

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

На правах рукописи

**ТОНОЯН
Нарине Марзпетуновна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА МИОМЫ МАТКИ У БОЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА ПУТЕМ МЕТАБОЛОМНОГО
ПРОФИЛИРОВАНИЯ МЕТОДОМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ**

14.01.01– акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

кандидат медицинских наук

Козаченко И.Ф.

кандидат физико-математических наук

Франкевич В.Е.

Москва – 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. Рецидивирование миомы матки. (Обзор литературы)	11
1.1 Эпидемиология, этиопатогенез миомы матки, ее рецидивирования.	11
1.2 Классификация миомы матки	25
1.3 Методы лечения миомы матки	29
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	35
2.1 Дизайн исследования	35
2.2 Клинико-лабораторные методы исследования	39
2.3 Специальные методы исследования	40
2.4 Эндоскопические методы исследования	40
2.4.1 Жидкостная гистероскопия.....	40
2.4.2 Лапароскопия.....	42
2.5 Патоморфологические методы исследования	43
2.6 Статистические методы обработки данных	44
2.7 Масс-спектрометрическое исследование	46
ГЛАВА 3. Клиническая характеристика пациенток	49
ГЛАВА 4. Результаты собственных исследований	59
4.1 Результаты клинико-инструментального обследования.....	59
4.2 Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования	64
4.3 Результаты профилирования плазмы крови у пациенток с миомой матки.....	67
4.4 Результаты профилирования эндометрия	74
4.5 Результаты профилирования миометрия и миоматозных узлов у пациенток с миомой матки и с рецидивом миомы матки.....	85
ГЛАВА 5. Обсуждение результатов собственных исследований	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у 20-40% женщин репродуктивного возраста [1]–[7]. Истинная частота миомы матки намного выше определяемой клинически [8], [9]. По сведениям авторов, в последние годы у женщин репродуктивного возраста увеличивается частота выявления миомы матки [10]–[15].

В настоящее время прослеживается тенденция к «омоложению» пациенток с миомой матки в условиях планирования беременности в позднем репродуктивном периоде [16].

До 75% больных миомой матки подвергаются оперативному лечению, а каждая четвертая — это женщина, заинтересованная в реализации репродуктивной функции.

Несмотря на достижения в фармакотерапии заболевания, лечение больных миомой матки сводится к временной стабилизации роста миоматозных узлов, краткосрочному купированию симптомов [9].

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения миомы матки, а полного излечения удается добиться только с помощью гистерэктомии [17], [18]. Более 300 тысяч операций в год проводится в Европе в связи с миомой матки [19]. Миома матки может способствовать значительному снижению качества жизни [20], [21].

Необходимо расширять показания к реконструктивно-пластическим операциям в связи с планированием беременности в более позднем репродуктивном возрасте, следовательно, и с увеличением гинекологической патологии [22].

В России Александров М.С. в 1958 г. разработал различные модификации органосохраняющих операций на матке [23]. С широким

внедрением в хирургию лапароскопии, удается достигнуть лучших репродуктивных исходов, уменьшения частоту спаечного процесса по сравнению с лапаротомной миомэктомией [24]. Внедрение гистероскопического доступа обеспечило альтернативу операции, требовавшей ранее проведения лапаротомии [25].

Миомэктомия рассматривается многими врачами как основной объем оперативного вмешательства у женщин репродуктивного возраста [4].

Однако проведение органосохраняющих операций чревато развитием рецидивов заболевания. Повторные реконструктивно-пластические операции по поводу миомы матки являются менее благоприятными с точки зрения восстановления репродуктивной функции, более сложными в техническом плане.

Несмотря на огромное количество исследований, патогенез развития миомы матки, ее рецидивирования остается предметом дискуссии; отсутствуют методы прогнозирования рецидива заболевания. В связи с этим необходима разработка методов прогнозирования рецидивов при помощи иммуногистохимического анализа, высокочувствительного метода масс-спектрометрии, который используется в течение последних лет для поиска биомаркеров различных заболеваний [26]–[31].

Степень разработанности темы исследования

МС метаболомные тесты для диагностики, прогнозирования хронической болезни почек [32], преэклампсии [33], для быстрого выявления различных микроорганизмов были внедрены в практическую медицину.

На основе масс-спектрометрии были предложены протеомные подходы для диагностики рака яичников [28], молочной железы, легких [34].

Изучаются биомаркеры эндометриоза, которые могут помочь в диагностике заболевания, предикции рецидивирования, объяснить патогенез и различные степени тяжести течения патологического процесса, а также в

разработке новых подходов в лечении [35].

Цель исследования

Совершенствование тактики ведения больных миомой матки репродуктивного возраста на основании комплексной оценки факторов риска, прогнозирования рецидива заболевания с использованием метаболомного профилирования методом масс-спектрометрии.

Задачи исследования:

1. Проанализировать клинико-anamnestические данные больных миомой матки и выявить возможные факторы риска рецидива заболевания.
2. Выявить в биологических образцах (плазма крови, эндометрий, миометрий, миоматозные узлы) больных миомой матки наиболее информативную панель потенциальных биомаркеров заболевания методом масс-спектрометрии и обосновать возможность их использования в прогнозировании возникновения рецидива.
3. Провести иммуногистохимическое исследование узлов миомы матки и миометрия с определением маркеров пролиферации Ki-67, неоангиогенеза VEGF, p16, p53, ER- α , PgR- A.
4. Сопоставить клинико-anamnestические данные, результаты, полученные с помощью масс-спектрометрии и иммуногистохимии.
5. Определить критерии высокого риска рецидива миомы матки у больных репродуктивного возраста на основании клинико-anamnestических данных, выявленных биологических маркеров.

Научная новизна исследования

Выявлены предикторы возникновения рецидива миомы матки при проведении многофакторного корреляционно-регрессионного анализа.

Впервые доказана высокая диагностическая ценность липидомного анализа с использованием масс-спектрометрии в диагностике миомы матки и прогнозировании рецидива ММ как до операции, так и после оперативного лечения при исследовании плазмы крови, эндометрия, миоматозных узлов и миометрия. Показано, что изменения уровня липидов при ММ отражают молекулярно-биологические механизмы, регулирующие повышенную пролиферацию, снижение апоптоза.

Практическая значимость исследования

Подтверждены факторы риска развития рецидива миомы матки: метаболический синдром, семейная форма миомы матки, миомэктомия в анамнезе, наличие 3 и более миоматозных узлов.

Предложен масс-спектрометрический метод неинвазивной диагностики ММ и ее рецидива по липидомному анализу плазмы крови, малоинвазивной диагностики на основании профилирования эндометрия и инвазивной диагностики по данным метаболомного профилирования тканей миометрия и миоматозных тканей.

Выявлены критерии высокого риска рецидива ММ на основании клиничко-анамнестических данных, масс-спектрометрических, морфологических и иммуногистохимических показателей, что позволит определить тактику ведения пациенток, план восстановления репродуктивной функции.

Методология и методы исследования

Проведено обследование и хирургическое лечение в объеме миомэктомии у 800 пациенток с миомой матки с последующим морфологическим исследованием удаленного материала (из них у 119 пациенток по поводу рецидива заболевания); у 81 пациентки проведено метаболомное профилирование плазмы крови, 31 пациентке выполнено метаболомное профилирование эндометрия, 66 пациенткам выполнено метаболомное профилирование тканей миометрия и миоматозных узлов.

Группой сравнения явились 15 пациенток, у которых отсутствовала миома матки как по данным ультразвукового исследования органов малого таза, так и при лапароскопии.

Выявляли зависимость между клинико-anamnestическими данными, масс-спектрометрическими, морфологическими и иммуногистохимическими показателями.

Положения, выносимые на защиту:

1. Факторами рецидивирования миомы матки являются: метаболический синдром, семейная форма миомы матки, миомэктомия в анамнезе, наличие 3 и более миоматозных узлов. Повторная миомэктомия в связи с рецидивом миомы матки выполняется в среднем через $5,6 \pm 4,4$ лет и характеризуется сложностью оперативного лечения: обширным спаечным процессом, большей продолжительностью оперативного лечения, большим числом удаленных узлов, интраоперационной кровопотерей, требующей в ряде случаев реинфузии аутоэритроцитов.
2. Молекулярно-биологические маркеры, выявленные в миоматозных узлах, свидетельствуют об усилении пролиферации и снижении апоптоза, активации неоангиогенеза. Иммуногистохимическим фактором рецидивирования заболевания являются повышенная экспрессия Ki-67, VEGF, ER- α , PgR-A, p16 в миоматозных узлах.

3. В плазме крови, миометрии, миоматозных узлах, эндометрии при метаболомном профилировании выявлены панели липидов, характерные для рецидива заболевания, что позволяет их считать предикторами рецидивирования и применять для определения хирургической тактики и восстановительного лечения.

Личный вклад автора

Непосредственное участие автор принимал в выборе темы научной работы, составлении дизайна исследования, методологической структуры, определении цели и задач. Осуществлял обследование пациенток, участвовал в оперативном лечении в качестве ассистента и хирурга, проводил послеоперационное лечение и динамическое наблюдение за больными. Выполнял забор биологического материала для исследования, проводил экстракцию образцов для МС анализа. Проводил статистическую обработку и интерпретацию полученных данных. Оформлял и представлял материалы в виде статей и научных докладов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют коду специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования относятся к области исследования специальности, конкретно пункту 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности результатов достигнута за счет математической обработки данных параметрическими (t-тест) и непараметрическими

методами (тест Манна-Уитни). Для сравнения категориальных данных в более чем двух группах, для оценки значимых различий между ними применяли тест χ^2 . Тест χ^2 использовали после построения таблиц сопряженности. При уровне достоверности $p < 0,05$ считали статистически значимыми различия между величинами.

Апробация работы

Основные результаты работы предъявлены на XXXI и XXXII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018, 2019), XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2018), XIX Всероссийском научно-образовательном форуме "Мать и Дитя - 2018", I Национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике», 48th Global Congress on MIGS (Ванкувер, Канада, 2019), XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 2019).

Диссертационная работа рассмотрена на межклинической конференции гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии (17.04.2020) и заседании апробационной комиссии (25.06.2020, протокол No23) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В материалах семинаров, лекций, на студенческих кружках применяются результаты диссертационной работы.

По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, из них 5 входят в перечень рецензируемых журналов, рекомендуемых ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционной форме. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа представлена на 131 странице машинописного текста, иллюстрирована 23 рисунками и 15 таблицами. Библиографический указатель включает 60 работ на русском языке и 143 иностранные работы.

ГЛАВА 1. Рецидивирование миомы матки. (Обзор литературы).

1.1 Эпидемиология, этиопатогенез миомы матки, ее рецидивирования.

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей, возникает у 20-40% женщин репродуктивного возраста [1]–[6], [36].

Миома матки – хорошо отграниченная опухоль, возникающая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки [37]. В 1793 году британским патологоанатомом Мэтью Бейли впервые была описана миома матки, а в 1955г. Norman F.Miller, M.D.Peter, P.Ludovici первыми выявили, что гладкомышечная клетка является источником формирования миомы матки [38].

Миома матки является моноклональным новообразованием, т.е. рост ее происходит из одной первичной клетки, способной к нерегулируемому росту [37], [39]–[45]. Первично измененная мутантная клетка свои свойства может передать только своим потомкам. Поэтому множественные миоматозные узлы в одной матке клонально не зависимы, что может объяснять различный темп роста [44], [46], [47].

Патогенез опухоли остается неизвестным [48], причины возникновения миомы матки, ее рецидивирования до сих пор являются предметом обсуждений, несмотря на многочисленные исследования [49]. По мнению многих авторов, в основе роста миомы матки лежит суммарный эффект генных и средовых факторов [37], [50], [51]. Семейная предрасположенность [52], раннее наступление менархе [53], обильные менструации, наличие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний [54]–[56] могут являться факторами риска развития миомы матки. Избыточная масса тела, низкая физическая активность, высокая частота стрессов [57] также могут рассматриваться в качестве фактора риска заболевания [37], [58], также как и нереализованная репродуктивная функция.

В 40-50% случаев определяются закономерные опухолю-специфические хромосомные aberrации при цитогенетическом анализе миоматозных узлов

[47]. Часто выявляются транслокации между 12 и 14 хромосомами, трисомия по 12 хромосоме, делеция в 7 хромосоме, гиперэкспрессия HMGA2, инактивация фумарат дегидратазы (FH).

Доминантная мутация в гене MED12, локализованном в длинном плече хромосомы X [59], была выявлена у 70% больных миомой матки [60].

В патогенезе миомы матки ключевую роль играет процесс образования новых сосудов - неоангиогенез. Этот процесс активизируется при любом опухолевом росте, является необходимым для адаптации тканей при повреждениях [47], [61]–[65]. Вновь образовавшиеся сосуды являются аномальными как функционально, так и структурно (отсутствуют перициты), имеют хаотическую организацию, повышенную проницаемость. Функционирование сосудистой сети зависит от факторов роста, избыточная продукция которых порождает условия для развития опухоли [64], [66]–[68].

Основными клиническими симптомами миомы матки являются аномальные маточные кровотечения, хронические тазовые боли, нарушение функции смежных органов [69], увеличение объема живота, невынашивание беременности, появление осложнений в родах: преждевременные роды, слабость родовой деятельности, послеродовые кровотечения [6], [70].

Заболевание может протекать бессимптомно у половины больных миомой матки [71], [72], [73].

Быстрый рост, большие размеры опухоли, наличие множественных миоматозных узлов, преимущественно интерстициальная, интерстициальная с центрипетальным ростом и субмукозная локализация миоматозных узлов, наличие менометроррагий являются характерными клиническими особенностями миомы матки у больных репродуктивного периода.

В ряде случаев миома матки может быть и причиной бесплодия [74]. По данным Адамян Л.В. восстановление репродуктивной функции только после миомэктомии с последующим восстановлением нарушенных топографо-анатомических взаимоотношений и целостности матки наблюдается у каждой четвертой пациентки [75].

Медикаментозное лечение миомы матки обеспечивает краткосрочное купирование симптомов заболевания, временную стабилизацию роста миоматозных узлов [76].

Миомэктомия является основным методом лечения миомы матки, а полное излечение достигается с помощью гистерэктомии [17], [18].

Однако показания к реконструктивно-пластическим операциям должны быть расширены в связи с тенденцией к поздней реализации репродуктивной функции [77]. Миомэктомия сопровождается большей длительностью операции, высоким риском интраоперационной кровопотери, требует большего опыта и хирургических навыков.

