дальнейшего полногеномного генотипирования в качестве генетических маркеров развития миомы матки были предложены варианты однонуклеотидных полиморфизмов в различных геномных локусах, ассоциированных с лейомиомой. Так, C. S. Gallagher с соавторами выявили 27 полиморфизмов, ассоциированных с патогенезом миомы матки. На десятках тысячах выборок авторы сравнили частоты rs по двум группам: женщин с миомой матки и без неё [14], однако специфичных для лейомиомы маркеров в случае изученных однонуклеотидных полиморфизмов не было выявлено.

Поиск генетических маркеров развития путем проведения полногеномного генотипирования был проведен и группой японских ученых. Исследование 457044 однонуклеотидных полиморфизмов у 1607 женщин с клинически диагностированной миомой матки и 1428 женщин группы сравнения выявило SNP, показавшие высокую степень ассоциации ($P < 5 \times 10$-5) с ЛМ. В дальнейшем данные однонуклеотидные полиморфизмы были дополнительно генотипированы у 3466 пациенток с миомой матки и 3245 женщин из группы контроля. Существенная корреляция с ЛМ была детектирована в трёх локусах, расположенных на хромосомах 10q24.33, 22q13.1 и 11p15.5, наиболее значимыми из которых были rs7913069 ($P = 8.65 \times 10$-14, отношение шансов (OR) = 1.47), rs12484776 ($P = 2.79 \times 10$-12, OR = 1.23) и rs2280543 ($P = 3.82 \times 10$-12, OR = 1.39) соответственно. По мнению авторов исследования дальнейшее изучение обнаруженных полиморфизмов сможет выявить причины развития миомы матки.

Несмотря на отсутствие данных в источниках литературы о специфических генетических маркерах развития миомы матки, нами была предпринята попытка их поиска на основании данных об отягощенности анамнеза по ЛМ. С этой целью нами было проведено трехэтапное исследование, которое предусматривало обнаружение взаимосвязи известных соматических мутаций в экзоне 2 гена MED12 с наследственной формой

миомы матки и поиск генетических маркеров, объясняющих патогенез этих соматических нарушений [5], [95], [99], [166].

Генетические нарушения в экзоне 2 гена MED12 представлены однонуклеотидными заменами в кодонах 43 и 44. Согласно литературным источникам данные мутации встречаются в 50-70 % случаев у пациенток с миомой матки [98], [167], [168]. Ключевой работой в области изучения соматических мутаций в гене MED12 оказалась публикация Mäkinen N. и соавторов, согласно которой в миоматозных узлах с положительным статусом данного гена (MED12+) никаких других соматических изменений генома не было обнаружено [98].

Проведенные в нашей стране исследования, посвященные изучению гена MED 12, подтвердили распространенность описанных в международной литетаруте соматических мутаций в исследуемом гене среди женщин российской популяции (50 % женщин с миомой матки, оперированных в гинекологическом отделении ФГБУ НМИЦ Акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, имели в миоматозных узлах соматические мутации в экзоне 2 гена MED 12). Была описана мутация, представленная однонуклеотидной заменой 107 T>C, которая в источниках литературы не была описана, в следствие чего было предположено, что данная мутация является специфичной для женщин российской популяции [57].

В дальнейшем было проведено исследование миоматозных узлов, полученных от пациенток с отягощенным анамнезом. Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии наследственной компоненты на частоту и разнообразие соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12, что объясняет роль мутаций данного гена в развитии «семейных форм» ЛМ [169].

Моноклональная природа опухоли также была подтверждена в результате исследования соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12 в связи с обнаружением в разных миоматозных узлах разных мутаций в случае диагностирования множественной миомы у одной пациентки [169].

Анализ соматических мутаций в экзоне 2 гена MED12 позволил нам выявить 3 варианта нарушений последовательности ДНК, характерных для исследуемого гена, среди которых однонуклеотидные замены, делеции и у 3 пациенток были выявлены вставки продолжительностью 4 н.п., которые ранее не были описаны в литературных данных и не зарегистрированы в международных базах данных.

Нами были обнаружены следующие однонуклеотидные замены: 128 T/G; 130 G/A, G/C, G/T; 131 G/A, G/C, G/T; 132 T/C и 107 T/G. Наиболее распространенной оказалась замена в 131 G/A, которая и по данным литературных источников является наиболее характерной для гена MED12 [34], [57], [5], [98].

Однонуклеотидные замены 132 T/C и 107 T/G не были ранее описаны, предположительно, они являются специфичными для российской популяции. В случае сравнения групп исследования было обнаружено, что соматические мутации в экзоне 2 гена MED12 достоверно чаще выявляются у женщин с наследственной предрасположенностью к развитию миомы матки, что делает возможным их использование в качестве маркеров развития «семейных» форм данного заболевания.

При изучении гена MED12 у пациенток с одиночной и множественной миомой матки нами было выявлено, что обнаруженные генетические нарушения чаще выявляются у женщин с множественной миомой матки [159], а наличие различных мутаций в разных узлах у одной и той же пациентки в очередной раз подтверждает моноклональную природу опухоли.

Таким образом, была выявлена статистически достоверная ассоциация соматических мутаций в экзоне 2 гена MED12 с наследственной предрасположенностью к развитию миомы матки. В случае однонуклеотидной замены 131 G/A обнаружена корреляция и с высоким риском рецидивирования после реконструктивно-пластических операций.

Полногеномное генотипирование по 906600 однонуклеотидным полиморфизмам пациенток с миомой матки, отягощенным анамнезом по

данному заболеванию и наличием соматических мутаций в гене MED12, а также контрольной группы, в которую вошли женщины без миомы матки в анамнезе, выявило 6 полиморфизмов rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs17677069, локализованных в генах ESR1, FBN2, CELF4, KCNMB2, частоты которых статистически отличались в обеих исследуемых группах. В дальнейшем выбранные полиморфизмы были оценены на большой выборке с разделением пациенток на группы исследования в зависимости от отягощенности анамнеза.

Исследование обнаруженных полиморфизмов на большой выборке пациентов позволило обнаружить маркеры, использование которых может помочь прогнозировать риск развития и рецидивирования миомы матки. Такими маркерами явились гомозиготоный вариант CC для однонуклеотидного полиморфизма rs3020434, гомозиготный вариант GG для rs124577644, вариант CC для полиморфизма rs12637801, а также вариант AA для однонуклеотидного полиморфизма rs17677069.

Исследование полиморфизма rs2861221 позволило обнаружить вариант аллеля, который может быть использован с целью прогнозирования риска развития наследственной («семейной») формы миомы матки. Таким маркером может служить гомозиготный вариант CC полиморфизма rs2861221.

«Минорные» варианты исследованных однонуклеотидных полиморфизом с большой долей вероятности могут быть использованы в качестве «протективных» маркеров. Наличие данных вариантов в геноме женщин может свидетельствовать о низком риске или отсутствии риска развития миомы матки. Среди этих маркеров - TT аллель полиморфизма rs11742635, AG и AA варианты rs124577644, гомозиготный вариант минорного аллеля AA для rs12637801, а также гомозиготные варианты для полиморфизмов rs2861221 и rs17677069.

В случае гомозиготного варианта GG однонуклеотидного полиморфизма rs2861221 отсутствие его у пациенток с рецидивом миомы

матки позволит использовать данный вариант аллеля в качестве маркера низкого риска или отсутствия риска развития рецидивирования.

Учитывая описанные клинико-анамнестические факторы риска рецидивирования и возможности реализации репродуктивного потенциала с учетом этих рисков, крайне актуальным остается возможность внедрения в практику здравоохранения использование генетических маркеров с целью прогнозирования этих рисков для оптимизации тактики ведения пациенток, выбора объема хирургического вмешательства и сроков реализации репродуктивной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота оперативных вмешательств по поводу миомы матки высока, особенно среди женщин репродуктивного возраста, в связи с развитием тяжелой симптоматики и осложнений, значительно ухудшающих качество жизни пациенток, поэтому в структуре хирургических вмешательств в гинекологии операции по поводу миомы матки занимают лидирующее место. Высока также доля рецидивов миомы матки среди женщин репродуктивного возраста после проведенного оперативного лечения, при этом повторные хирургические вмешательства в этих случаях являются операциями высокого риска и сложности, особенно у женщин, не реализовавших репродуктивную функцию.

В большинстве случаев женщины обращаются за хирургической помощью при возникновении тяжелых клинических проявлений, когда сохранение детородного органа для безопасной и эффективной реализации репродуктивной функций представляется крайне затруднительным, в связи с наличием спаечного процесса, инфильтрации тканей, реактивных изменений миометрия, нарушением анатомической структуры матки. Учитывая данные проблемы, создание новых методов преклинической диагностики миомы матки является актуальным направлением в области репродуктивной медицины.

На сегодняшний день ведутся поиски генетических механизмов развития миомы матки, которые позволят выявить маркеры для прогнозирования риска развития и рецидивирования данного заболевания.

Путем исследования образцов миоматозных узлов на наличие соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12, роль которых в патогенезе миомы матки была доказана экспериментальным путем, нами была обнаружена ассоциация данных генетических нарушений с наследственной отягощенностью женщин по ЛМ, при этом в ходе анализа соматических

мутаций были описаны варианты нарушений, которые ранее в литературных источниках не были описаны.

В результате проведенного исследования подтвердилась моноклональная природа миоматозных узлов, что объясняется обнаружением различных соматических мутаций в узлах в случае множественной миомы матки, также был выявлен потенциальный маркер риска рецидивирования ЛМ – однонуклеотидная замена, которая согласно источникам литературы является наиболее часто встречающейся среди мутаций в гене MED12 - замена в положении 131 G/A.

С целью объяснения статистически достоверной ассоциации соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12 с отягощенностью анамнеза женщин по ЛМ было проведено полногеномное генотипирование пациенток с наследственной формой миомы и статусом MED12+, в результате которого были отобраны 6 «кандидатных» однонуклеотидных полиморфизмов: rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069.

Дальнейшее изучение отобранных полиморфизмов на большой выборке пациентов позволило обнаружить маркеры, способные прогнозировать риск развития и рецидивирования миомы матки. Такими маркерами могут быть гомозиготоный вариант CC для однонуклеотидного полиморфизма rs3020434, гомозиготный вариант GG для rs124577644, вариант CC для полиморфизма rs12637801, а также вариант AA для однонуклеотидного полиморфизма rs17677069.

Исследование полиморфизма rs2861221 позволило обнаружить вариант аллеля, который может быть использован не только с целью прогнозирования риска развития миомы матки, но и определения высокого риска развития наследственной («семейной») формы данного заболевания. Таким маркером может служить гомозиготный вариант CC полиморфизма rs2861221.

«Минорные» варианты исследованных однонуклеотидных полиморфизом с большой долей вероятности могут быть использованы в качестве «протективных» маркеров. Носительство данных вариантов может

свидетельствовать о низком риске или отсутствии риска развития миомы матки. Среди этих маркеров - TT аллель полиморфизма rs11742635, AG и AA варианты rs124577644, гомозиготный вариант минорного аллеля AA для rs12637801, а также гомозиготные варианты для полиморфизмов rs2861221 и rs17677069.

В случае гомозиготного варианта GG однонуклеотидного полиморфизма rs2861221 отсутствие его у пациенток с рецидивом миомы матки позволит использовать данный вариант аллеля в качестве маркера низкого риска или отсутствия риска развития рецидивирования.

На основании вышеизложенных данных нами был разработан алгоритм, позволяющий оптимизировать диагностику миомы матки, прогнозировать риск ее развития и рецидивирования, особенно у женщин репродуктивного возраста (Приложение №1).

ВЫВОДЫ

1. Риск развития миомы матки выше в 2 раза у женщин с наследственной предрасположенностью к развитию данного заболевания (46%). Факторами риска рецидивирования являются: повышенный индекс массы тела, наличие множественной миомы матки, а также семейная форма миомы матки, при этом высока вероятность развития бесплодия среди пациенток, имеющих наследственную предрасположенность и рецидив миомы матки в анамнезе (60% женщин, p=0,012).

2. Наличие большого разнообразия однонуклеотидных замен и делеций в миоматозных узлах, полученных от женщин с отягощенным анамнезом, свидетельствует о влиянии наследственной компоненты на частоту возникновения и разнообразие соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12. Наличие мутаций в гене MED12 (p=0,031) является фактором риска рецидивирования миомы матки.

3. Имеется выраженная ассоциация между наличием мутаций в гене MED 12 с риском развития множественной миомы матки, при этом наличие разных мутаций в разных узлах подтверждает моноклональную природу опухоли.

4. В результате генотипирования по однонуклеотидным полиморфизмам выявлено, что часто встречающиеся варианты однонуклеотидных полиморфизмов rs3020434, rs124577644, rs12637801, rs17677069 и rs2861221 являются маркерами заболевания и могут быть использованы для прогнозирования риска развития миомы матки.

5. Вариант аллеля GG rs2861221, отсутствующий у пациенток с рецидивом миомы матки, может использоваться в качестве маркера низкого риска развития рецидива данного заболевания. «Минорные» варианты аллелей изученных полиморфизмов могут представлять собой «протективные» варианты и свидетельствовать о низком риске или отсутствии риска развития миомы матки.

6. У женщин с наследственной формой миомы матки рецидив заболевания возникает раньше, в первые 6 месяцев, после проведенного хирургического лечения, при этом у них достоверно чаще возникает необходимость повторного хирургического лечения в связи с ростом миоматозных узлов и клинической манифестацией. Частота наступления беременности, как самопроизвольной, так и в результате применения методов вспомогательных репродуктивных технологий достоверно выше среди женщин, не имеющих наследственной отягощенности по миоме матки и рецидив данного заболевания.

7. Применение метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени позволит быстро и эффективно провести прогнозирование риска развития и рецидивирования миомы матки у женщин репродуктивного возраста, что имеет важное значение для определения тактики ведения, выбора объема хирургического лечения, а также оценки репродуктивного потенциала и сроков его реализации.

8. В результате анализа полученных данных представлен алгоритм и рекомендации в практику здравоохранения по тактике ведения пациенток с миомой матки, хирургического лечения и послеоперационной реабилитации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении отягощенного семейного анамнеза по миоме матки: наличии данного заболевания у родственниц по материнской линии, относящихся к первой линии родства (бабушка, мама, тетя, сестра, дочь) – необходимо информировать женщин о высоком риске развития у них данного заболевания, что позволит повысить внимание к профилактике, динамическому наблюдению, диспансеризации с целью выявления миомы матки до клинической манифестации и реализации репродуктивной функции с учетом высокого риска развития заболевания.

2. Пациенткам репродуктивного возраста после проведения реконструктивно-пластических операций по поводу миомы матки рекомендовано проведение тщательного клинико-анамнестического анализа с целью выявления факторов риска рецидивирования заболевания.

3. Реконструктивно-пластические операции по поводу миомы матки требуют специальных условий: квалифицированной хирургической бригады с необходимыми навыками, высокотехнологичного оснащения операционной, а также применение современных хирургических методов, при этом особую сложность представляет проведение оперативного вмешательства в случае рецидива миомы матки в связи с развитием обширного спаечного процесса, большим объемом кровопотери, требующим в ряде случаев проведение реинфузии аутоэритроцитов.

4. При проведении хирургического лечения миомы матки пациенткам может быть рекомендовано проведение генетического исследования миоматозных узлов на наличие соматических мутаций в экзоне 2 гена MED 12, а также проведение ПЦР в режиме реального времени для выявления генетических маркеров с целью прогнозирования риска рецидивирования, что позволит определить тактику ведения пациенток до операции, объем

хирургического вмешательства, а также послеоперационное восстановление пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Л. Адамян, *Миома матки:диагностика, лечение, реабилитация*. Москва, 2015.

[2] A. Ciavattini *et al.*, “Uterine Fibroids: Pathogenesis and Interactions with Endometrium and Endomyometrial Junction,” *Obstet. Gynecol. Int.*, vol. 2013, pp. 1–11, 2013, doi: 10.1155/2013/173184.