Невысока частота использования альтернативных методов лечения миомы матки (эмболизация маточных артерий, FUS-абляция), которые позволяют остановить рост миомы, привести к ее регрессу [78]. После ЭМА и лапароскопической миомэктомии статистически значимо не выявлено рецидивов и роста миомы матки в трехлетнем периоде наблюдения, после FUS – абляции рецидивы и рост миоматозных узлов зарегистрированы в 38% случаев [20].

По данным Поротиковой И.Е. наиболее быстрый рост миоматозных узлов был отмечен после FUS – абляции ($18,2 \pm 11,4$ мес), ЭМА ($22,3 \pm 13,0$ мес) и МЭ ($24,6 \pm 13,2$ мес) [79].

В последнее время актуальным становится вопрос совершенствования реконструктивно-пластической хирургии матки. В ряде случаев миомэктомия проводится при рецидивах заболевания. Повторные органосохраняющие операции по поводу миомы матки являются менее благоприятными с точки зрения восстановления репродуктивной функции и более сложными в техническом плане.

Doridot V. et al. [80] определяют рецидив миомы матки по сумме показателей: наличие при ультразвуковом исследовании миоматозного узла более 2 см и появление клинических симптомов, предшествующих оперативному вмешательству.

Рецидив миомы может возникать иногда из мелких зачатков оставленных узелков, недоступных определению путем осмотра и пальпации.

Рецидивирование миомы матки является и мерилем квалификации хирурга в поиске и попытке удаления всех миоматозных узлов, хотя в ряде случаев наблюдаются рецидивы после тщательного удаления всех узлов, документированные при последующем обследовании [75].

Различны и противоречивы данные о зависимости рецидивирования миомы матки от доступа операции.

Частота рецидивов миомы матки после органосохраняющих операций, выполненных лапаротомным доступом, достигает 44%, при лапароскопическом доступе – достигает 55% случаев [80].

По данным Караваева Ю.Е. в 34,5% случаев наблюдались рецидивы миомы: после лапаротомии - в 30,4%, после лапароскопии – в 23,2%, после гистерорезектоскопии – в 18,8% и при сочетанном эндоскопическом вмешательстве – у 27,5% женщин [81].

Процент рецидива миомы матки по данным некоторых авторов достигает 41% через пять лет после операции и зависит от локализации и размеров узлов, гистологического строения опухоли [82].

По данным Li M., Leng J. не выявлено значимой разницы в частоте рецидивирования миомы после операций, выполненных лапароскопическим и лапаротомным доступами - 11,1% и 12,3% соответственно [83].

Hirschelmann и DeWild сообщили о более высокой частоте рецидивов после лапароскопической миомэктомии в сравнительном обзоре [84].

Аналогичные данные получены и Kuo-Chang Wen. Частота рецидива миомы матки после лапароскопической миомэктомии была значимо выше при пятилетнем наблюдении (35,2% при минилапаротомии и 57,7% при лапароскопии), но не было разницы при продолжительности наблюдения в десять лет [85].

В первые 5 лет выше частота рецидивов по сравнению со следующими 10 годами [85].

В исследовании, выполненном Jacobson J.F. et al., повторное вмешательство было проведено в 13,4% через 6 лет после миомэктомии [86]. S. Nishiyama утверждает, что риск рецидива после лапаротомной миомэктомии через 12 и 24 месяца составил 12,4 и 46,0%, соответственно. Четыре и более миоматозных узла и миомэктомия в анамнезе являются факторами риска рецидива заболевания [87]. Yoo E.H. et al. выявил рецидив заболевания после лапароскопической миомэктомии в 52.9% случаев при 5-летнем наблюдении, необходимость повторной операции составила 6.7% через 5 лет и 16% через 8 лет [88].

Процент рецидивов по данным мировой литературы варьирует от 11 до 40%, необходимость повторного оперативного лечения возникает у 1,3-27% больных [89].

Dong Gi Shin et al. сообщают, что предоперационное введение агнРГ предотвращает выявление небольших миоматозных узлов. Таким образом, применение агонистов ГнРГ в качестве предоперационного лечения повышает риск рецидива заболевания [90].

Миома матки относится к заболеваниям с наследственной предрасположенностью [91]. Опухоль наиболее часто выявлялась у сестер в 50% случаев, почти в 2 раза превышая популяционную частоту заболевания для женщин репродуктивного возраста – 20-25%. Миома матки была обнаружена впервые у каждой пятой дочери пробанда, что указывает на необходимость активного обследования ближайших родственниц больных миомой матки для раннего выявления опухоли [92].

Очевидно, что наличие семейной формы миомы матки и служит фактором риска рецидива заболевания.

В большинстве исследований по рецидивированию миомы матки вероятность рецидива связывают с количеством узлов (более трех) [87], возрастом пациенток (30-40 лет), отмеченным ростом миомы до операции, а также с гистологическими типами опухолей [81].

Нарушения менструального цикла, воспаление придатков матки, бесплодие до первой операции, недостаточный объем реабилитационных мероприятий могут являться причиной рецидива миомы матки [75].

Удаление миоматозных узлов не устраняет сопутствующих нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе, не влияет на генетические дефекты и другие этиологические факторы развития заболевания. Операция может служить и пусковым фактором развития новых миоматозных узлов, т.к. повреждения миометрия активизируют экспрессию митогенных и ангиогенных факторов роста.

Высокие показатели факторов роста протеина Ki-67 (Ki-67), прогестерона (PgR) и сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в миометрии и миоматозных узлах являются патогенетическими факторами рецидива. Высокий уровень тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 TIMP-1 в миометрии препятствует росту узлов и отсрочивает время возникновения рецидива заболевания [81].

При повышении пролиферации и снижении апоптоза наблюдаются высокие показатели рецидива миомы матки, что демонстрирует биологическую основу роста и одновременно дает обоснование таргетной терапии.

По данным литературы белок Ki-67 отражает количество клеток, находящихся в активной фазе клеточного цикла, и используется для оценки пролиферативной клеточной активности [93]. Опухоли с большей экспрессией Ki-67 являются более агрессивными [94], [95].

VEGF - сосудисто-эндотелиальный фактор роста, влияет на развитие новых кровеносных сосудов, играет важную роль в процессе опухолевого ангиогенеза.

Мутации в гене *TP 53* в большинстве случаев обуславливают снижение опухолевой супрессорной функции данного гена, влияют на смежные сигнальные пути, приводя к потенцированию пролиферативной активности клеток, их миграции и инвазии [96].

p16 является белком – супрессором опухолей, играет важную роль в регуляции клеточного цикла, замедляя прогрессирование клетки от фазы G1 к фазе S. При мутации данного гена упускается контроль над скоростью и порядком прохождения фаз деления клетки, пропадает чувствительность к сигналам, ингибирующим рост, клетка лишается способности вступать в состояние покоя, обретает свойства неконтролируемой пролиферации.

При анализе различных молекулярно-генетических подтипов ММ (с мутациями MED12, гиперэкспрессией HMGA2, инактивацией FH) было выявлено, что ER и PgR были высоко экспрессированы во всех типах миомы матки, но в миомах с инактивацией FH выявлена более низкая экспрессия ER и более высокая экспрессия PgR. Миомы с гиперэкспрессией HMGA2 имели значительно более высокие уровни пролиферации (Ki-67) и значительно низкий уровень экспрессии p16; именно этот тип миомы матки обладает быстрым ростом и достигает больших размеров [97].

Гистологические характеристики миомы матки важны для оценки потенциального рецидива заболевания.

Отсутствие зон роста и мелких узлов после перенесенной миомэктомии снижает риск рецидива заболевания. Среди рецидивных миом по гистологическому строению преобладают митотически активные и клеточные [81].

По данным Лебедевой Я.А. в 93,5% случаев риск рецидива миомы матки возрастает при уровне витамина D ниже 34,5 нг/мл, при достижении значения 38,6 нг/мл и выше риск повторного образования узлов минимален [98].

Увеличивающаяся частота миомы матки у больных репродуктивного периода, разноречивость литературных сведений, необходимость выявления значимых факторов, оказывающих влияние на возникновение, рост миоматозных узлов, обуславливают важность проведения дальнейших исследований.

Для повышения эффективности органосохраняющего лечения миомы матки у пациенток репродуктивного периода важно не только выявление

заболевания на ранних стадиях развития, но и оценка вероятности рецидива, что остается трудной и нерешенной проблемой [99].

Для поиска маркеров заболеваний в настоящее время все больше применяются постгеномные методы анализа, среди которых протеомные и метаболомные технологии занимают ведущие позиции [26].

Масс-спектрометрия - высокочувствительный метод идентификации индивидуальных соединений в многокомпонентных смесях [100], где количество веществ достигает несколько сотен, а диапазон концентраций может различаться на несколько порядков [101].

МС – это физический метод, основанный на измерении отношения массы к заряду исследуемых частиц. В противовес другим аналитическим физико-химическим методам, где детектируется излучение или поглощение энергии молекулами или атомами, в МС определяется соотношение массы и заряда частиц [101]. Принцип метода состоит в том, что вначале нейтральные частицы (атомы или молекулы) вещества превращают в заряженные частицы – ионы, вид и количество которых или их фрагментов свойственны для данной молекулы и обусловлены ее структурой [102]. Следующим этапом является разделение ионов по величине их отношения массы к заряду. Разделение проводится в условиях вакуума за счет воздействия на частицы статических или изменяющихся во времени электрических, магнитных или комбинированных полей. Измеряя электрический ток, образуемый направленно движущимися ионами, судят об атомарном и молекулярном составе анализируемого вещества [103]. Это наиболее универсальный способ определения не только состава исследуемых смесей, но, также, термодинамических или структурных характеристик компонентов [35].

Сопоставление масс-спектрометрических профилей группы образцов позволяет обнаружить воспроизводимые различия между этими группами. С этой целью полученные МС-данные подвергают анализу с применением особых математических алгоритмов, составляют классификационные модели,

оценивают эффективность. Применяться эти модели могут в последующем для диагностики заболеваний [104].

Достоинствами масс-спектрометрии являются: малое количество пробы, быстрое действие, высокая чувствительность и точность измерения, что позволяет применять его к решению широкого круга научных и технологических задач.

Неуклонно растет число новых областей для применения масс-спектрометрии [26], [27].

Помимо физики, химии, областей, в которых масс-спектрометры традиционно стоят в списке основных исследовательских инструментов, их применяют в биологии, медицине, криминалистике, экологии, геологии и археологии. Границы возможного применения масс-спектрометрии как в промышленности, так и в науке, постоянно расширяются. Эффективность ее применения во многих случаях зависит от способа введения пробы, способа ионизации, способа разделения частиц исследуемого вещества масс-анализатором. Расшифровка полученной информации не всегда является тривиальной, но, благодаря хорошей повторяемости результатов, высокой скорости анализа, и наличия обширных банков данных по спектрам различных веществ, масс-спектрометрия успешно применяется для решения широкого круга задач.

Применение МС в медицине началось с проведения иммуноанализа на наркотические средства, выявления врожденных метаболических нарушений [105], определения концентрации стероидных гормонов.

В 1971 г. Linus Pauling выдвинул возможность применения метаболома в диагностике заболеваний [106].

Метаболомика изучает конечные и промежуточные продукты обмена веществ в биологической системе [107], [108]. Метаболом (метаболический профиль) - совокупность всех низкомолекулярных метаболитов (<1500 Да) биологического образца [109], представляет собой уникальный химический

«отпечаток пальцев», специфичный для процессов, происходящих в живых клетках [110].

На сегодняшний день врачи используют только небольшую часть информации, содержащейся в метаболоме, т.к. исследуются ограниченный набор анализов химического состава крови для оценки состояния пациента: измерение уровня глюкозы, измерение уровня холестерина и липопротеинов высокой плотности/липопротеинов низкой плотности, креатинина и др. [109].

Исследования метаболома в сочетании с современными методами анализа многомерных данных позволяют выявить биомаркеры с высокой эффективностью. Т.к. сотни соединений измеряются параллельно (как единый «снимок» метаболизма), эксперимент по метаболомике обеспечивает индивидуальный метаболический профиль [111].

Метаболомика демонстрирует действенность при выявлении наследственных метаболических нарушений, при исследовании токсичности лекарственных средств (токсикогеномика), реакций организма на лекарственные препараты (фармакогеномика) [112], при изучении реакции организма на разнообразные пищевые продукты [113], [114].

Биологические маркеры способствуют уточнению диагноза заболевания и его исхода, пониманию патогенеза и патофизиологических механизмов, прогнозированию прогрессирования заболевания и мониторингованию его течения [115]. Биомаркеры определяют возможность выявления мишеней лекарственных препаратов, что может способствовать созданию новых лекарственных средств с заданными характеристиками, разработке новых терапевтических тактик [116].

Биомаркеры, концентрация которых может изменяться в биологических жидкостях (моче, крови, асцитической жидкости и др.) онкологических больных, представлены сложными белками с углеводным или липидным компонентом. Известные белковые биомаркеры применяются в серологической лабораторной диагностике в связи с тем, что присутствие и концентрации в биологических жидкостях организма коррелируют с

возникновением, развитием злокачественных процессов. Биомаркеры используются для оценки эффективности терапии, предикции развития онкологических процессов, доклинического выявления рецидивов [117].

Методами полного протеомного профилирования идентифицированы потенциальные белки-биомаркеры хронического и острого лимфолейкоза.

Определены вероятные белковые биомаркеры рака легкого, идентифицированные методами протеомного профилирования и аффинного обогащения с помощью аптамеров, – нейтрофил дефензин, малатдегидрогеназа, катепсин G и белок S100-A10.

Известно более 200 белков-мишеней, дезактивируя которые можно лечить различные заболевания. Для дезактивации каждой "мишени" отбирают лекарственные препараты, способные заменить недостающий клеточный лиганд, связать "мишень" избирательно и с наименьшей токсичностью [118].

В фармацевтике применяются конвейерные способы определения белков-мишеней. Если известен лиганд, то его иммобилизуют (на сорбенте) и применяют в качестве «наживки» для получения белков-мишеней из экстрактов тканей, клеток [119]. Связанный селективно материал смывают в жестких средах и подвергают масс-спектрометрическому анализу, с использованием гидролиза и ЖХ-МС-МС пептидов. Фармацевтические препараты, заведомо обладающие активностью, терапевтическим эффектом, могут выступать в качестве лигандов [118].

Клиническая липидомика – важнейшее направление метаболомики, которое подразделяется на липидомику клеточной архитектуры и мембран и липидомику медиаторов [113].

Нарушения липидного обмена приводят к развитию атеросклероза, сахарного диабета, ожирения [113]; обуславливают серьезные неврологические патологии, включающие биполярные расстройства и шизофрению, а также нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера [113].

В клинической практике внедрены метаболомные тесты для диагностики и прогнозирования хронической болезни почек [32], преэклампсии [33], для быстрого определения различных микроорганизмов в лабораториях микробиологии [120], для диагностики болезни Крона [121]. Протеомные подходы на основе МС были рекомендованы для диагностики рака яичников [28], молочной железы, легких [120].

Denkert C. et al. при проведении метаболомного анализа выявил различия более чем по 50 метаболитам, участвующим в обмене пиримидинов, пуринов, глицеролипидов, в энергетическом обмене, при сравнении инвазивной формы рака яичника и доброкачественных опухолей яичников [122].

Имеется ряд работ, свидетельствующих о возможности построения прогностической модели на наличие хронической инфекции у пациентов посредством определения летучих органических соединений - биомаркеров микроорганизмов в биологических средах (мокроте, моче, крови и т.д.) [123], выявления, видовой идентификации анаэробов [124].

Липидом и протеомика спинно-мозговой жидкости имеют важнейшее значение в диагностике и выявлении потенциальных маркеров шизофрении. В исследованиях по патогенезу шизофрении выявлена важная роль липидов, определено влияние омега-3-жирных кислот на исход фармакотерапии заболевания [116].

В процессе изучения и метаболомные маркеры эндометриоза, способствующие диагностике заболевания, интерпретации причин развития, различных степеней тяжести течения, а также содействующие разработке новых методов, схем терапии [125].

Для миомы матки, по аналогии со злокачественными опухолями, важным путем получения энергии является анаэробный гликолиз, что было констатировано значительным повышением в клетках опухоли концентрации молочной кислоты. В отличие от злокачественных опухолей, уровень холина в клетках повышен незначительно [126].

Масс-спектрометрия применяется также для интраоперационного анализа тканей, что позволяет в ходе операции определить границы опухоли.

Виды интраоперационного анализа тканей: *онлайн методы, когда данные о метаболомном, протеомном, липидомном составе тканей пациента получают непосредственно в ходе операции, *оффлайн методы - исследуемый участок ткани удаляется и отправляется на быстрый молекулярный анализ состава.

Оффлайн методами являются метод метод электрораспылительной ионизации с использованием твердой пробы (PESI - Probe Electrospray Ionization), десорбционной ионизации электроспреем (DESI - Desorption electrospray ionization), метод распыления мазка (TS - Thermospray), метод лазерной визуализации тканей с использованием матрично-активированной лазерной десорбции. К онлайн-методам относятся метод молекулярной ионизации iKnife на основе ионизации быстрым испарением (REIMS) [127] и метод молекулярной ионизации с использованием MasSpecPen [128].

При применении DESI спрей растворителя (вода/метанол, вода/ацетонитрил) направляется на образец, происходит десорбция молекул ткани под действием молекул спрея [129]. Чувствительность и специфичность метода достигает 97,4% и 98,5% соответственно с разрешением около 250 мкм [130].

Альтернативным методом исследования является метод PESI, в котором спрей подается на иглу с образцом ткани, находящейся под напряжением. Точность определения границ опухоли при данном методе около 1 мм с предсказательной точностью 84% [131].

Наименее инвазивным является метод TS [132], в котором игла погружается в ткань, а затем вставляется в источник масс-спектрометра, где на нее подается напряжение и растворитель. Предсказательной способностью метод несколько уступает DESI (96% против 97,5%) [133].

Метод молекулярной ионизации iKnife на основе ионизации быстрым испарением (REIMS) [127] с применением электроскальпеля является

единственным широко применяемым методом онлайн анализа ткани. При применении iKnife к определению опухолевых тканей молочной железы распознавание происходило с чувствительностью 91% и специфичностью 99% с используемым разрешением 1-3 мм [134]. В связи с высокой стоимостью необходимого оборудования (масс-спектрометры высокого разрешения) массовое использование этого метода в медицинских учреждениях затруднено.

Огромное количество исследований посвящено различным аспектам миомы матки, однако до настоящего времени не изучены этиология и патогенез заболевания, отсутствуют методы прогнозирования темпов роста, рецидивирования. Представляет большую ценность разработка современных подходов предикции рецидива миомы матки с использованием высокоинформативного метода МС.

Выявлен потенциальный маркер для диагностики миомы матки – гликопротеин Тенасцин - С [135], чрезмерная экспрессия которого определяется во всех образцах миомы независимо от их размера, генетического подтипа.

При проведении Heinonen N. et al. метаболомного профилирования 25 образцов миомы и 17 миометрия в 3 подтипах миомы матки: с инактивацией гена фермента фумарат дегидратазы (FH), мутацией MED12, транслокацией HMGA2 [136] получены следующие результаты: наиболее значимым метаболитом является гомокарнозин, уровень которого снижена при всех миомах независимо от подтипа; уровни сфинголипидов, фосфатидилсеринов, Vit A и Vit C снижены в миомах подтипа MED12. Выявлено значительное повышение метаболитов в миомах подтипа FH, понижение метаболитов в миомах подтипа MED 12. Общее снижение метаболитов способствует ограничению поставок строительных компонентов, что может объяснить значительно меньший размер миомы подтипа MED 12 [136]. О корреляции размера узла и мутации MED 12 указывает и Panasen A., выявив наличие множественных, небольших миоматозных узлов при данной мутации [137].

Сравнительное изучение МС профилей образцов миоматозных узлов, миометрия предоставит новые молекулярные маркеры для диагностики, прогноза течения заболевания. В последующем полученные результаты исследований могут быть применимы для определения оптимальной тактики лечения больных миомой матки.

Проблема миомы матки подталкивает медицинскую науку и практику сосредоточиться на изучении этиологических факторов, патогенеза и особенностей течения заболевания, на поисках новых перспектив прогноза рецидивирования.

Учитывая большую распространенность миомы матки, увеличивающуюся потребность женщин в решении репродуктивных задач, органосохраняющее лечение является одним из приоритетных векторов современной гинекологии [138]. Реконструктивно-пластические операции сопряжены с высоким риском рецидивирования и повторного оперативного вмешательства. Поэтому объем операции необходимо выбирать исходя из репродуктивных планов и возраста пациентки; семейной предрасположенности; размеров, количества, темпов роста миомы.

Все вышеуказанное обозначает ценность разработки новых подходов диагностики с использованием неинвазивных, малоинвазивных методов обследования, обеспечивающих прогноз возможных рецидивов и темпов роста миоматозных узлов. Поиск и внедрение новых методик диагностики миомы матки с определением важнейших факторов рецидивирования заболевания предоставит возможность персонафицировать подходы к лечению, реабилитации пациенток с миомой матки.

1.2 Классификация миомы матки

Миому матки классифицируют в зависимости от локализации, размеров, направления роста миоматозных узлов, клинических проявлений, морфологического строения [39], [41], [139]–[141].

I. Клинико-анатомическая классификация:

- субсерозная лейомиома;
- интрамуральная лейомиома;
- субмукозная (подслизистая лейомиома);
- педункулярная;
- интралигаментарная;
- паразитирующая.

II. Классификация ВОЗ в зависимости от степени дифференцировки [141]:

- * обычная лейомиома - зрелая доброкачественная опухоль;
- * клеточная лейомиома;
- * причудливая лейомиома;
- * лейомиобластома;
- * внутрисосудистый лейомиоматоз;
- * пролиферирующая лейомиома;
- * лейомиома с явлениями предсаркомы (малигнизирующаяся).

III. Согласно рекомендациям Европейского Общества Репродукции человека (ESHRE), небольшими следует считать миомы до 5см, большими-миомы более 5см.

IV. Классификация европейской ассоциации гинекологов эндоскопистов (1995г):

1. Три типа субмукозной лейомиомы матки по степени деформации ее полости:

- * 0 тип – полностью подслизистый узел, не проникающий в миометрий.
- * I тип – менее 50% узла проникает в миометрий.
- * II тип – более 50% его пенетрирует в миометрий.

2. Субсерозные узлы:

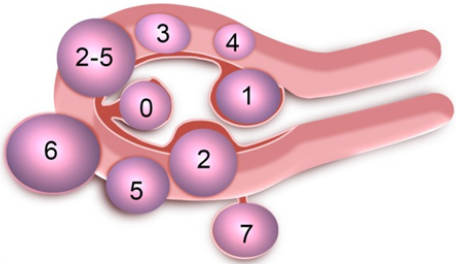
Тип «0» – миоматозный узел на ножке, расположенный полностью в брюшной полости;

Тип I - менее 50% объема миоматозного узла располагается межмышечно. Большая его часть- в брюшной полости.

Тип II - более 50% объема миоматозного узла располагается межмышечно, меньшая его часть- в брюшной полости.

V. Классификация миомы матки Международной федерации гинекологии и акушерства представлена в Таблице 1 (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), 2011, 2018 [142], [143]:

Таблица 1. Классификация миомы матки Международной федерации гинекологии и акушерства

 <p>Leiomyoma subclassification system</p>	Субмукозная миома	0	Узел в полости на «ножке»
		1	< 50% интрамуральный компонент
		2	≥ интрамуральный компонент
		3	Контактирует с эндометрием, 100% интрамуральный узел
	Другие	4	Интрамуральная
		5	Субсерозная ≥50% интрамуральная
		6	Субсерозная <50% интрамуральная
		7	Субсерозная на «ножке»
	8	Другая	

	Гибридная (контактирует с эндометрием и серозной оболочкой)	2-5	Субмукозная или субсерозная,
--	--	-----	---------------------------------

VI. Гистологическая классификация:

- * 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

VII. Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ 10):

D25. Лейомиома матки

D25.0 Подслизистая лейомиома матки

D25.1 Интрамуральная лейомиома матки

D25.2 Субсерозная лейомиома матки

D25.9 Лейомиома матки неуточненная

D26. Другие доброкачественные новообразования матки

D26.0 Другие доброкачественные новообразования матки, шейки

матки

D26.1 Другие доброкачественные новообразования матки, тела матки

D26.7 Другие доброкачественные новообразования матки, других частей матки

D26.9 Другие доброкачественные новообразования матки матки неуточненной части

O34.1 Опухоль тела матки (при беременности), требующая предоставления медицинской помощи матери.

1.3 Методы лечения миомы матки

К органосохраняющим операциям при миоме матки достаточно долгое время относили вмешательства, направленные на сохранение менструальной функции (высокая субтотальная гистерэктомия, дефундация матки, различные виды горизонтальных и вертикальных резекций матки) [144]. Реализации таких оперативных вмешательств способствовал низкий уровень осложнений и смертности по сравнению с миомэктомией, а также существовавшие мнение о роли эндометрия в гормональной регуляции.

В связи с совершенствованием методик хирургического лечения (современный шовный материал, появление противоспаечных барьеров, развитие эндоскопических технологии), прогрессом вспомогательных репродуктивных технологий потеряла свою актуальность позиция нецелесообразности проведения миомэктомии женщинам старше 40 лет в связи с малой вероятностью восстановления репродуктивной функции.

Большинству пациенток с миомой матки необходимо хирургическое лечение - миомэктомия (МЭ), которая рассматривается врачами как наиболее результативный метод лечения у женщин репродуктивного возраста [145]. Миомэктомия является операцией, ориентированной на сохранение и

восстановление репродуктивной функции, менструального цикла женщины [146].

Вопрос о выборе доступа операции является наиболее дискуссионным [147], зависит от размеров опухоли, локализации, множественности патологических изменений, а также от опыта хирурга и хирургической бригады.

- Миомэктомия лапаротомным доступом.

Washington Lemuel Atlee 28 августа 1844 г. в Филадельфии, Пенсильвания, США провел первую успешную лапаротомную миомэктомию.

- При рождающихся субмукозных узлах миомэктомия может проводиться влагалищным доступом. Узел опухоли захватывается пулевыми щипцами, вращающими движениями узел откручивается.

- Миомэктомия лапароскопическим доступом.

В 1979 году немецкий гинеколог Semm K. выполнил и описал первый случай лапароскопической миомэктомии [148], [149].

Современная степень развития эндоскопии позволяет выполнять миомэктомию лапароскопическим доступом. Основными достоинствами метода являются: уменьшение длительности госпитализации, быстрая послеоперационная реабилитация пациенток [150], низкая частота послеоперационных осложнений, хороший косметический результат [146], [151].

При ушивании ложа миоматозного узла следует предпочитать экстракорпоральную технику завязывания узлов, которая способна обеспечить достаточную степень натяжения нитей [144].

При проведении лапароскопической миомэктомии следует придерживаться принципов: удалять максимальное количество узлов через минимальное число разрезов, по возможности не вскрывать полости матки, ушивать рану на матке послойно, применять современный шовный материал, использовать противоспаечные барьеры для снижения спайкообразования [152], [153].

Широкое распространение в хирургической практике, в том числе и в оперативной гинекологии нашли атравматические, ареактивные синтетические рассасывающиеся шовные материалы на основе полимеров (полиглактин (Vicryl), полигликолевая кислота (Dexon)) [152]. Высокая прочность, длительный период рассасывания, отсутствие воспалительной реакции тканей уменьшают риск возникновения спаечного процесса после оперативного вмешательства. Клеи на основе фибрина, противоспаечные барьеры (Interseed, Goretex, Seprafilm), гели (Intergel) эффективны в отношении послеоперационных спаек [144].

Отсутствие пальпаторной возможности при лапароскопической миомэктомии затрудняет поиск, удаление небольших миоматозных узлов. Результаты по восстановлению фертильности и исходы беременности сопоставимы при лапароскопическом и лапаротомном доступах, значимых различий нет [154].

Возможность временной двусторонней окклюзии маточных артерий во время лапароскопической миомэктомии уменьшает объем кровопотери, не увеличивает время операции [155].

- Субмукозные миоматозные узлы (0-II типа ESGE) до 5-6 см в диаметре удаляют по методике, описанной Bettocchi S. [156], [157] при помощи моно-/биполярного гистерорезектоскопа [146], [158], [159], [160], [161], [162].

Первая гистерорезектоскопическая миомэктомия была выполнена в 1976 году, когда Neuwirth R.S. [163] резецировал миому с помощью урологического резектоскопа, монополярного тока и 32% декстрана в качестве среды. В 1987 году Hallel J.P. [164] сообщил о разработке гинекологического резектоскопа, в котором урологический инструмент был превращен в устройство с непрерывным потоком с оптикой 0°, с 1,5% глицином в качестве среды.