[3] S. Di Tommaso *et al.*, “Selective genetic analysis of myoma pseudocapsule and potential biological impact on uterine fibroid medical therapy,” *Expert Opin. Ther. Targets*, vol. 19, no. 1, pp. 7–12, Jan. 2015, doi: 10.1517/14728222.2014.975793.

[4] E. A. Stewart, C. L. Cookson, R. A. Gandolfo, and R. Schulze-Rath, “Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review.,” *BJOG*, vol. 124, no. 10, pp. 1501–1512, Sep. 2017, doi: 10.1111/1471-0528.14640.

[5] V. S. Baranov, N. S. Osinovskaya, and M. I. Yarmolinskaya, “Pathogenomics of Uterine Fibroids Development,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 24, p. 6151, Dec. 2019, doi: 10.3390/ijms20246151.

[6] Д. Т. А. Сухих Г.Т., Becker-Kojic Z., Коган Е.А., “Особенности экспрессии и внутриклеточной локализации ACA и TRA-1-81 в гладкомышечных опухолях матки,” *Клеточные технологии в биологии и медицине*, vol. 5, no. 63–68, 2013.

[7] A. El-Balat *et al.*, “Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2018, pp. 1–6, 2018, doi: 10.1155/2018/4593875.

[8] A. Murji, M. Bedaiwy, S. S. Singh, O. Bougie, and CAPTURE Registry Steering Committee, “Influence of Ethnicity on Clinical Presentation and Quality of Life in Women With Uterine Fibroids: Results From a Prospective Observational Registry.,” *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.jogc.2019.10.031.

[9] N. S. Bondagji *et al.*, “Replication of GWAS loci revealed the moderate

effect of TNRC6B locus on susceptibility of Saudi women to develop uterine leiomyomas.," *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 43, no. 2, pp. 330–338, Feb. 2017, doi: 10.1111/jog.13217.

[10] E. M. Vikhlyaeva, Z. S. Khodzhaeva, and N. D. Fantschenko, "Familial predisposition to uterine leiomyomas," *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 51, no. 2, pp. 127–131, Nov. 1995, doi: 10.1016/0020-7292(95)02533-I.

[11] Л. В. Адамян, В. А. Спицын, and Е. Н. Андреева, *Генетические аспекты гинекологических заболеваний*. Москва, 2008.

[12] C.-C. Chang, Y.-Y. Hsieh, W.-H. Lin, and C.-S. Lin, "Leiomyoma and Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms: A Systematic Review," *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 49, no. 3, pp. 247–253, Sep. 2010, doi: 10.1016/S1028-4559(10)60056-3.

[13] D. Pavone, S. Clemenza, F. Sorbi, M. Fambrini, and F. Petraglia, "Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids," *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 46, pp. 3–11, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.

[14] C. S. Gallagher *et al.*, "Genome-wide association analysis identifies 27 novel loci associated with uterine leiomyomata revealing common genetic origins with endometriosis," *BioRxiv*, 2018, doi: 10.1101/324905.

[15] V. S. Bideau and A. T. Alleyne, "Leu/Val SNP polymorphism of CYP1B1 and risk of uterine leiomyoma in a Black population," *Tumor Biol.*, vol. 37, no. 3, pp. 4035–4040, Mar. 2016, doi: 10.1007/s13277-015-4239-8.

[16] А. Л. Тихомиров, "Миома матки. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения," 2013.

[17] Г. А. Савицкий and Е. М. Вихляева, "Миома матки. Патогенетические и терапевтические аспекты," *Акушерство и гинекология*, p. 56, 1996.

[18] B. J. Van Voorhis, P. A. Romitti, and M. P. Jones, "Family history as a risk factor for development of uterine leiomyomas. Results of a pilot study.," *J. Reprod. Med.*, vol. 47, no. 8, pp. 663–9, Aug. 2002.

[19] А. Л. Тихомиров and Д. М. Лубнин, *Миома матки*. 2006.

[20] S. L. Skala, S. M. Dhanasekaran, and R. Mehra, “Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome (HLRCC): A Contemporary Review and Practical Discussion of the Differential Diagnosis for HLRCC-Associated Renal Cell Carcinoma,” *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 142, no. 10, pp. 1202–1215, Oct. 2018, doi: 10.5858/arpa.2018-0216-RA.

[21] L. A. WISE and S. K. LAUGHLIN-TOMMASO, “Epidemiology of Uterine Fibroids,” *Clin. Obstet. Gynecol.*, vol. 59, no. 1, pp. 2–24, Mar. 2016, doi: 10.1097/GRF.0000000000000164.

[22] M. Vander Borght and C. Wyns, “Fertility and infertility: Definition and epidemiology,” *Clin. Biochem.*, vol. 62, pp. 2–10, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.

[23] S. Okolo, “Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids,” *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 22, no. 4, pp. 571–588, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.04.002.

[24] P. . Radmila Sparic, M.D, 1, Ljiljana Mirkovic, Ph.D, Antonio Malvasi, M.D, Andrea Tinelli, “Epidemiology of Uterine Myomas: A Review,” *Int J Fertil Steri*, vol. 9, pp. 424–435, 2016, doi: 10.22074/ijfs.2015.4599.

[25] “No Title,” doi: doi: 10.1111/jog.13519.

[26] C. Vidal-Mazo, C. Forero-Diaz, E. Lopez-Gonzalez, M. Yera-Gilabert, and F. H. Machancoses, “Clinical recurrence of submucosal myoma after a mechanical hysteroscopic myomectomy: Review after 5 years follow up,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 243, pp. 41–45, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.014.

[27] R. T. Aksoy, A. Tokmak, A. I. Guzel, G. Yildirim, M. K. Kokanali, and M. Doganay, “Effect of pregnancy on recurrence of symptomatic uterine myomas in women who underwent myomectomy.,” *Hippokratia*, vol. 22, no. 3, pp. 122–126.

[28] Н. М. Подзолкова, Ю. А. Колода, В. В. Коренная, and К. Н. Кайибханова, “Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки,” *Гинекология*, vol. 5, pp. 60–64, 2015.

[29] A. Zimmermann, D. Bernuit, C. Gerlinger, M. Schaefers, and K. Geppert, “Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women,” *BMC Womens. Health*, vol. 12, no. 1, p. 6, Dec. 2012, doi: 10.1186/1472-6874-12-6.

[30] D. E. Ikhena and S. E. Bulun, “Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function,” *Reprod. Sci.*, vol. 25, no. 5, pp. 635–643, May 2018, doi: 10.1177/1933719117725827.

[31] N. F. Vlahos, T. D. Theodoridis, and G. A. Partsinevelos, “Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2017, pp. 1–14, 2017, doi: 10.1155/2017/5926470.

[32] S. M. Domchek *et al.*, “Breast cancer risks in individuals testing negative for a known family mutation in BRCA1 or BRCA2,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 119, no. 2, pp. 409–414, Jan. 2010, doi: 10.1007/s10549-009-0611-y.

[33] C. Ciaccio, L. Fontana, D. Milani, S. Tabano, M. Miozzo, and S. Esposito, “Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses,” *Ital. J. Pediatr.*, vol. 43, no. 1, p. 39, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13052-017-0355-y.

[34] P. Mittal, Y. Shin, S. A. Yatsenko, C. A. Castro, U. Surti, and A. Rajkovic, “Med12 gain-of-function mutation causes leiomyomas and genomic instability,” *J. Clin. Invest.*, vol. 125, no. 8, pp. 3280–3284, Aug. 2015, doi: 10.1172/JCI81534.

[35] M. K. & Y. N. Pei-Chieng Cha, Atsushi Takahashi, Naoya Hosono, Siew-Kee Low, Naoyuki Kamatani, “A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids,” *Nat. Genet.*, vol. 4, pp. 447–450, 2011.

[36] E. Giuliani, S. As-Sanie, and E. E. Marsh, “Epidemiology and management of uterine fibroids,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, p. ijgo.13102, Jan. 2020, doi: 10.1002/ijgo.13102.