Описаны несколько техник гистерорезектоскопической миомэктомии: 1) отсечение ножки миоматозного узла с последующим извлечением миомы при помощи щипцов, 2) техника нарезки – повторное и последовательное прохождение режущей петли, позволяющее нарезать миому на мелкие стружки,

3) 2-этапная миомэктомия – для миоматозных узлов больших размеров интерстицио-субмукозной локализации, 4) техника гидромассажа – использование быстрых изменений внутриматочного давления [165].

Показания к хирургическому лечению миомы матки [37]:

- 1) аномальные маточные кровотечения, приводящие к анемизации пациентки;
- 2) снижающая качество жизни хроническая тазовая боль;
- 3) сдавление смежных органов (прямая кишка, мочевого пузыря, мочеточники);
- 4) размер опухоли более 12 недель беременности;
- 5) отмеченный рост опухоли;
- 7) нарушение репродуктивной функции (невынашивание беременности, бесплодие при отсутствии других причин);
- 6) субмукозное расположение узла миомы;
- 8) признаки нарушения кровообращения в узлах миомы матки (некроз, отек, гиалиноз).

Альтернативными вариантами миомэктомии являются эмболизация маточных артерий [166], FUS – абляция [167], [168]; радиоволновая абляция, криодеструкция и другие экспериментальные методы используются крайне редко.

С 1970 г. в гинекологической практике стала использоваться ЭМА, когда S. Smith применил ее для остановки кровотечения в послеоперационном периоде. Этот метод был впервые использован в 1995 году для лечения симптомной миомы матки у пациенток, планирующих реализацию репродуктивной функции [169], [170].

Основной задачей ЭМА является эмболизация сосуда, питающего миоматозный узел [146].

Осуществление двусторонней эмболизации не удается у примерно 10% пациенток, после ЭМА у 70% возникает выраженный болевой синдром, лихорадка, что требует госпитализации, начала антибактериальной терапии и

назначения наркотических анальгетиков у более чем трети больных. Долгосрочные исследования показывают частоту повторных операции в 20-33% случаев во временном интервале от 18 месяцев до 5 лет [17].

FUS - абляция - это технология неинвазивной термоабляционной деструкции тканей высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком под контролем МРТ [171]. Подвергается термической деструкции только миоматозный узел, окружающие ткани остаются интактными [70]. Результатом FUS – абляции является сухой некроз опухоли с последующим переходом в фиброз.

После ЭМА, FUS - абляции у больных миомой матки могут возникнуть рост миомы, некроз, возобновление симптомов заболевания, что приводит к повторному оперативному вмешательству.

Реконструктивно-пластические операции после ранее проведенной ЭМА, FUS - абляции и миомэктомии относятся к ряду сложных из-за дегенеративных изменений, отека, некроза, отсутствия четких границ и повышенной кровоточивости тканей (в случае ЭМА). После ЭМА и FUS - абляции выявлено снижение рецептивности эндометрия [146].

Криомиолиз включает зонд с охлаждающим агентом, который наносится на миому, вызывая коагуляцию питающих кровеносных сосудов. Благодаря этой процедуре кровоток уменьшается, что приводит к некрозу миоматозного узла [172].

Ультразвуковой лапароскопический криомиолиз является наиболее распространенным методом криохирургии. Во время лапароскопического криомиолиза зонд вводится через троакарное отверстие в брюшную полость и направляется к миоматозному узлу. Как только достигается правильное размещение криозонда, начинается замораживание путем охлаждения криозонда до температуры -180°C . Последующие циклы замораживания поддерживают температуру -20°C и ниже, обеспечивая гибель клеток. Циклы заморозки / оттаивания проводятся для дальнейшей дегенерации клеток миомы. Вся процедура обычно занимает 1-2 часа [173].

В отличие от криомиолиза, радиочастотная абляция использует тепло, производимое высокочастотными колебаниями, чередующимися с электрическим полем [174], создавая локальное повреждение тканей с последующим коагуляционным некрозом [175]. Направляемая ультразвуковой или лапароскопической видеокамерой, радиочастотная абляционная игла вводится трансвагинально или через пупочный разрез и располагается по центру внутри миомы матки. Температура абляции может быть в диапазоне от 85 ° C до 100 ° C [176], [177]. Ограничение этих методов является отсутствие морфологической оценки миоматозного узла [178].

Однако, у пациенток, планирующих реализацию репродуктивной функции, предпочтение следует отдавать хирургическому методу (миомэктомии).

Таким образом, высокая частота встречаемости миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, высокий риск рецидивирования диктуют необходимость проведения исследований для выявления маркеров заболевания, оценки вероятности рецидива миомы матки. Приоритетным направлением развития биомедицинской науки является проблема поиска маркеров социально-значимых заболеваний, т.к. маркеры предоставляют возможность детализации молекулярных механизмов развития патологических процессов, разработки алгоритмов для диагностики и контроля лечения.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1 Дизайн исследования

Диссертационная работа проведена на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). Для решения поставленных задач проанализированы результаты комплексного обследования и органосохраняющего хирургического лечения 800 больных миомой матки, выполненных в гинекологическом отделении отдела оперативной гинекологии и общей хирургии (руководитель – академик РАН Л.В. Адамян). Для оценки патогенеза рецидивирования миомы матки у 31 пациентки выполнено морфологическое и иммуногистохимическое исследование тканей миометрия и миоматозных узлов. Морфологическое исследование образцов тканей проведено в патоморфологическом отделении на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель отделения – д.м.н., профессор А.И. Щеголев). Для выявления молекулярно-биологических механизмов рецидивирования миомы матки метаболомное профилирование плазмы крови, тканей миометрия, миоматозных узлов, эндометрия. Масс-спектрометрическое исследование биологических образцов осуществлялось в отделе системной биологии в репродукции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ (заведующий – к.ф.-м.н. В.Е. Франкевич).

В клиническое исследование включались пациентки только после получения информированного согласия по стандартам Этического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование одобрено экспертной комиссией ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по вопросам медицинской этики.

Критерии включения:

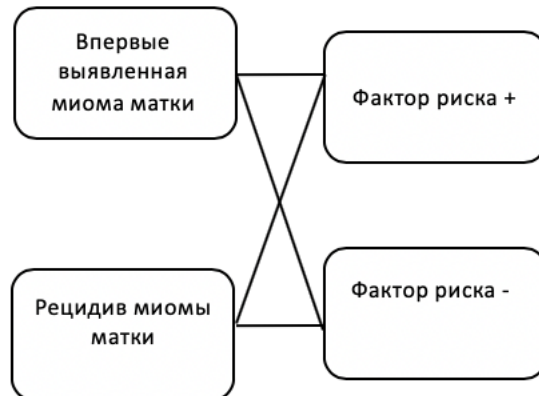
1. репродуктивный возраст пациенток (18-45 лет);
2. наличие миомы матки;
3. заинтересованность пациентки в сохранении репродуктивной функции;
4. отсутствие гормональной терапии в течение 6 месяцев и более до оперативного вмешательства;
5. регулярный менструальный цикл.

Критерии исключения:

1. Радикальный объем оперативного лечения (гистерэктомия).
2. Пациентки моложе 18 лет и старше 45 лет.
3. Противопоказания к хирургическому лечению.
4. Наличие онкологических заболеваний.
5. Наличие инфекций, передающихся половым путем (ИППП).
6. Наличие острых инфекционных заболеваний.
7. Системные аутоиммунные заболевания (СКВ, склеродермия, ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром, системные васкулиты).
8. Острые воспалительные заболевания органов малого таза.
9. Тяжелая экстрагенитальная патология.

Дизайн исследования к задаче № 1

Ретроспективное исследование случай-контроль



Предикторы:

1- Данные анамнеза (раннее менархе, возраст женщины, паритет, социальный статус, соматическая патология, курение, гормональная терапия, семейный анамнез).

2- Тяжесть клинических проявлений (болевого синдром, аномальные маточные кровотечения, бесплодие, нарушение функции соседних органов).

Группы:

1 - пациентки с впервые выявленной миомой матки

2 – пациентки, оперированные по поводу рецидива заболевания

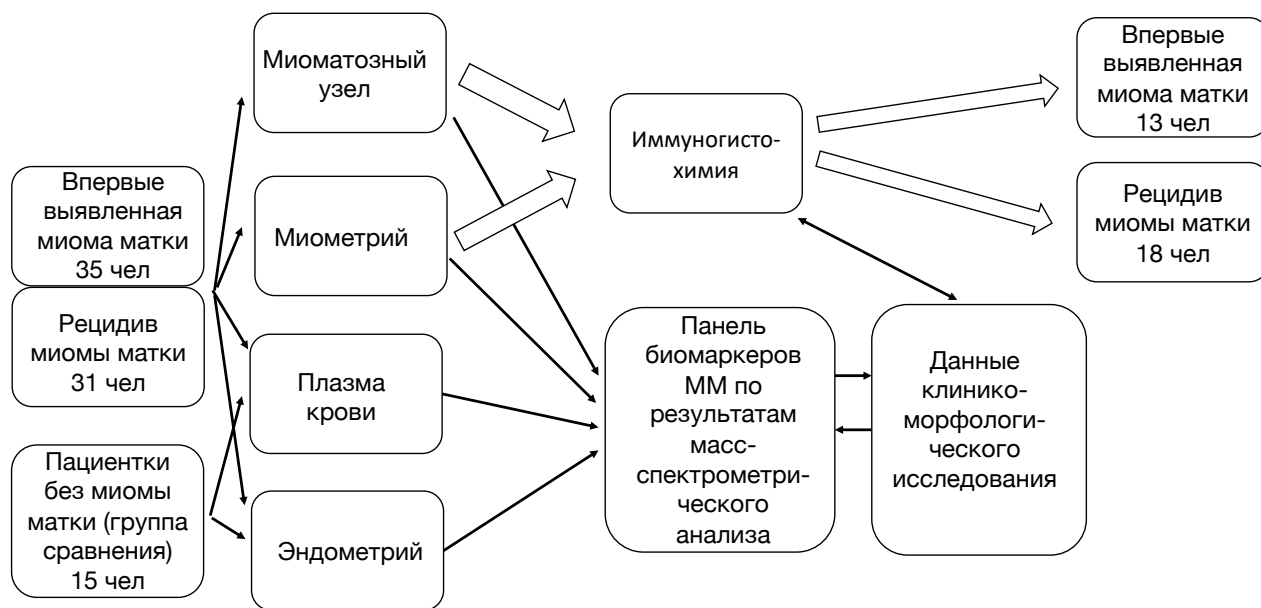
Для выполнения поставленной задачи в исследование были включены 800 пациенток с диагнозом Миома матки, которым было проведено органосохраняющее хирургическое лечение.

Конечные точки:

Оценка шансов развития миомы матки и рецидива миомы матки в зависимости от выявленных факторов риска.

Дизайн к задачам № 2,3,4,5

Одномоментное исследование в параллельных группах



Группы:

- 1- пациентки с миомой матки
- 2- пациенты с рецидивом миомы матки
- 3- пациентки с отсутствием миомы матки как по данным УЗИ, так и интраоперационно (группа сравнения).

Конечные точки исследования:

- 1) По полученным массивам масс-спектров в результате исследования биологических образцов определить набор метаболитов, позволяющий отличить патологию от группы сравнения.
- 2) Определение оптимальных биологических образцов для диагностики миомы матки по метаболиту.
- 3) Сравнение уровней метаболитов с клинической картиной, инструментальными методами диагностики, хирургическим диагнозом и патолого-анатомическим заключением.

3. Объект исследования:

3 группы пациенток:

- 1 Пациентки с впервые выявленной миомой матки
- 2 Пациентки с рецидивом миомы матки

3 группа сравнения – пациентки, подвергшиеся оперативному лечению по поводу бесплодия, внутриматочной перегородки

2.2 Клинико-лабораторные методы исследования

При изучении анамнеза выясняли жалобы при обращении в стационар, длительность, ранее проведенное лечение (консервативное и/или оперативное) и его эффективность; анализировали перенесенные острые и хронические экстрагенитальные и гинекологические заболевания, семейный анамнез, возраст наступления первой менструации, характеристики менструального цикла, количество беременностей, их течение и исходы.

Анализировали общее состояние пациенток: массу, рост, индекс массы тела (ИМТ), степень полового развития. При объективном осмотре оценивали состояние кожных покровов, периферических лимфатических узлов, развитие и распределение подкожной жировой клетчатки, проводили пальпацию щитовидной железы, определяли состояние дыхательной и сердечно-сосудистой системы, измеряли температуру тела, определяли форму живота, болезненность при пальпации, симптомы раздражения брюшины, состояние молочных желез, мочевой системы, симптом поколачивания, физиологические отправления. Подробной оценке подвергались ранее перенесенные хирургические вмешательства.

При гинекологическом обследовании: проводили исследование наружных и внутренних половых органов, влагалища, шейки матки в зеркалах, бимануального влагалищного исследования.

До поступления в стационар, во время проведения предоперационной подготовки и в постоперационном периоде выполняли контроль параклинических данных.

Исследования включали в себя: определение группы крови и Rh-фактора, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови,

гемостазиограмму, исследование крови на наличие сифилиса, вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита (В, С).

Пациентам были взяты мазки на флору с определением степени чистоты, проводилось цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса.

Пациенткам проводили рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, по показаниям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, щитовидной железы.

Перед оперативным лечением пациентки осмотрены врачом-терапевтом и врачом-анестезиологом, а также другими специалистами (врачом-эндокринологом, врачом-кардиологом, врачом-офтальмологом, врачом-неврологом) при необходимости.

2.3 Специальные методы исследования

Ультразвуковое исследование органов малого таза выполняли в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель отделения – д.м.н., профессор А.И. Гус) с помощью приборов GE Volusion E8 (Австрия), Medison Accuvix A30 (Южная Корея), при использовании трансабдоминального и трансвагинального датчиков 3,5 и 5,0 МГц.

2.4 Эндоскопические методы исследования

2.4.1 Жидкостная гистероскопия

При помощи жидкостной гистероскопии изучали состояние полости матки, исключали наличие внутриматочной патологии, патологии эндометрия, наличие субмукозных узлов. Использовали жесткий гистероскоп фирмы «Karl Storz» с наружным диаметром 5 мм. Проводили ревизию полости матки с

использованием стерильного 0,9% раствора хлорида натрия, который вводили с помощью специальной аппаратуры «Karl Storz». После визуального осмотра полости матки выполняли отдельное диагностическое выскабливание эндцервикса и эндометрия с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Небольшая часть эндометрия размером 0,5 x 0,5 см женщин группы сравнения направлялась для МС анализа.

При обнаружении субмукозных миоматозных узлов выполнялась гистерорезектоскопия (HRS) при помощи резектоскопа (Karl Storz GmbH & Co., Германия), имеющего наружный диаметр 9 мм. С использованием U – образного электрода последовательно удалялся миоматозный узел фрагментацией. Видимые кровоточащие сосуды коагулировали током 50-60 Вт шариковым электродом.

2.4.2 Лапароскопия

В условиях эндотрахеального наркоза выполняли лапароскопию по стандартной закрытой методике.

После опорожнения мочевого пузыря при горизонтальном положении пациентки на спине (в положении для литотомии) в брюшную полость вводили иглу Вереша через разрез в области пупка и с помощью инсуффлятора Endoflator (Karl Storz GmbH & Co., Германия) осуществляли наложение пневмоперитонеума с давлением до 12 мм.рт.ст. Для создания пневмоперитонеума использовался углекислый газ. 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), соединенный с источником света и эндовидеокамерой. Пациентку переводили в положение Тренделенбурга (20-30°). Для вторичных проколов брюшной стенки использовали 5; 10 и 12 мм троакары (Apple Medical Corp., США, ООО Апекс Мед, Россия или Karl Storz GmbH & Co., Германия). В работе использовались оборудование и инструменты фирмы «Karl Storz» (Германия).

При удалении субсерозных миоматозных узлов ножку узла коагулировали биполярным коагулятором и пересекали ножницами или монополярной иглой. При удалении субсерозных узлов на широком основании осуществляли ушивание матки отдельными викриловыми швами в 1 ряд.

Над поверхностью интерстициальных и интерстицио-субсерозных узлов производили разрезы стенки матки при помощи моноиглы, вылуцивали узлы тупым и острым путем с последующим их удалением. Гемостаз обеспечивали биполярным коагулятором. Ложе узла ушивали восьмиобразными швами в 2-3 ряда (Vicryl). Миоматозные узлы удаляли из брюшной полости через троакарное отверстие путем механической морцелляции или электроморцелляции.

Для проведения интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов

использовался аппарат «Cell Saver 5+» производства Haemonetics (США).

Все удаленные миоматозные узлы отправлялись на патоморфологическое и масс-спектрометрическое исследование.

2.5 Патоморфологические методы исследования

Проводили морфологическое исследование операционного материала (тканей миометрия и миоматозных узлов) в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель отделения – д.м.н., профессор А.И. Щеголев) по стандартным методикам.

Фиксировали материал в 10% растворе нейтрального формалина, подвергали обработке с помощью аппарата гистологической проводки тканей фирмы «Pool of Scientific Instruments» (Швейцария), заливали в парафин. Суммарная продолжительность фиксации материала, проводки и заливки в парафин не превышала 24 часов.

Изучали макропрепараты, серийные парафиновые срезы толщиной 5мкм с окраской гематоксилином и эозином. Для морфологического исследования из каждого блока получали не менее 10 ступенчатых срезов. Иммуногистохимические реакции ставились на серийных парафиновых срезах толщиной 4 мкм на стеклах с адгезивным силанизированным покрытием и восстановление антигенности тканей в ретривире.

После снятия парафина со срезов, их регидратировали в батарее спиртов 95, 80 70, инкубируя в каждом растворе по 2 минуты. Восстановление антигенной активности проводили в PT Link («Dako») при температуре 97°C в течение 20 мин. в 10 мМ цитратном буфере pH 6,0. Остывшие стекла помещали во влажные камеры (для предотвращения высыхания срезов), инкубировали 15 минут в 3% растворе перекиси водорода для блокирования эндогенной пероксидазы. Реакцию с первичными антителами проводили в течение 30 минут при комнатной температуре. В исследовании использовались моноклональные и поликлональные антитела к Ki-67, PgR-A, ER- α , p16, p53

(clone Ventana), VEGF (abcam 1:100).

Экспрессия Ki-67, VEGF оценивалась в процентах, PgR-A и ER- α – по Histo-score по формуле: $HS=1a + 1b + 3c$; где a – процент слабо окрашенных клеток, b - процент умеренно окрашенных клеток, c - процент сильно окрашенных клеток; 1,2,3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах. Оценку результатов проводили по следующей шкале: 0-10 баллов – отсутствие экспрессии, 11-100 баллов – слабая экспрессия, 101-200 баллов – умеренная экспрессия, 201-300 баллов – выраженная экспрессия. Результат p16, p53 оценивали в процентах (учитывалась умеренная и выраженная интенсивность окрашивания).

В качестве вторичных антител использовали смесь противомышиных и противокроличьих антител со стрептовидин-биотиновым комплексом.

Для правильной постановки ИГХ реакций ставили положительные и отрицательные контроли. В качестве отрицательных контролей брали образцы исследуемых срезов, которые подвергались стандартной процедуре ИГХ реакции, без добавления первичных антител. Положительные контроли для каждого антитела выбирали в соответствии со спецификациями от фирмы производителя. После проведения ИГХ реакций срезы контрастировали гематоксилином и заключали в синтетическую среду «Shandon mount TM» (USA).

2.6 Статистические методы обработки данных

С помощью таблиц Microsoft Excel и статистических программ IBM SPSS Statistics V22 (США) проводилась статистическая обработка данных с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Методом вариационной статистики были обработаны все полученные клинико-анамнестические данные. Рассчитывали среднее значение и среднеквадратичное отклонение для параметрических данных, медиану и интерквартильный размах (ИР) - для непараметрических данных, для

качественных данных рассчитывали частоты (%). Для сравнения категориальных данных в группах, а также для оценки значимых различий между ними использовали тест χ^2 . После построения таблиц сопряженности проводили тест χ^2 . Для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики (t-тест), непараметрической статистики – тест Манна - Уитни. Статистически значимыми считали различия между статистическими величинами при уровне достоверности $p < 0,05$.

2.7 Масс-спектрометрическое исследование

Биологические образцы для МС исследования были получены в гинекологическом отделении отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Накануне оперативного вмешательства проводился забор крови натощак. Кровь забирала в вакуумную стерильную пробирку с ЭДТА – натрий (0,5мл 1,5% раствора на 10 мл крови), центрифугировали в течение 10 мин при 2500 оборотах для получения плазмы. Крио-пробирка с плазмой крови в жидком азоте транспортировалась в биобанк, где хранилась при температуре -80С до анализа.

Экстракты липидов получали в соответствии с модифицированным методом Фолча [179]. В ходе исследования к 40 мл образца плазмы добавляли 480мл смеси хлороформ-метанол (2:1), смесь подвергалась действию ультразвука в течение 10 минут, после чего к смеси добавляли 150 мл H₂O и пропускали через Vortex в течение 10 секунд. Смесь центрифугировали при температуре окружающей среды на протяжении 5 мин при 15000 об./мин. Отбирали органический слой, содержащий липиды, подвергали вакуумной сушке, затем повторно растворяли в смеси 100 мл изопропанола и 100 мл ацетонитрила для последующего МС анализа.

Забор тканей (эндометрия, миометрия, миоматозных узлов) проводился во время оперативного вмешательства. Образцы тканей забирала в стерильную пробирку, в жидком азоте транспортировались в биобанк, где хранились при температуре -80С до анализа.

Экстракты липидов получали в соответствии с модифицированным методом Фолча [179]. В ходе данного исследования брали 50мг ткани, гомогенизировали (в азоте), добавляли 5 мл внутреннего стандарта, 700 мл смеси хлороформ-метанол (2:1), переносили в эппендорф. После центрифугирования к смеси добавляли 700 мл хлороформ-метанола (2:1), переносили в эппендорф. Полученная смесь подвергалась действию

ультразвука на протяжении 10 минут, после чего к смеси добавляли 440 мл NaCl (1M) и пропускали через Vortex в течение 10 секунд.

Смесь центрифугировали при температуре окружающей среды в течение 5 мин при 15000 об./мин. Отбирали органический слой, содержащий липиды, подвергали вакуумной сушке, затем повторно растворяли в смеси 250 мл изопропанола и 250 мл ацетонитрила для последующего МС анализа.

Образцы анализировали на жидкостном хроматографе Dionex Ultimate 3000 (ThermoScientific, Бремен, Германия), сопряженном с масс-спектрометром Maxis Impact qTOF (Bruker Daltonics, Бремен, Германия). Экстракты липидов разделяли на колонке Zorbax SB-C18 (0,5x150 мм, сорбент 5 мкм, Agilent), объем инжестируемого образца 3 мкл, скорость потока 40 мкл/мин., температура колонки 50°C, градиент подвижной фазы: 0 – 0,5 минут, 70% А + 30% В, 20,5 - 30,5 минут, 1% А + 99% В, 31 - 33минуты, 70% А + 30% В, где А – 10 ммоль/л раствор формиата аммония и 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитрил/Н₂О (60/40), В – 10 ммоль/л раствор формиата аммония и 0,1% раствор муравьиной кислоты в изопропанол/ацетонитрил/Н₂О (90/8/2). Масс-спектры получали в режиме положительных ионов в диапазоне m/z 400-1000 со следующими настройками: напряжение на капилляре 4,1 кВ, давление распыляющего газа 0,7 бар, скорость потока осушающего газа 6 л/мин, температура осушающего газа 200 °С [180], [181].

МС данные обрабатывались методом дискриминантного анализа с проекцией на латентные структуры (OPLS-DA), позволяющим построить статистическую модель на некоторой обучающей выборке, для которой принадлежность каждого образца к той или иной группе известна. В уже существующую модель встраивался каждый новый образец, оценивалась принадлежность нового образца к какой-либо из рассматриваемых групп. Данный способ позволяет классифицировать образцы, а также определяет какие именно ионы (с максимальным VIP) ответственны за различия в группах.

Липиды идентифицировали с использованием R-скрипта Lipid Match [182] по точной массе с помощью базы данных Lipid Maps [183] и по характерным тандемным масс-спектрам (МС/МС).

ГЛАВА 3. Клиническая характеристика пациенток

В исследование были включены 800 пациенток с диагнозом Миома матки, которым было проведено органосохраняющее хирургическое лечение. Диагноз установлен на основании данных гинекологического осмотра, ультразвукового исследования, окончательно верифицирован во всех случаях при морфологическом исследовании.

В зависимости от отягощенности семейного анамнеза пациентки подразделены на 4 подгруппы: 1) пациентки, оперированные впервые по поводу миомы матки без наличия семейного анамнеза по данной нозологии – 554 пациентки, 2) пациентки, оперированные впервые по поводу миомы матки с наличием семейного анамнеза по данной нозологии - 127 пациенток, 3) пациентки, оперированные по поводу рецидива миомы матки без наличия семейного анамнеза по данной нозологии – 82 пациентки, 4) пациентки, оперированные по поводу рецидива миомы матки с наличием семейного анамнеза по данной нозологии – 37 пациенток.

Процент повторных миомэктомий составил 14,87% (119пациенток). Процент рецидивирования по нашим данным через год составил 7,9% в группе впервые выявленной миомы матки и 15,7% в группе рецидива заболевания, через 2 года – 15,8% и 31,2% соответственно.

Средний возраст пациенток с миомой матки без семейного анамнеза составил $37,9 \pm 5,5$ лет, с наличием семейного анамнеза – $37,6 \pm 5,5$ а пациенток с рецидивом миомы матки – $39,9 \pm 5,2$ лет и $39,8 \pm 5,9$ соответственно. Распределение пациенток по возрастным категориям представлено в Таблице 2.

Таблица 2. Распределение пациенток исследуемых групп по возрасту.

Возраст	Миома матки (человек, количество)	Рецидив миомы матки (человек, количество)

18-20 лет	1	0
21-25 лет	7	0
26-30 лет	64	2
31-35 лет	153	25
36-41 год	259	42
42-45 лет	197	50

При анализе возрастного показателя выяснилось, что первая миомэктомия чаще выполнялась у пациенток в возрасте от 36 до 41 года, а миомэктомия по поводу рецидива заболевания – у пациенток 42-45 лет.

При осмотре тип телосложения был оценен как женский у всех пациенток, развитие вторичных половых признаков – как правильное.

ИМТ у больных ММ и РММ был соответственно: $24 \pm 5,0$ и $25 \pm 4,0$. Отмечено статистически значимое превышение ИМТ ($p < 0,039$) у больных РММ.

Основными жалобами пациенток, обратившихся для оперативного лечения явились: нарушения менструального цикла (болезненные, обильные, нерегулярные менструации, межменструальные маточные кровотечения), болевой синдром, нарушение функции смежных органов (запоры, учащенное мочеиспускание), бесплодие, невынашивание беременности (Рисунок 1).

Болевой синдром (ММ 57,4% - 391 пациентка, РММ 63,9% - 76 пациенток) и проблемы с наступлением и вынашиванием беременности (ММ 21,3% - 145 пациенток, РММ 31,9% - 38 пациенток) наиболее выражены в группе Рецидива.