[37] К. В. И, “Оперативная гинекология,” *МЕДпрессинфо*, 2010.

[38] С. М. А. Уварова Е В, Адамян Л В, “Рецидивирующая миома матки у юной пациентки,” *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, pp.

53–57, 2005.

[39] L. A. Torres-de la Roche *et al.*, “Pathobiology of myomatosis uteri: the underlying knowledge to support our clinical practice,” *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 296, no. 4, pp. 701–707, Oct. 2017, doi: 10.1007/s00404-017-4494-6.

[40] J. J. Sciarra, “Hysterectomy 2019: current disagreements,” 2019.

[41] M. Ali and A. Al-Hendy, “Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids†,” *Biol. Reprod.*, vol. 97, no. 3, pp. 337–352, Sep. 2017, doi: 10.1093/biolre/iox094.

[42] X. Wang, L. Chen, H. Wang, Q. Li, X. Liu, and H. Qi, “The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on the Efficacy of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer: An Updated Meta-Analysis,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2018, pp. 1–13, Sep. 2018, doi: 10.1155/2018/8924703.

[43] G. Christopoulos, A. Vlismas, R. Salim, R. Islam, G. Trew, and S. Lavery, “Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 124, no. 4, pp. 615–621, Mar. 2017, doi: 10.1111/1471-0528.14362.

[44] Y. Kotani *et al.*, “Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy,” *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 44, no. 2, pp. 298–302, Feb. 2018, doi: 10.1111/jog.13519.

[45] P. Suresh and S. Rizk, “Myomatous Erythrocytosis Syndrome: Case Report and Review of the Literature,” *Cureus*, Feb. 2020, doi: 10.7759/cureus.6892.

[46] V. Srinivasan and M. G. Martens, “Hormone therapy in menopausal women with fibroids,” *Menopause*, vol. 25, no. 8, pp. 930–936, Aug. 2018, doi: 10.1097/GME.0000000000001105.

[47] N. C. Stentz, L. G. Cooney, M. D. Sammel, and D. K. Shah, “Association of Patient Race With Surgical Practice and Perioperative Morbidity After Myomectomy,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 132, no. 2, pp. 291–297, Aug. 2018, doi: 10.1097/AOG.0000000000002738.

[48] E. A. Stewart, S. K. Laughlin-Tommaso, W. H. Catherino, S. Lalitkumar, D. Gupta, and B. Vollenhoven, "Uterine fibroids," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 2, no. 1, p. 16043, Dec. 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.43.

[49] L. R. Lauren A Wise , Rose G Radin, Shiriki K Kumanyika, Edward A Ruiz-Narváez, Julie R Palmer, "Prospective study of dietary fat and risk of uterine leiomyomata," *Am J Clin Nutr* ., vol. 105–16, 2014.

[50] L. R. Lauren A Wise, Julie R Palmer, Edward Ruiz-Narvaez, David E Reich, "Is the observed association between dairy intake and fibroids in African Americans explained by genetic ancestry?," *Am J Epidemiol*, 2013, doi: 10.1093/aje/kwt091.

[51] W. P. He Y, Zeng Q, Li X, Liu B, "The association between subclinical atherosclerosis and uterine fibroids," *PLoS One*, vol. 8(2), 2013.

[52] K. M. Luoto R, Kaprio J, Rutanen EM, Taipale P, Perola M, "Heritabilty and risk factors of uterine fibroidsthe Finnish twin Cohort study," *Maturitas.*, vol. 37(1), pp. 15–26, 2000.

[53] A. I. Vines, M. Ta, and D. A. Esserman, "The Association Between Self-Reported Major Life Events and the Presence of Uterine Fibroids," *Women's Heal. Issues*, vol. 20, no. 4, pp. 294–298, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.whi.2010.03.009.

[54] Y. MU, J. HE, R. YAN, X. HU, H. LIU, and Z. HAO, "IGF-1 and VEGF can be used as prognostic indicators for patients with uterine fibroids treated with uterine artery embolization," *Exp. Ther. Med.*, vol. 11, no. 2, pp. 645–649, Feb. 2016, doi: 10.3892/etm.2015.2924.

[55] E. Lerchbaum and T. Rabe, "Vitamin D and female fertility," *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, vol. 26, no. 3, pp. 145–150, Jun. 2014, doi: 10.1097/GCO.0000000000000065.

[56] M. S. Islam, A. Ciavattini, F. Petraglia, M. Castellucci, and P. Ciarmela, "Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics," *Hum. Reprod. Update*, vol. 24, no. 1, pp. 59–85, Jan. 2018, doi: 10.1093/humupd/dmx032.

[57] K. M. V. Kuznetsova, T. D. Y. Trofimov, T. E. Y. Tikhonchuk, S. N. S. Sogoyan, A. L. V. Adamyan, and S. G. T. Sukhikh, "Molecular mechanisms of the pathogenesis of uterine myoma: Analysis of mutations in the MED 12 gene in the Russian population," *Akush. Ginekol. (Sofiia).*, vol. 10_2016, pp. 85–90, Oct. 2016, doi: 10.18565/aig.2016.10.85-90.

[58] W. M. N. Eulálio Filho *et al.*, "Evaluation of KI-67 expression in uterine leiomyoma and in healthy myometrium: a pilot study," *Rev. Assoc. Med. Bras.*, vol. 65, no. 12, pp. 1459–1463, Dec. 2019, doi: 10.1590/1806-9282.65.12.1459.

[59] Chen *et al.*, "Natural Antioxidant Resveratrol Suppresses Uterine Fibroid Cell Growth and Extracellular Matrix Formation In Vitro and In Vivo," *Antioxidants*, vol. 8, no. 4, p. 99, Apr. 2019, doi: 10.3390/antiox8040099.

[60] E. R. Cardozo *et al.*, "MicroRNA 21a-5p overexpression impacts mediators of extracellular matrix formation in uterine leiomyoma," *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 16, no. 1, p. 46, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12958-018-0364-8.

[61] P. Korompelis *et al.*, "Expression of vascular endothelial factor-A, gelatinases (MMP-2, MMP-9) and TIMP-1 in uterine leiomyomas," *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 53, no. 9, Jan. 2015, doi: 10.1515/cclm-2014-0798.

[62] D. Plewka, M. Morek, E. Bogunia, J. Waloszek, and A. Plewka, "Expression of VEGF isoforms and their receptors in uterine myomas," *Polish Gynaecol.*, vol. 87, no. 03, pp. 166–177, 2016, doi: 10.17772/gp/60979.

[63] E. Uluer, S. Inan, K. Ozbilgin, F. Karaca, N. Dicle, and M. Sancı, "The role of hypoxia related angiogenesis in uterine smooth muscle tumors," *Biotech. Histochem.*, vol. 90, no. 2, pp. 102–110, Feb. 2015, doi: 10.3109/10520295.2014.952339.

[64] A. Mayer, M. Hoeckel, A. von Wallbrunn, L.-C. Horn, A. Wree, and P. Vaupel, "HIF-Mediated Hypoxic Response is Missing in Severely Hypoxic Uterine Leiomyomas," 2010, pp. 399–405.

[65] P. Ciarmela *et al.*, "Growth factors and myometrium: biological effects in

uterine fibroid and possible clinical implications," *Hum. Reprod. Update*, vol. 17, no. 6, pp. 772–790, Nov. 2011, doi: 10.1093/humupd/dmr031.

[66] R. Druckmann and U. . Rohr, "IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002," *Maturitas*, vol. 41, pp. 65–83, Apr. 2002, doi: 10.1016/S0378-5122(02)00016-6.

[67] Q. Shen, S. Zou, B. Sheng, M. Zhao, L.-Z. Sun, and X. Zhu, "Mifepristone inhibits IGF-1 signaling pathway in the treatment of uterine leiomyomas," *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. Volume 13, pp. 3161–3170, Sep. 2019, doi: 10.2147/DDDT.S212157.

[68] J. Liu *et al.*, "A nongenomic mechanism for 'metalloestrogenic' effects of cadmium in human uterine leiomyoma cells through G protein-coupled estrogen receptor," *Arch. Toxicol.*, vol. 93, no. 10, pp. 2773–2785, Oct. 2019, doi: 10.1007/s00204-019-02544-0.

[69] T. D. Lewis, M. Malik, J. Britten, T. Parikh, J. Cox, and W. H. Catherino, "Ulipristal acetate decreases active TGF-β3 and its canonical signaling in uterine leiomyoma via two novel mechanisms," *Fertil. Steril.*, vol. 111, no. 4, pp. 806-815.e1, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.026.

[70] T. Shen, H. Shi, Q. Xu, Q. Song, Y. Xu, and Y. Huang, "Effects of TGF-β on uterine fibroids of women of childbearing age and uterine artery embolization," *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.*, vol. 26, no. 5, pp. 292–299, Sep. 2017, doi: 10.1080/13645706.2017.1300174.

[71] M. Ciebiera, M. Włodarczyk, M. Wrzosek, A. Słabuszewska-Jóźwiak, G. Nowicka, and G. Jakiel, "Ulipristal acetate decreases transforming growth factor β3 serum and tumor tissue concentrations in patients with uterine fibroids," *Fertil. Steril.*, vol. 109, no. 3, pp. 501-507.e2, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.023.

[72] M. Ciebiera *et al.*, "Role of Transforming Growth Factor β in Uterine Fibroid Biology," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 11, p. 2435, Nov. 2017, doi: 10.3390/ijms18112435.

[73] V. Vidimar *et al.*, "The AKT/BCL-2 Axis Mediates Survival of Uterine

Leiomyoma in a Novel 3D Spheroid Model," *Endocrinology*, vol. 159, no. 3, pp. 1453–1462, Mar. 2018, doi: 10.1210/en.2017-03191.

[74] L. Zhang, Q. Feng, Z. Wang, P. Liu, and S. Cui, "Progesterone receptor antagonist provides palliative effects for uterine leiomyoma through a Bcl-2/Beclin1-dependent mechanism," *Biosci. Rep.*, vol. 39, no. 7, Jul. 2019, doi: 10.1042/BSR20190094.

[75] Y.-J. Chung *et al.*, "Comparison of the Inhibitory Effect of Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Agonist, Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM), Antiprogesterone on Myoma Cell Proliferation In Vitro," *Int. J. Med. Sci.*, vol. 11, no. 3, pp. 276–281, 2014, doi: 10.7150/ijms.7627.

[76] Y. Zhu *et al.*, "Involvement of Bcl-2, Src, and ERα in gossypol-mediated growth inhibition and apoptosis in human uterine leiomyoma and myometrial cells," *Acta Pharmacol. Sin.*, vol. 31, no. 12, pp. 1593–1603, Dec. 2010, doi: 10.1038/aps.2010.153.

[77] D. Conconi *et al.*, "Potential role of BCL2 in the recurrence of uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential," *Oncol. Rep.*, vol. 37, no. 1, pp. 41–47, Jan. 2017, doi: 10.3892/or.2016.5274.

[78] A. S. Farrell and R. C. Sears, "MYC Degradation," *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 4, no. 3, pp. a014365–a014365, Mar. 2014, doi: 10.1101/cshperspect.a014365.

[79] É. Csatlós, S. Máté, M. Laky, J. Rigó, and J. G. Joó, "Role of Apoptosis in the Development of Uterine Leiomyoma," *Int. J. Gynecol. Pathol.*, vol. 34, no. 4, pp. 334–339, Jul. 2015, doi: 10.1097/PGP.0000000000000158.

[80] M. Ono *et al.*, "Paracrine activation of WNT/ -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 110, no. 42, pp. 17053–17058, Oct. 2013, doi: 10.1073/pnas.1313650110.

[81] A. Corachán *et al.*, "Inhibition of tumor cell proliferation in human uterine leiomyomas by vitamin D via Wnt/β-catenin pathway," *Fertil. Steril.*, vol. 111, no. 2, pp. 397–407, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.008.

[82] H. Harada *et al.*, “Inhibition of WNT/β-catenin signaling under serum starvation and hypoxia induces adipocytic transdifferentiation in human leiomyoma cells,” *Lab. Investig.*, vol. 98, no. 4, pp. 439–448, Apr. 2018, doi: 10.1038/s41374-017-0020-5.

[83] Г. А. Савицкий, “Локальная гормонемия матки и рецепторы стероидных гормонов,” *Акушерство и женские болезни*, vol. 4, pp. 19–22, 1985.

[84] Г. А. Савицкий, р Д. Иванова, and Ф. А. Свечникова, . “Роль локальной гипергормонемии в патогенезе темпа прироста массы опухолевых узлов при миоме матки,” *Акушерство и женские болезни*, vol. 4, pp. 13–16, 1983.

[85] M. Marugo, M. Centonze, D. Bernasconi, L. Fazzuoli, S. Berta, and G. Giordano, “Estrogen and Progesterone Receptors in Uterine Leiomyomas,” *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 68, no. 8, pp. 731–735, Jan. 1989, doi: 10.3109/00016348909006147.

[86] X.-H. Liao *et al.*, “ERα inhibited myocardin-induced differentiation in uterine fibroids,” *Exp. Cell Res.*, vol. 350, no. 1, pp. 73–82, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.yexcr.2016.11.007.

[87] M. A. Borahay, M. R. Asoglu, A. Mas, S. Adam, G. S. Kilic, and A. Al-Hendy, “Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications,” *Reprod. Sci.*, vol. 24, no. 9, pp. 1235–1244, Sep. 2017, doi: 10.1177/1933719116678686.

[88] J. J. Kim, T. Kurita, and S. E. Bulun, “Progesterone Action in Endometrial Cancer, Endometriosis, Uterine Fibroids, and Breast Cancer,” *Endocr. Rev.*, vol. 34, no. 1, pp. 130–162, Feb. 2013, doi: 10.1210/er.2012-1043.

[89] K. Zhang, H. Wiener, and B. Aissani, “Admixture mapping of genetic variants for uterine fibroids,” *J. Hum. Genet.*, vol. 60, no. 9, pp. 533–538, Sep. 2015, doi: 10.1038/jhg.2015.60.

[90] Z. Xiao, A. Dong, and Y. Wang, “Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome–Associated Renal Cell Carcinoma Showing High FDG Uptake,” *Clin. Nucl. Med.*, vol. 44, no. 5, pp. 420–423, May 2019, doi:

10.1097/RLU.0000000000002495.

[91] P. L. Sulkowski *et al.*, “Krebs-cycle-deficient hereditary cancer syndromes are defined by defects in homologous-recombination DNA repair,” *Nat. Genet.*, vol. 50, no. 8, pp. 1086–1092, Aug. 2018, doi: 10.1038/s41588-018-0170-4.

[92] N. Mäkinen, K. Kämpjärvi, N. Frizzell, R. Bützow, and P. Vahteristo, “Characterization of MED12, HMGA2, and FH alterations reveals molecular variability in uterine smooth muscle tumors,” *Mol. Cancer*, vol. 16, no. 1, p. 101, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12943-017-0672-1.

[93] E. F. P. M. Schoenmakers *et al.*, “Identification of CUX1 as the recurrent chromosomal band 7q22 target gene in human uterine leiomyoma,” *Genes, Chromosom. Cancer*, vol. 52, no. 1, pp. 11–23, Jan. 2013, doi: 10.1002/gcc.22001.

[94] J. W. George *et al.*, “Integrated Epigenome, Exome, and Transcriptome Analyses Reveal Molecular Subtypes and Homeotic Transformation in Uterine Fibroids,” *Cell Rep.*, vol. 29, no. 12, pp. 4069-4085.e6, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.celrep.2019.11.077.

[95] M. Mehine *et al.*, “Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 113, no. 5, pp. 1315–1320, Feb. 2016, doi: 10.1073/pnas.1518752113.

[96] T. Heikkinen *et al.*, “MED12 mutations and fumarate hydratase inactivation in uterine adenomyomas,” *Hum. Reprod. Open*, vol. 2018, no. 4, Sep. 2018, doi: 10.1093/hropen/hoy020.