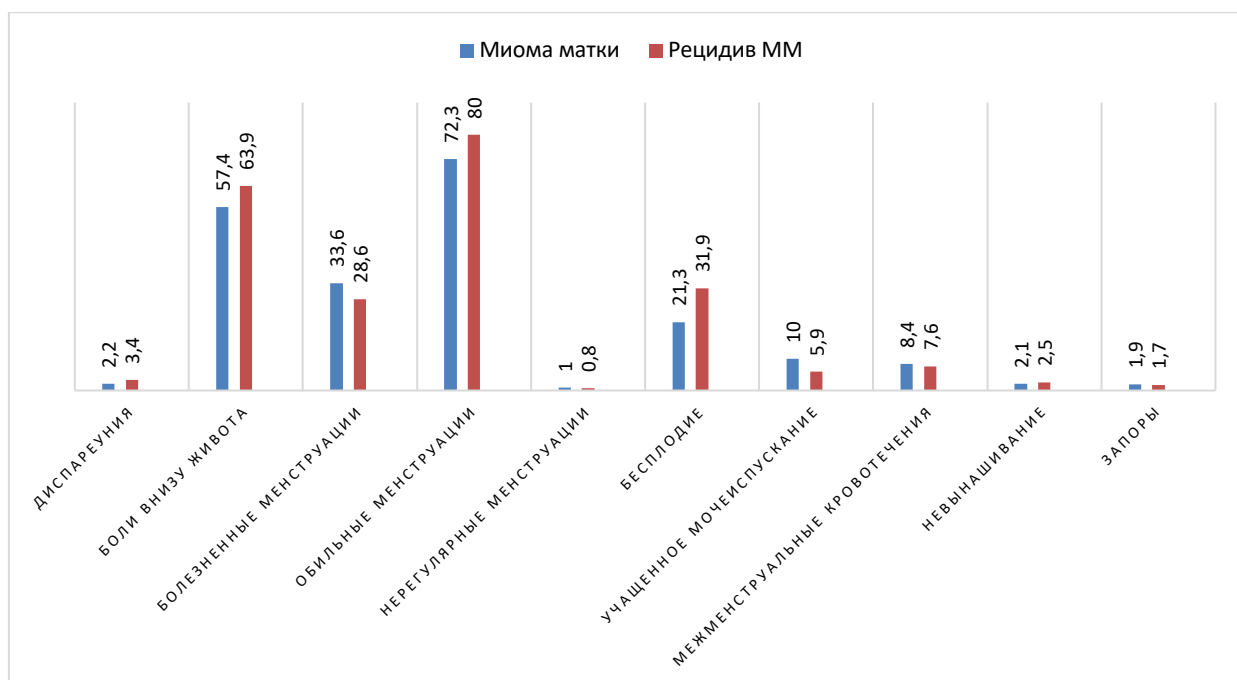


Рисунок 1. Жалобы, предъявляемые пациентками исследуемых групп.

Пациентки из группы ММ в 21,3% (145чел.) предъявляли жалобы на бесплодие в среднем длительностью $5,6 \pm 4,4$ лет, в группе РММ бесплодие встречалось в 31,9% случаев (38чел.) в среднем длительностью $7 \pm 4,5$ лет ($p = 0,015$ Хи-квадрат Пирсона 6,5).

При анализе менструальной функции (Рисунок 2) не выявлено значимой разницы в возрасте наступления менархе, возраст начала первой менструации - 12-13 лет (ММ $12,9 \pm 1,0$ лет, РММ $12,8 \pm 1,3$ лет).

При этом отмечена статистически значимая большая ($p < 0,05$) продолжительность дней менструации у больных с ММ ($5,4 \pm 1,2$) по сравнению с пациентами с рецидивом ММ ($5,3 \pm 1,4$).

Длительность менструального цикла также имела свои особенности и составила $27,8 \pm 2,4$ дней в группе с ММ, а в группе с рецидивом ММ отмечено укорочение цикла – $27,6 \pm 3,1$ дней.

В группе пациенток с РММ с семейным анамнезом чаще наблюдались обильные (91,9% - 34чел.) и болезненные менструации (48,6% - 18чел.) по сравнению с пациентками из других подгрупп.

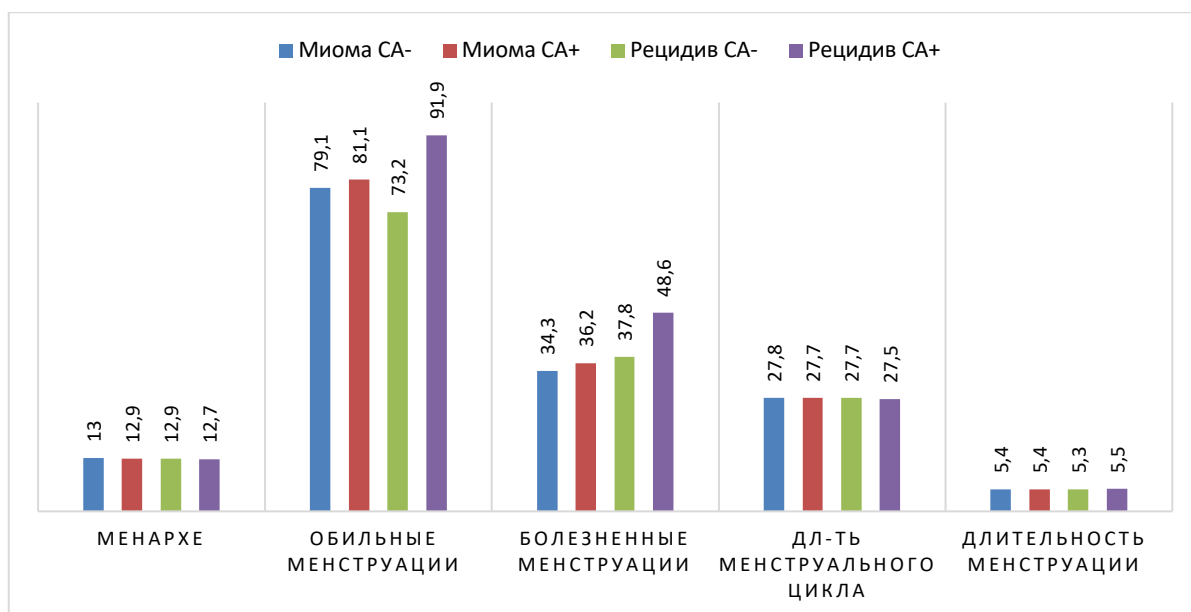


Рисунок 2. Анализ менструальной функции пациенток, включенных в исследование.

У 14,8% пациентов с ММ и у 12,6% с РММ отмечены аллергические реакции.

При изучении наследственного анамнеза (Рисунок 3) чаще отмечено наличие миомы матки и сахарного диабета у ближайших родственников в обеих группах.

При анализе наследственного анамнеза значимо чаще ($p < 0,05$) отмечалось наличие миомы матки у ближайших родственников: у пациенток с рецидивом ММ - 56,45%, в группе с ММ – 49,2%, наличие сахарного диабета: 27,42% и 19,08% соответственно. Полученные статистические данные подтверждают генетический аспект развития миомы матки.

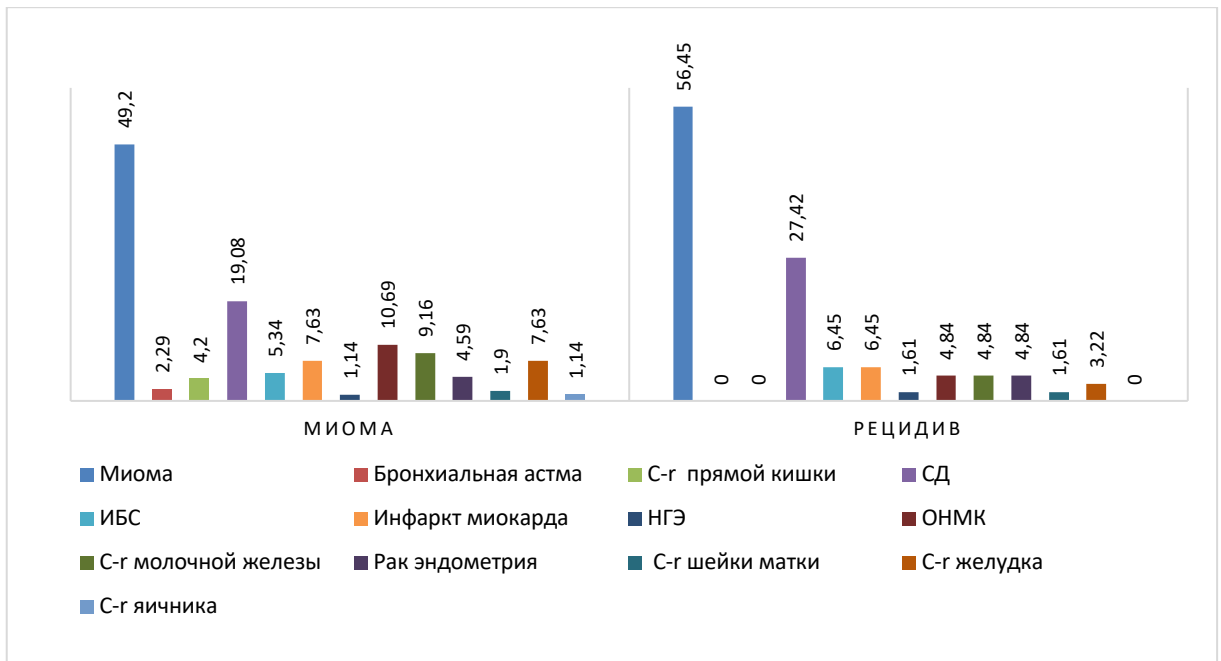


Рисунок 3. Оценка наследственного анамнеза.

Акушерский анамнез (Рисунок 4) существенно не отличался в сравниваемых группах. Общее число беременностей на одну пациентку было следующим: $1,3 \pm 1,8$ - в группе ММ, $1,3 \pm 1,5$ - в группе РММ.

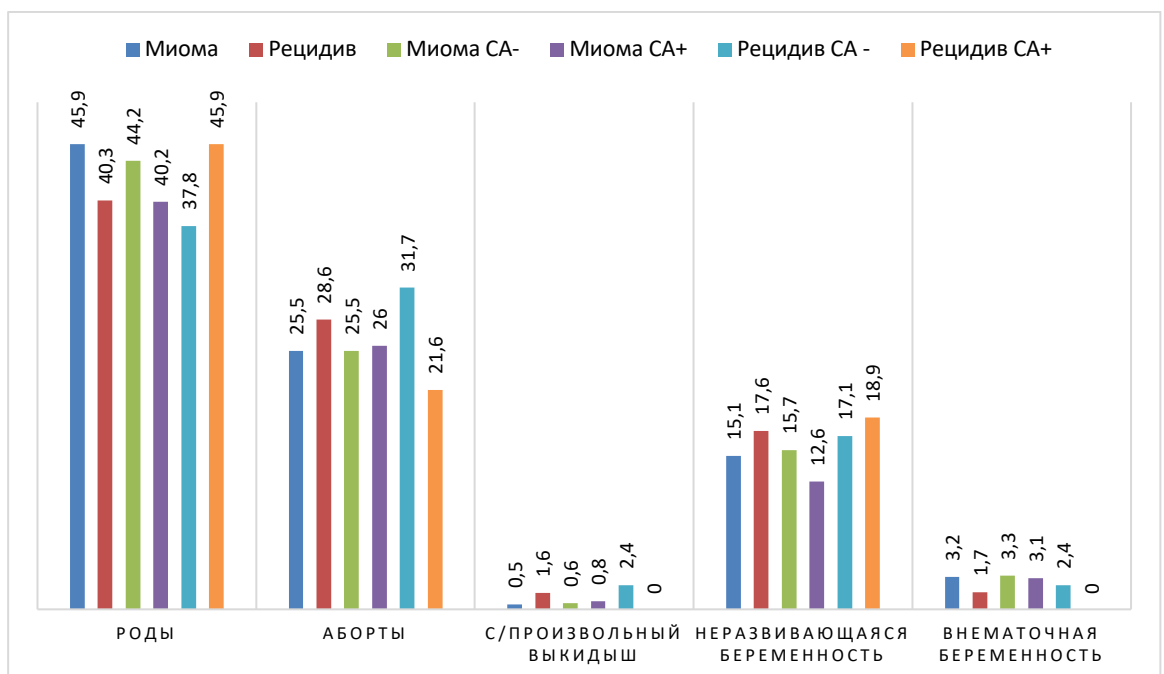


Рисунок 4. Акушерский анамнез у исследуемых пациенток.

Из общего числа беременностей у пациенток из группы ММ было больше родов 43,5% (296чел.), и внематочных беременностей – 3,2% (22чел.), а в группе РММ преобладает количество аборт - 28,6% (34чел.), самопроизвольных выкидышей – 1,6% (2чел.), неразвивающихся беременностей – 17,1% (21чел.). Эти же показатели у пациенток с ММ были ниже следующие: аборт 25,5% (174чел.), самопроизвольные выкидыши – 0,5% (4чел.), неразвивающиеся беременности – 15,1% (103чел.).

Структура сопутствующих экстрагенитальных (Рисунок 5) заболеваний у пациенток, включенных в исследование, представлена на диаграмме.

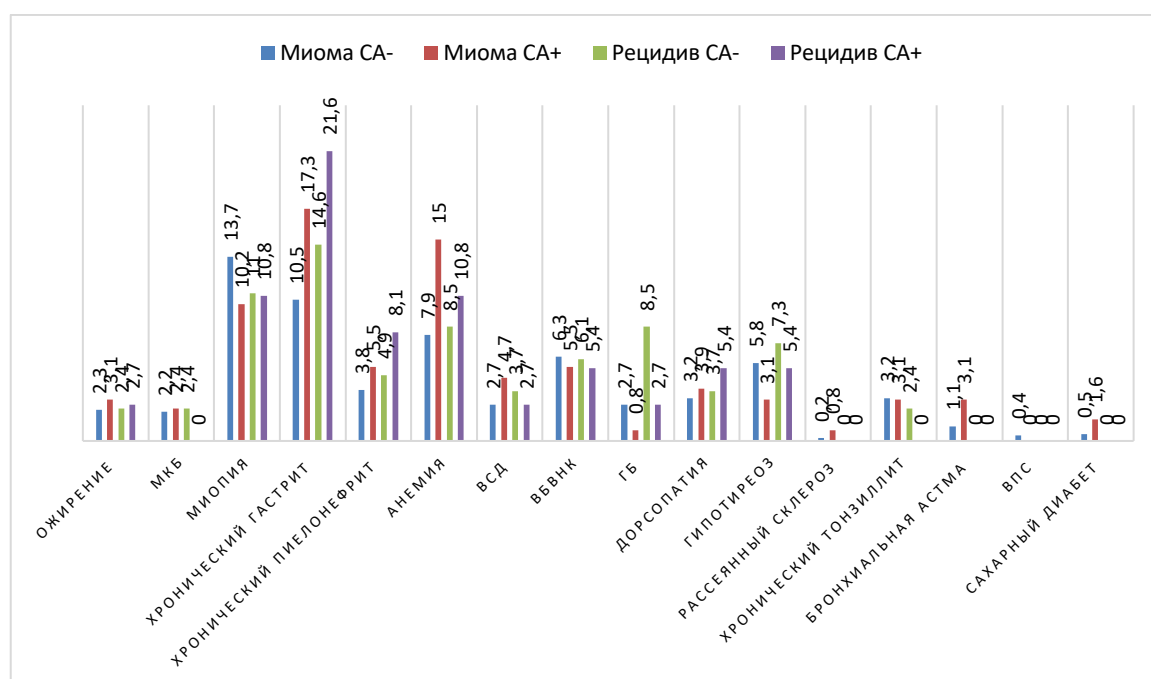


Рисунок 5. Структура экстрагенитальной патологии.