[97] N. Mäkinen *et al.*, “MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas.,” *Science*, vol. 334, no. 6053, pp. 252–5, Oct. 2011, doi: 10.1126/science.1208930.

[98] N. Mäkinen, H.-R. Heinonen, S. Moore, I. Tomlinson, Z. van der Spuy, and L. Aaltonen, “MED12 exon 2 mutations are common in uterine leiomyomas from South African patients,” *Oncotarget*, vol. 2, no. 12, Dec. 2011, doi:

10.18632/oncotarget.370.

[99] L.-M. Donnio *et al.*, “MED12-related XLID disorders are dose-dependent of immediate early genes (IEGs) expression,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 26, no. 11, pp. 2062–2075, Jun. 2017, doi: 10.1093/hmg/ddx099.

[100] D. L. Narayanan and S. R. Phadke, “A novel variant in MED12 gene: Further delineation of phenotype,” *Am. J. Med. Genet. Part A*, vol. 173, no. 8, pp. 2257–2260, Aug. 2017, doi: 10.1002/ajmg.a.38295.

[101] N. Makinen *et al.*, “MED12, the Mediator Complex Subunit 12 Gene, Is Mutated at High Frequency in Uterine Leiomyomas,” *Science (80-.).*, vol. 334, no. 6053, pp. 252–255, Oct. 2011, doi: 10.1126/science.1208930.

[102] H.-R. Heinonen *et al.*, “Multiple clinical characteristics separate MED12-mutation-positive and -negative uterine leiomyomas,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 1015, Dec. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-01199-0.

[103] H.-R. Heinonen *et al.*, “MED12 mutation frequency in unselected sporadic uterine leiomyomas,” *Fertil. Steril.*, vol. 102, no. 4, pp. 1137–1142, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.040.

[104] D. N. Markowski, B. M. Helmke, S. Bartnitzke, T. Löning, and J. Bullerdiek, “Uterine Fibroids,” *Int. J. Gynecol. Pathol.*, vol. 33, no. 6, pp. 568–572, Nov. 2014, doi: 10.1097/PGP.0000000000000096.

[105] A. Matsubara *et al.*, “Prevalence of MED12 mutations in uterine and extrauterine smooth muscle tumours,” *Histopathology*, vol. 62, no. 4, pp. 657–661, Mar. 2013, doi: 10.1111/his.12039.

[106] N. Mäkinen, P. Vahteristo, K. Kämpjärvi, J. Arola, R. Bützow, and L. A. Aaltonen, “MED12 exon 2 mutations in histopathological uterine leiomyoma variants,” *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 21, no. 11, pp. 1300–1303, Nov. 2013, doi: 10.1038/ejhg.2013.33.

[107] T. Rafnar *et al.*, “Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits,” *Nat. Commun.*, vol. 9, no. 1, p. 3636, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41467-018-05428-6.

[108] Z. Li, A. H. Pearlman, and P. Hsieh, “DNA mismatch repair and the DNA damage response,” *DNA Repair (Amst).*, vol. 38, pp. 94–101, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.dnarep.2015.11.019.

[109] A. Greenberg, R. Kariv, I. Solar, and D. Hershkovitz, “Geographic Heterogeneity for Mismatch Repair Proteins Is Associated with Defects in DNA Repair.,” *Isr. Med. Assoc. J.*, vol. 22, no. 1, pp. 32–36, Jan. 2020.

[110] T. Okuda *et al.*, “Rectal Cancer Diagnosed after Cesarean Section in Which High Microsatellite Instability Indicated the Presence of Lynch Syndrome,” *Case Rep. Obstet. Gynecol.*, vol. 2015, pp. 1–5, 2015, doi: 10.1155/2015/479753.

[111] K. Takamochi *et al.*, “DNA mismatch repair deficiency in surgically resected lung adenocarcinoma: Microsatellite instability analysis using the Promega panel,” *Lung Cancer*, vol. 110, pp. 26–31, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.lungcan.2017.05.016.

[112] B. Kénémé and M. Sembène, “GTn Repeat Microsatellite Instability in Uterine Fibroids,” *Front. Genet.*, vol. 10, Sep. 2019, doi: 10.3389/fgene.2019.00810.

[113] J.-M. Hong, J.-H. Lee, G.-J. Gwon, and D.-K. Kim, “No microsatellite instability using Bethesda panel and revised markers in uterine leiomyomas,” *APMIS*, vol. 122, no. 1, pp. 1–4, Jan. 2014, doi: 10.1111/apm.12232.

[114] J. Qiu, M. Sun, Y. Wang, and B. Chen, “Identification of Hub Genes and Pathways in Gastric Adenocarcinoma Based on Bioinformatics Analysis,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 26, Jan. 2020, doi: 10.12659/MSM.920261.

[115] S. Fang *et al.*, “Clinical significance and biological role of cancer-derived Type I collagen in lung and esophageal cancers,” *Thorac. Cancer*, vol. 10, no. 2, pp. 277–288, Feb. 2019, doi: 10.1111/1759-7714.12947.

[116] K. Sterzyńska *et al.*, “Mutual Expression of ALDH1A1, LOX, and Collagens in Ovarian Cancer Cell Lines as Combined CSCs- and ECM-Related Models of Drug Resistance Development,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 1, p. 54, Dec. 2018, doi: 10.3390/ijms20010054.

[117] A. A. Shikeeva, T. V Kekeeva, L. É. Zavalishina, I. I. Andreeva, and G. A. Frank, “[The loss of heterozygosity and microsatellite instability analysis in differential diagnostics of leiomyosarcoma and proliferative leiomyoma of the uterus].,” *Arkh. Patol.*, vol. 73, no. 4, pp. 47–50.

[118] A. S. Laganà *et al.*, “Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease,” *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 296, no. 5, pp. 855–867, Nov. 2017, doi: 10.1007/s00404-017-4515-5.

[119] Q. Yang, A. Mas, M. P. Diamond, and A. Al-Hendy, “The Mechanism and Function of Epigenetics in Uterine Leiomyoma Development,” *Reprod. Sci.*, vol. 23, no. 2, pp. 163–175, Feb. 2016, doi: 10.1177/1933719115584449.

[120] R. Maekawa *et al.*, “Genome-Wide DNA Methylation Analysis Reveals a Potential Mechanism for the Pathogenesis and Development of Uterine Leiomyomas,” *PLoS One*, vol. 8, no. 6, p. e66632, Jun. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0066632.

[121] R. S. Brown, “Zinc finger proteins: getting a grip on RNA,” *Curr. Opin. Struct. Biol.*, vol. 15, no. 1, pp. 94–98, Feb. 2005, doi: 10.1016/j.sbi.2005.01.006.

[122] T. Sjoblom *et al.*, “The Consensus Coding Sequences of Human Breast and Colorectal Cancers,” *Science (80-.).*, vol. 314, no. 5797, pp. 268–274, Oct. 2006, doi: 10.1126/science.1133427.

[123] S. Saha, K. Kim, G.-M. Yang, H. Choi, and S.-G. Cho, “Cytokeratin 19 (KRT19) has a Role in the Reprogramming of Cancer Stem Cell-Like Cells to Less Aggressive and More Drug-Sensitive Cells,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 5, p. 1423, May 2018, doi: 10.3390/ijms19051423.

[124] S. Sato *et al.*, “Identification of uterine leiomyoma-specific marker genes based on DNA methylation and their clinical application,” *Sci. Rep.*, vol. 6, no. 1, p. 30652, Nov. 2016, doi: 10.1038/srep30652.

[125] A. Al-Hendy, E. Myers, and E. Stewart, “Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need,” *Semin. Reprod. Med.*, vol. 35, no. 06, pp. 473–480,

Nov. 2017, doi: 10.1055/s-0037-1607264.

[126] E. A. Stewart, “Uterine Fibroids,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 17, pp. 1646–1655, Apr. 2015, doi: 10.1056/NEJMcp1411029.

[127] S. K. Laughlin-Tommaso, “Non-surgical Management of Myomas,” *J. Minim. Invasive Gynecol.*, vol. 25, no. 2, pp. 229–236, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.jmig.2017.08.642.

[128] V. Y. T. Cheung *et al.*, “Efficacy and safety of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound for uterine fibroids: a preliminary experience,” *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore).*, vol. 39, no. 6, pp. 833–839, Aug. 2019, doi: 10.1080/01443615.2019.1581740.

[129] Y. Wang, Z.-B. Wang, and Y.-H. Xu, “Efficacy, Efficiency, and Safety of Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound for Ablation of Uterine Fibroids: Comparison with Ultrasound-Guided Method,” *Korean J. Radiol.*, vol. 19, no. 4, p. 724, 2018, doi: 10.3348/kjr.2018.19.4.724.

[130] Y. Qu, Z. Xiao, L. Liu, F. Lv, B. Sheng, and J. Li, “Uterine Peristalsis Before and After Ultrasound-Guided High-Intensify Focused Ultrasound (USgHIFU) Treatment for Symptomatic Uterine Fibroids,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 25, pp. 2553–2560, Apr. 2019, doi: 10.12659/MSM.913392.

[131] J. Bosteels *et al.*, “Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Dec. 2018, doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub4.

[132] J. Bosteels, J. Kasius, S. Weyers, F. J. Broekmans, B. W. J. Mol, and T. M. D’Hooghe, “Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Feb. 2015, doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub3.

[133] S. Andrews *et al.*, “Multiparametric MRI Characterization of Funaki Types of Uterine Fibroids Considered for MR-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) Therapy,” *Acad. Radiol.*, vol. 26, no. 4, pp. e9–e17, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.acra.2018.05.012.

[134] D. E. Jondal *et al.*, “Uterine fibroids: correlations between MRI appearance and stiffness via magnetic resonance elastography,” *Abdom. Radiol.*, vol. 43, no. 6, pp. 1456–1463, Jun. 2018, doi: 10.1007/s00261-017-1314-1.

[135] V. Sinha, S. Mehta, G. Kalantzis, F. Steinberg, and S. D. LeBlang, “Artifact from myomectomy/C-Section on MRI images – what does this mean for MR-guided focused ultrasound candidacy for uterine fibroids?,” *Int. J. Hyperth.*, vol. 36, no. 1, pp. 1078–1082, Jan. 2019, doi: 10.1080/02656736.2019.1682689.

[136] M. SYL, D. LA CRUZ, and E. B. M, “Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment,” *Am Fam Physician*, vol. 8, pp. 100–107, 2017.

[137] J. Donnez, P. Arriagada, O. Donnez, and M.-M. Dolmans, “Emerging treatment options for uterine fibroids,” *Expert Opin. Emerg. Drugs*, vol. 23, no. 1, pp. 17–23, Jan. 2018, doi: 10.1080/14728214.2018.1446943.

[138] A. L. V. Adamyan, “Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation,” vol. 6, pp. 72–77, 2015.

[139] E. E. Marsh, A. Al-Hendy, D. Kappus, A. Galitsky, E. A. Stewart, and M. Kerolous, “Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women,” *J. Women’s Heal.*, vol. 27, no. 11, pp. 1359–1367, Nov. 2018, doi: 10.1089/jwh.2018.7076.

[140] L. D. Bradley and N.-A. Gueye, “The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 214, no. 1, pp. 31–44, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.044.

[141] V. Sinai Talaulikar, “Medical therapy for fibroids: An overview,” *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 46, pp. 48–56, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.007.

[142] M. G. Munro, H. O. D. Critchley, and I. S. Fraser, “The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 143, no. 3, pp. 393–408, Dec. 2018, doi: 10.1002/ijgo.12666.

[143] M. L. Marnach and S. K. Laughlin-Tommaso, “Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 94, no. 2, pp. 326–335, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.mayocp.2018.12.012.

[144] G. Grandi, A. Farulla, F. G. Sileo, and F. Facchinetti, “Levonorgestrel-releasing intra-uterine systems as female contraceptives,” *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 19, no. 7, pp. 677–686, May 2018, doi: 10.1080/14656566.2018.1462337.

[145] U. S. Sangkomkamhang, P. Lumbiganon, M. Laopaiboon, and B. W. J. Mol, “Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Feb. 2013, doi: 10.1002/14651858.CD008994.pub2.

[146] M. Ghonim, R. Magdy, M. Sabbour, M. Ghonim, and A. Nabhan, “A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 146, no. 2, pp. 141–148, Aug. 2019, doi: 10.1002/ijgo.12868.

[147] K. P. Garnock-Jones and S. T. Duggan, “Ulipristal Acetate: A Review in Symptomatic Uterine Fibroids,” *Drugs*, vol. 77, no. 15, pp. 1665–1675, Oct. 2017, doi: 10.1007/s40265-017-0812-3.

[148] A.-G. Pourcelot, P. Capmas, and H. Fernandez, “Place of ulipristal acetate in the management of uterine fibroids: Preoperative treatment or sequential treatment?,” *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.*, vol. 46, no. 3, pp. 249–254, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.jogoh.2017.02.001.

[149] C. L. Newton, C. Riekert, and R. P. Millar, “Gonadotropin-releasing hormone analog therapeutics,” *Minerva Ginecol.*, vol. 70, no. 5, Oct. 2018, doi: 10.23736/S0026-4784.18.04316-2.

[150] M. Ali, Z. T. Chaudhry, and A. Al-Hendy, “Successes and failures of uterine leiomyoma drug discovery,” *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 13, no. 2, pp. 169–177, Feb. 2018, doi: 10.1080/17460441.2018.1417381.

[151] М. М. В. Петракова С.А., Буянова С.Н., “Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки,” pp. 30–

35, 2009.

[152] P. Bhave Chittawar, S. Franik, A. W. Pouwer, and C. Farquhar, “Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Oct. 2014, doi: 10.1002/14651858.CD004638.pub3.

[153] A. Ludwin, W. P. Martins, and I. Ludwin, “Managing uterine artery pseudoaneurysm after myomectomy,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 52, no. 3, pp. 413–415, Sep. 2018, doi: 10.1002/uog.18963.

[154] L. M. Glaser, J. Friedman, S. Tsai, A. Chaudhari, and M. Milad, “Laparoscopic myomectomy and morcellation: A review of techniques, outcomes, and practice guidelines,” *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 46, pp. 99–112, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.012.

[155] V. Tanos, K. E. Berry, M. Frist, R. Campo, and R. L. DeWilde, “Prevention and Management of Complications in Laparoscopic Myomectomy,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2018, pp. 1–9, 2018, doi: 10.1155/2018/8250952.

[156] T. Song, T.-J. Kim, S.-H. Lee, T.-H. Kim, and W.-Y. Kim, “Laparoendoscopic single-site myomectomy compared with conventional laparoscopic myomectomy: a multicenter, randomized, controlled trial,” *Fertil. Steril.*, vol. 104, no. 5, pp. 1325–1331, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1137.

[157] S. Lambat Emery *et al.*, “Cell Spillage after Contained Electromechanical Morcellation Using a Specially Designed In-Bag System for Laparoscopic Myomectomy: Prospective Cohort Pilot Study,” *J. Minim. Invasive Gynecol.*, vol. 26, no. 7, pp. 1351–1356, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.jmig.2019.01.014.

[158] N. Välimäki *et al.*, “Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability,” *Elife*, vol. 7, Sep. 2018, doi: 10.7554/eLife.37110.

[159] N. S. Osinovskaya *et al.*, “Frequency and Spectrum of MED12 Exon 2 Mutations in Multiple Versus Solitary Uterine Leiomyomas From Russian Patients,” *Int. J. Gynecol. Pathol.*, vol. 35, no. 6, pp. 509–515, Nov. 2016,

doi: 10.1097/PGP.0000000000000255.

[160] J. A. Gingold, N.-A. Gueye, and T. Falcone, “Minimally Invasive Approaches to Myoma Management.,” *J. Minim. Invasive Gynecol.*, vol. 25, no. 2, pp. 237–250, 2018, doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.007.