В группе с ММ больше соматически здоровых женщин (51,1% - 348чел.), что связано с преобладанием пациенток более молодого возраста (от 30 до 40 лет). Структура заболеваний дыхательных путей представлена бронхиальной астмой, хроническим тонзиллитом. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний отмечены вегето-сосудистая дистония, гипертоническая болезнь.

Наличие гипертонической болезни и варикозного расширения вен нижних конечностей наиболее выражено в группах с рецидивом ММ ($p < 0,01$ Хи-квадрат Пирсона 6,65).

В исследуемых группах чаще отмечено наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит): у 10,5% (58чел.) пациенток группы I (ММ без семейного анамнеза); у 17,3% (22 чел.) - группы II (ММ с наличием семейного анамнеза), у 14,6% (12чел.) - группы III (Рецидив ММ без семейного анамнеза) и у 21,6% (8чел.) в группе IV (Рецидив ММ с семейным анамнезом). Заболевания мочевыделительной системы представлены хроническим пиелонефритом, который чаще встречался в группе IV (8,1% - 3чел.).

Фиброзно-кистозная мастопатия встречается у 70% больных с миомой матки. При объективном осмотре молочных желез у всех включенных в исследование пациенток их развитие соответствовало 3-5 степеням по Tanner.

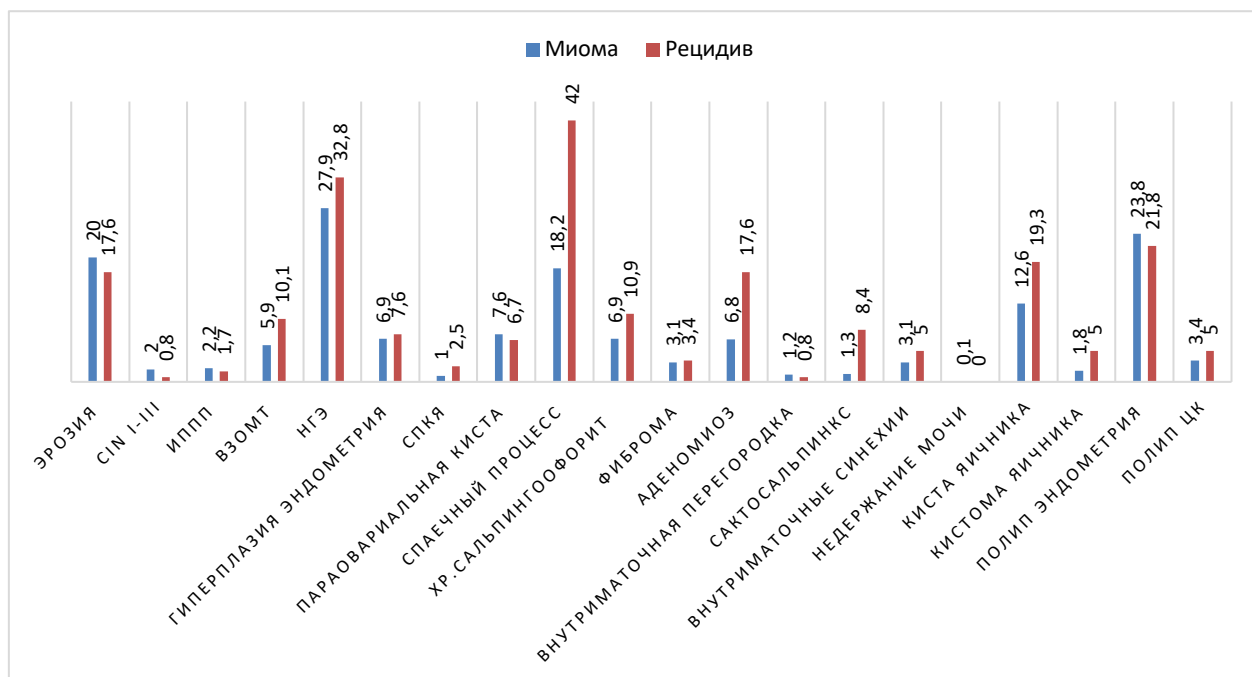
К гиперпластическим процессам молочных желез относили доброкачественную дисплазию молочных желез, которая была выявлена у пациенток в равных пределах.

Особое место занимает наличие анемии у пациенток с ММ, особенно с наличием менометроррагий.

Число больных с анемией составляло по группам I – 7,9% (44чел.), II - 15% (19чел.), III – 8,5% (7чел.), IV – 10,8 % (4чел.), $p > 0,05$.

Характер гинекологических заболеваний, перенесенных ранее пациентками, приведен на Рисунке 6.

Рисунок 6. Анализ гинекологических заболеваний.



В ходе изучения сопутствующей гинекологической патологии, выявлена статистически значимо большая частота сочетания спаечного процесса в малом тазу (42% - 50чел., $p < 0,0003$ Хи-квадрат Пирсона 34,3), доброкачественных образований яичников и патологии эндометрия в группе с рецидивом ММ, по сравнению с группой ММ.

При анализе данных о структуре перенесенных гинекологических оперативных вмешательств (Рисунок 7) в группах сравнения выявлены статистически значимые различия, наиболее часто в анамнезе была операция Кесарево сечения: группа I – 7,8% - 43чел., II – 9,5% - 12чел., III – 7,3% - 6чел., IV – 18,9% - 7чел. В группе с рецидивом ММ также выше число оперативных вмешательств по поводу доброкачественных новообразований яичников (до 9,3% - 11чел.), $p < 0,026$ Хи-квадрат Пирсона 4,95.

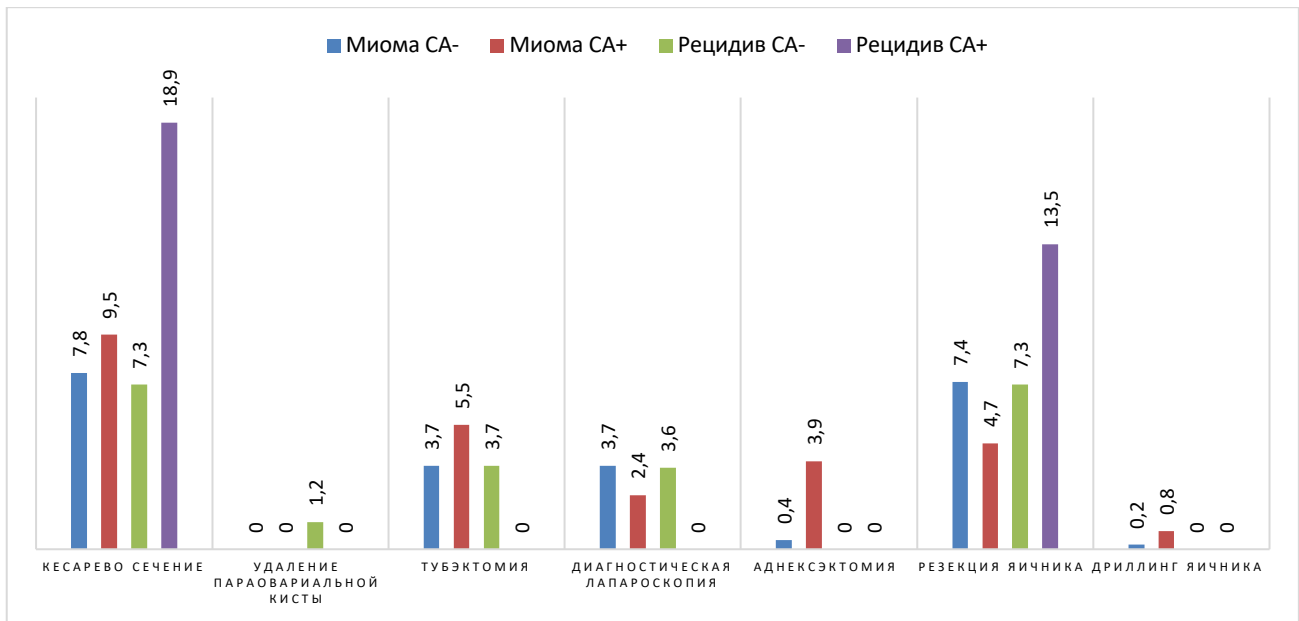


Рисунок 7. Структура гинекологических оперативных вмешательств.

При оценке перенесенных экстрагенитальных оперативных вмешательств (Рисунок 8) чаще наблюдалась аппендэктомия: группа I – 13,2% - 73чел., II - 11% - 14чел., III – 15,9% - 13чел., IV – 27% - 10чел.

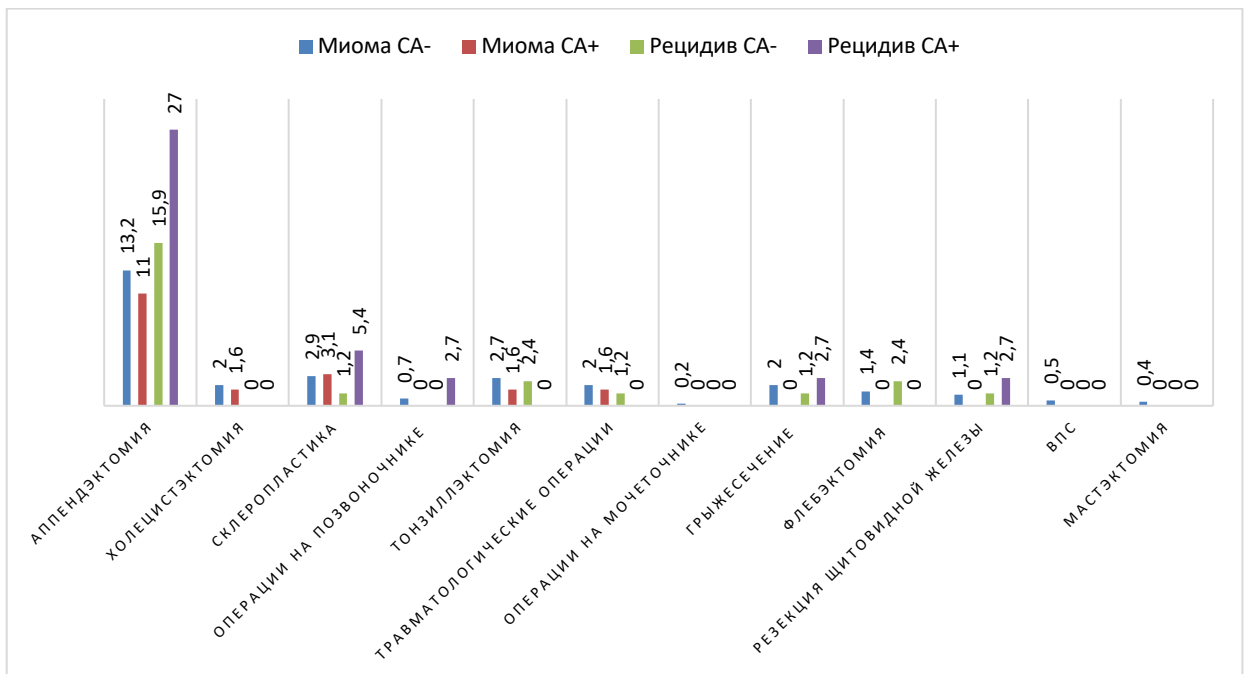


Рисунок 8. Структура экстрагинекологических оперативных вмешательств.

Таким образом, на основании анализа клинико-анамнестических данных выявлено: процент рецидивирования по нашим данным через 12 месяцев составил 7,9% в группе впервые выявленной миомы матки и 15,7% в группе рецидива заболевания, через 24 месяца – 15,8% и 31,2% соответственно. В период наблюдения после миомэктомии в течение 12 – 18 месяцев в группе исходного рецидива беременность наступила в 9,7%, в группе впервые возникшей миомы матки – в 34,2% случаев.

Основными жалобами пациенток были нарушения менструального цикла, болевой синдром, нарушение функции смежных органов (учащенное мочеиспускание, запоры), бесплодие и невынашивание беременности.

Средний возраст больных миомой матки без семейного анамнеза составил $37,9 \pm 5,5$ лет, с наличием семейного анамнеза – $37,6 \pm 5,5$ а пациенток с рецидивом миомы матки – $39,9 \pm 5,2$ лет и $39,8 \pm 5,9$ соответственно.

В группе пациенток с рецидивом миомы матки наблюдают различные сочетанные гинекологические заболевания. Наиболее частыми сочетанными заболеваниями были: спаечный процесс (42%), наружный генитальный эндометриоз (32,8%), аденомиоз (17,6%), доброкачественные новообразования яичников (26,8%).

С пациенток с рецидивом миомы матки в 56,45% случаев у ближайших родственников была выявлена миома матки, что позволяет судить о наследственной предрасположенности и наличии семейных форм заболевания.

ГЛАВА 4. Результаты собственных исследований

4.1 Результаты клинико-инструментального обследования

Глава посвящена оценке результатов обследования, хирургического лечения 800 больных миомой матки на основе анализа данных предоперационной подготовки, характеристик операции, параклинических показателей, течения послеоперационного периода, ближайших и отдаленных результатов оперативного лечения, восстановления, реализации репродуктивной функции.

При осмотре в зеркалах и расширенной кольпоскопии в группе ММ в 20% выявлена эрозия шейки матки (136 человек), в группе РММ – 17,8 % (20 человек). При осмотре стенок влагалища патологии не было выявлено у пациенток. По данным цитологического исследования были получены типичные клетки цилиндрического и многослойного плоского эпителия. У пациенток в исследуемых группах при микроскопическом исследовании отделяемого из влагалища выявлена I-II степень чистоты мазков.

При анализе данных ультразвукового исследования в группе рецидива ММ выше частота выявления субмукозных (ММ 9,8% - 67чел., РММ 22,7% - 27чел.), и интерстицио-субмукозных (ММ 11,2% - 76чел., РММ 22,7% - 27чел.) миоматозных узлов (Рисунок 9).