[161] B. C. Bourdel N, “Hysteroscopic myomectomy: recurrence and satisfaction survey at short- and long-term,” *Gynecol Obs. Biol Reprod*, vol. 40, pp. 116–22, 2011.

[162] M. K. M. D. RT Aksoy, A Tokmak, AI Guzel, G Yildirim, “Effect of pregnancy on recurrence of symptomatic uterine myomas in women who underwent myomectomy,” *Hippokratia*, vol. 5, pp. 122–126, 2018.

[163] S. Naval, R. Naval, S. Naval, and J. Rane, “Tips for Safe Laparoscopic Multiple Myomectomy,” *J. Minim. Invasive Gynecol.*, vol. 24, no. 2, p. 193, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.jmig.2016.07.012.

[164] Y. B. K. Myo Sun Kim, You Kyoung Uhm, Ju Yeong Kim, Byung Chul Jee, corresponding, “Obstetric outcomes after uterine myomectomy: Laparoscopic versus laparotomic approach,” *Obs. Gynecol Sci*, vol. 7, pp. 375–381, 2013, doi: 10.5468/ogs.2013.56.6.375.

[165] K. D. Mary Ojo-Carons, Sunni L. Mumford, Alicia Y. Armstrong, Alan H. DeCherney, “Is Myomectomy Prior to Assisted Reproductive Technology Cost Effective in Women with Intramural Fibroids?,” *Gynecol Obs. Invest*, vol. 5, pp. 442–446., 2016, doi: 0.1159/000443391.

[166] N. Välimäki *et al.*, “Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability.,” *Elife*, vol. 7, 2018, doi: 10.7554/eLife.37110.

[167] N. Mäkinen, H.-R. Heinonen, J. Sjöberg, J. Taipale, P. Vahteristo, and L. A. Aaltonen, “Mutation analysis of components of the Mediator kinase module in MED12 mutation-negative uterine leiomyomas,” *Br. J. Cancer*, vol. 110, no. 9, pp. 2246–2249, Apr. 2014, doi: 10.1038/bjc.2014.138.

[168] D. Markowski, R. Nimzyk, G. Belge, T. Löning, B. Helmke, and J. Bullerdiek, “Molecular topography of the MED12-deleted region in smooth

muscle tumors: a possible link between non-B DNA structures and hypermutability," *Mol. Cytogenet.*, vol. 6, no. 1, p. 23, 2013, doi: 10.1186/1755-8166-6-23.

[169] S. N. S. Sogoyan, K. M. V. Kuznetsova, A. A. V. Asaturova, A. L. V. Adamyan, and T. D. Y. Trofimov, "Somatic mutations in MED12 gene exon 2 in women with a single uterine fibroid or multiple ones," *Akush. Ginekol. (Sofiia).*, vol. 12_2018, pp. 63–70, Dec. 2018, doi: 10.18565/aig.2018.12.63-70.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСД - вегето-сосудистая дистония

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ГБ - гипертоническая болезнь

ГС - гистероскопия

ГЭ – гиперплазия эндометрия

ДВ — диагностическое выскабливание

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ — индекс массы тела

ЛМ – лейомиома матки

МЖ – молочная железа

МР — магнитно-резонансный

МРТ – магнитно-резонансная томография

ММ – миома матки

МКБ – мочекаменная болезнь

МЭ – миомэктомия

НГЭ - наружный генитальный эндометриоз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СМЭ - синдром миоматозного эритроцитоза

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФУЗ-МРТ аблация - фокусированная ультразвуковая аблация под контролем магнитно-резонансной томографии

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

ЭМА - эмболизация маточных артерий

CASP3 - каспаза 3

ESHRE - европейское общество репродукции человека

ER - эстрогеновые рецепторы

FDA - администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов

FBN2 – ген фибриллина 2

FGF – фактор роста фибробластов

HIF-1- фактора, индуцируемый при гипоксии

HRS - гистерорезектоскопия

IGFR-1- рецептор инсулиноподобного фактора роста

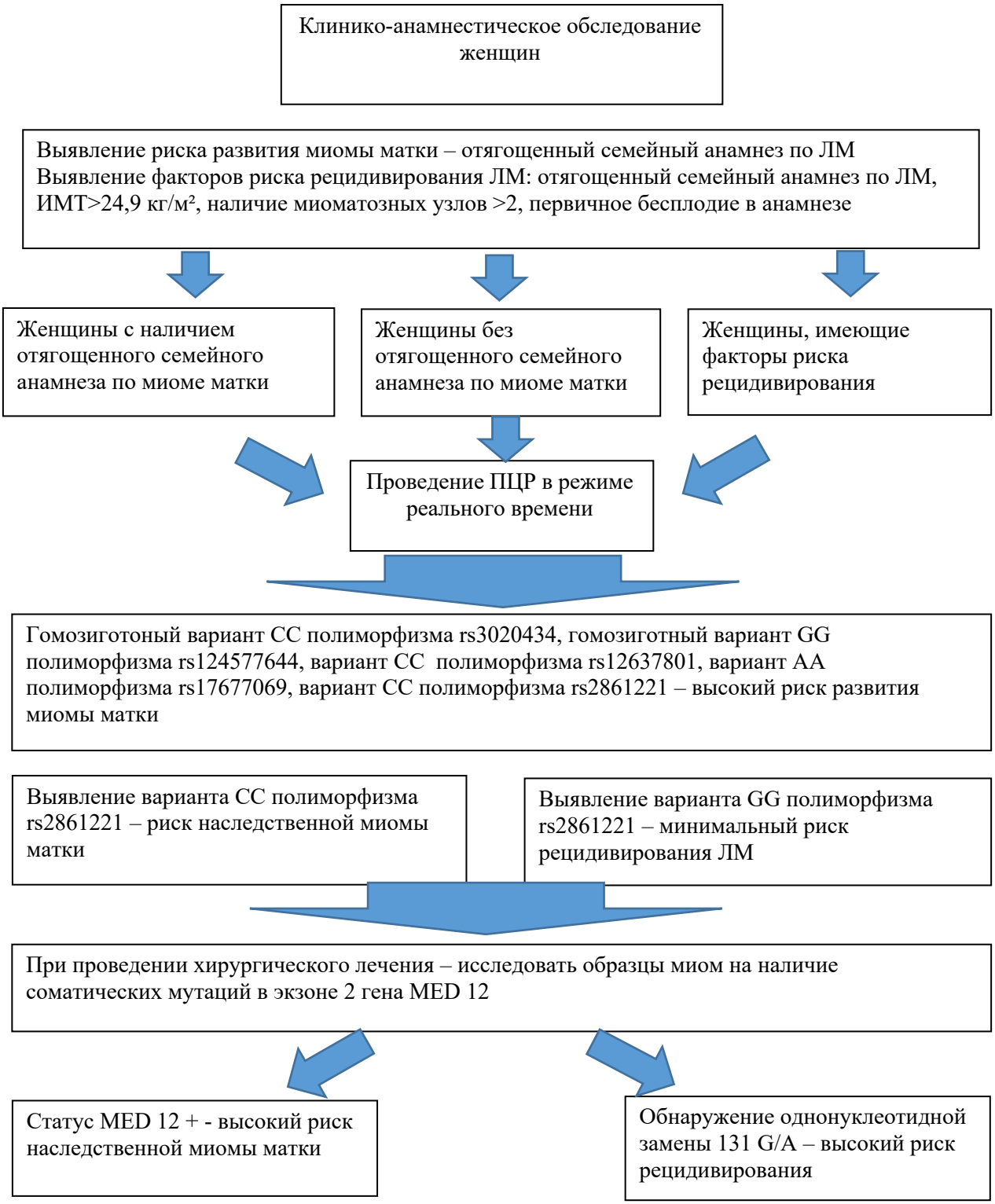
LIF - лейкозингибирующий фактор

IGF- инсулиноподобный фактор роста

MED 12 – 12 субъединица медиаторного комплекса РНК полимеразы 2

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

VEGF – внутрисосудистый эндотелиальный фактор роста

Приложение 1

Алгоритм обследования пациенток репродуктивного возраста с отягощенным семейным анамнезом по миоме матки