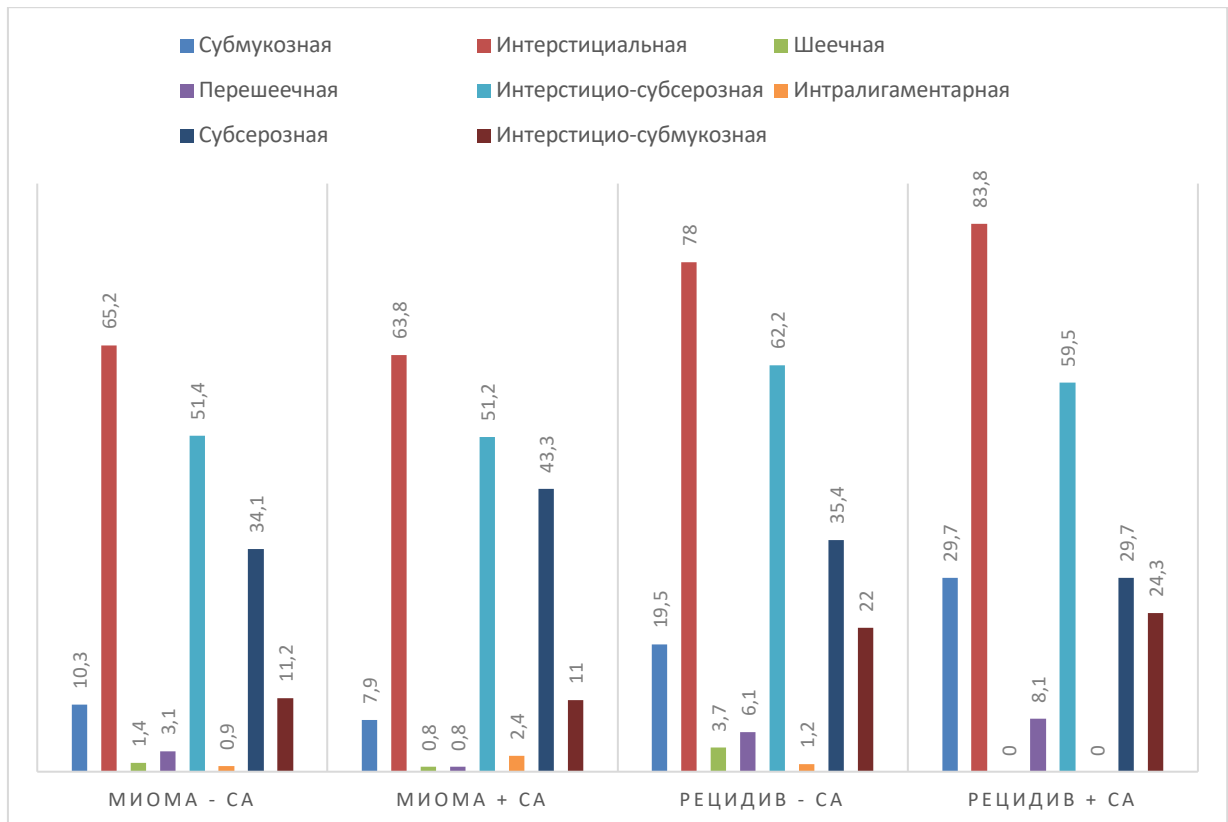


Рисунок 9. Локализация миоматозных узлов (по УЗИ).

Данные по локализации и количеству узлов в группах с семейным анамнезом разнятся: интраоперационно выявлено большее количество узлов.

Всем женщинам было проведено органосохраняющее лечение. Во всех случаях операция проводилась лапароскопическим или комбинированным (лапароскопия в сочетании с гистероскопией) доступами под эндотрахеальным наркозом.

Показания для проведения миомэктомии:

- обильные менструальные кровотечения, приводящие к анемии;
- размер миомы более 12 недель беременности;
- отмеченный рост опухоли;
- снижающий качество жизни хронический болевой синдром;
- нарушения функции соседних органов;
- нарушение репродуктивной функции (в том числе и бесплодие при отсутствии иных причин);

- отсутствие эффекта от ранее проведенного лечения.

У большинства пациенток констатировали несколько из вышеописанных показаний.

Предоперационная подготовка во всех исследуемых группах включала в себя стандартный комплекс мер: 1) подготовку кишечника (очистительная клизма накануне и в день операции); 2) назначение седативных средств накануне оперативного вмешательства; 3) премедикацию, состав которой определялся врачом-анестезиологом за 30 минут до операции.

В группе рецидива ММ отмечена большая продолжительность оперативного лечения (I – $92,8 \pm 40$ мин, II – $94,6 \pm 39,4$ мин, III – $106,4 \pm 54,8$ мин, IV – $122,7 \pm 61,4$ мин), что указывает на сложность проведения повторной органосохраняющей операции; большая интраоперационная кровопотеря (I – 194,1 мл, II – 234,7 мл, III – 214,3 мл, IV – 299,2 мл), чаще прибегали к реинфузии аутоэритроцитов (до 27% случаев), $p=0,001$ (Рисунок 10).

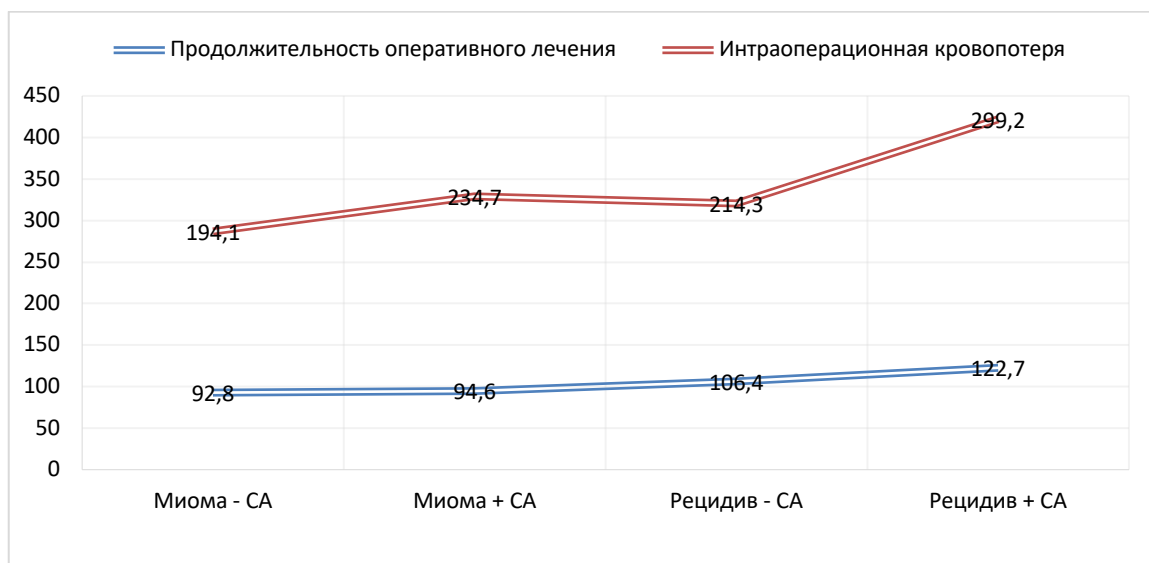


Рисунок 10. Сравнение продолжительности оперативного лечения и интраоперационной кровопотери у исследуемых групп.

В группе рецидива ММ произведено удаление большего количества миоматозных узлов (I – 3 ± 4 узла, II – 4 ± 5 узлов, III – 5 ± 5 узлов, IV – 6 ± 7 узлов), $p < 0,0001$, однако размер удаленных узлов превалировал в группе ММ (I –

8,1±4,3 см, II – 8,6±3,9 мин, III – 6,3±3,8 см, IV – 6,8±4,0 см), $p=0,00004$ (Рисунок 11).

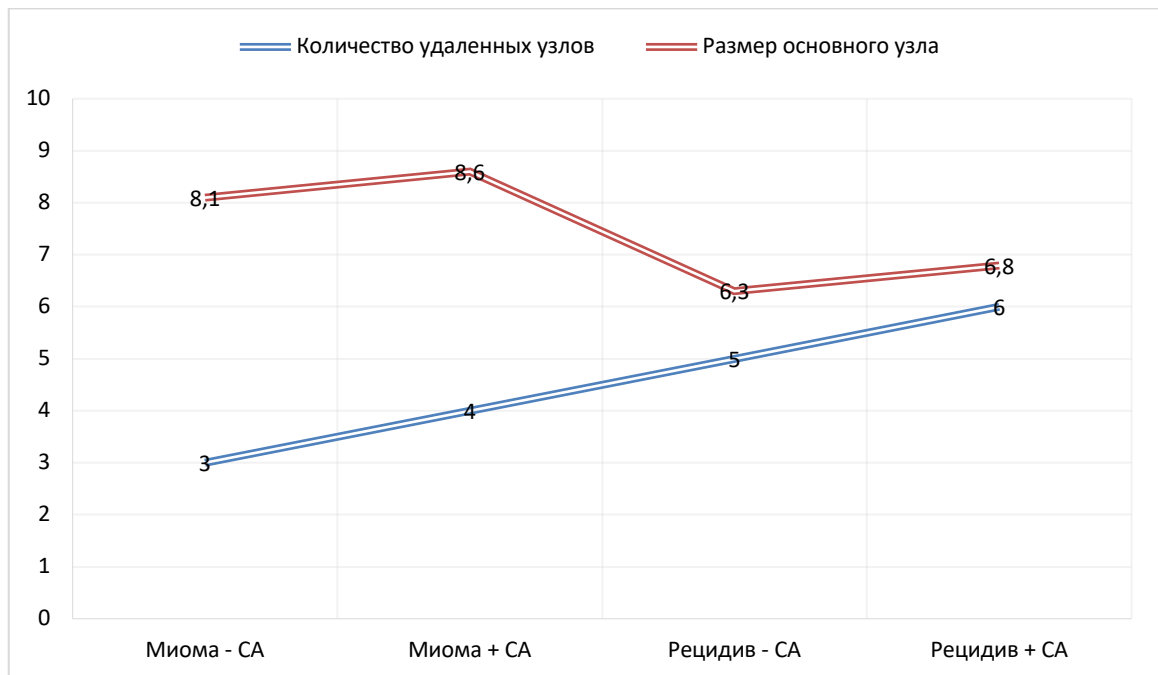


Рисунок 11. Характеристика удаленных миоматозных узлов в исследуемых группах.

Выявлены различия при оценке интраоперационной локализации узлов: в группе рецидива ММ независимо от семейного анамнеза чаще встречается субмукозная (I – 12,3%, II – 6,3%, III – 24,7%, IV – 32,4 %) и интерстицио-субмукозная (I – 7,8%, II – 6,3%, III – 14,6%, IV – 18,9 %) локализация узлов, что может быть объяснимо нахождением рядом гормонально активной ткани – эндометрия и результатом предыдущей операции (сокращение ткани миометрия и рост узлов в сторону полости матки). (Рисунок 9).

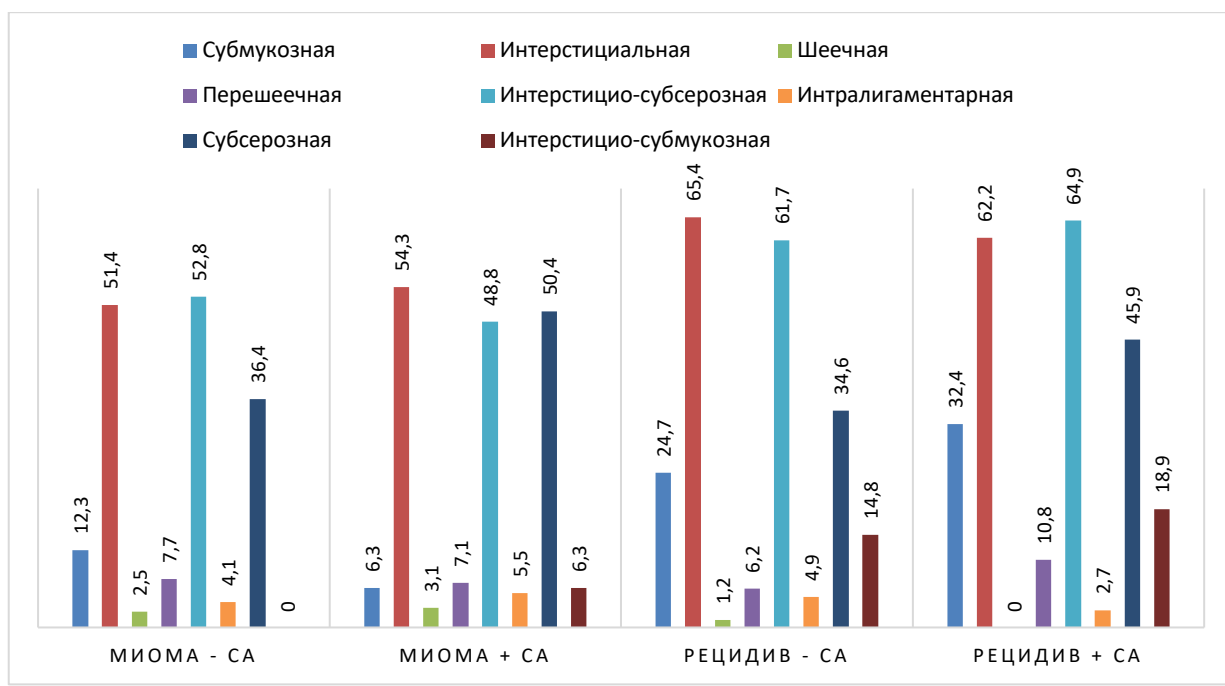


Рисунок 12. Интраоперационная локализация узлов.

Все операции прошли без интраоперационных осложнений, диагноз был подтвержден морфологически во всех случаях.

При сравнении двух подгрупп рецидива ММ обнаружено, что повторная миомэктомия потребовалась в среднем через $5,6 \pm 4,4$ лет, а первые симптомы заболевания (обильные менструации, болевой синдром, бесплодие) возникали через 20-24 месяца.

Все пациентки были выписаны в удовлетворительном состоянии, на 6-7 сутки после оперативного лечения.

После оперативного вмешательства пациенткам рекомендовалась барьерная контрацепция в течение 6-12 месяцев (в зависимости от особенностей операции).

4.2 Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования

В исследовании включены 13 женщин репродуктивного возраста с диагнозом миома матки (ММ) и 18 женщин репродуктивного возраста с рецидивом миомы матки (РММ), которым было выполнено органосохраняющее лечение лапароскопическим доступом.

Проводилось патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование тканей миометрия и миоматозных узлов, изучена экспрессия маркеров Ki-67, VEGF, PgR-A, ER- α , p16, p53, которые являются взаимосвязанными компонентами сигнального пути – classical nuclear estrogen receptor pathway (Рисунок 13 А-З).

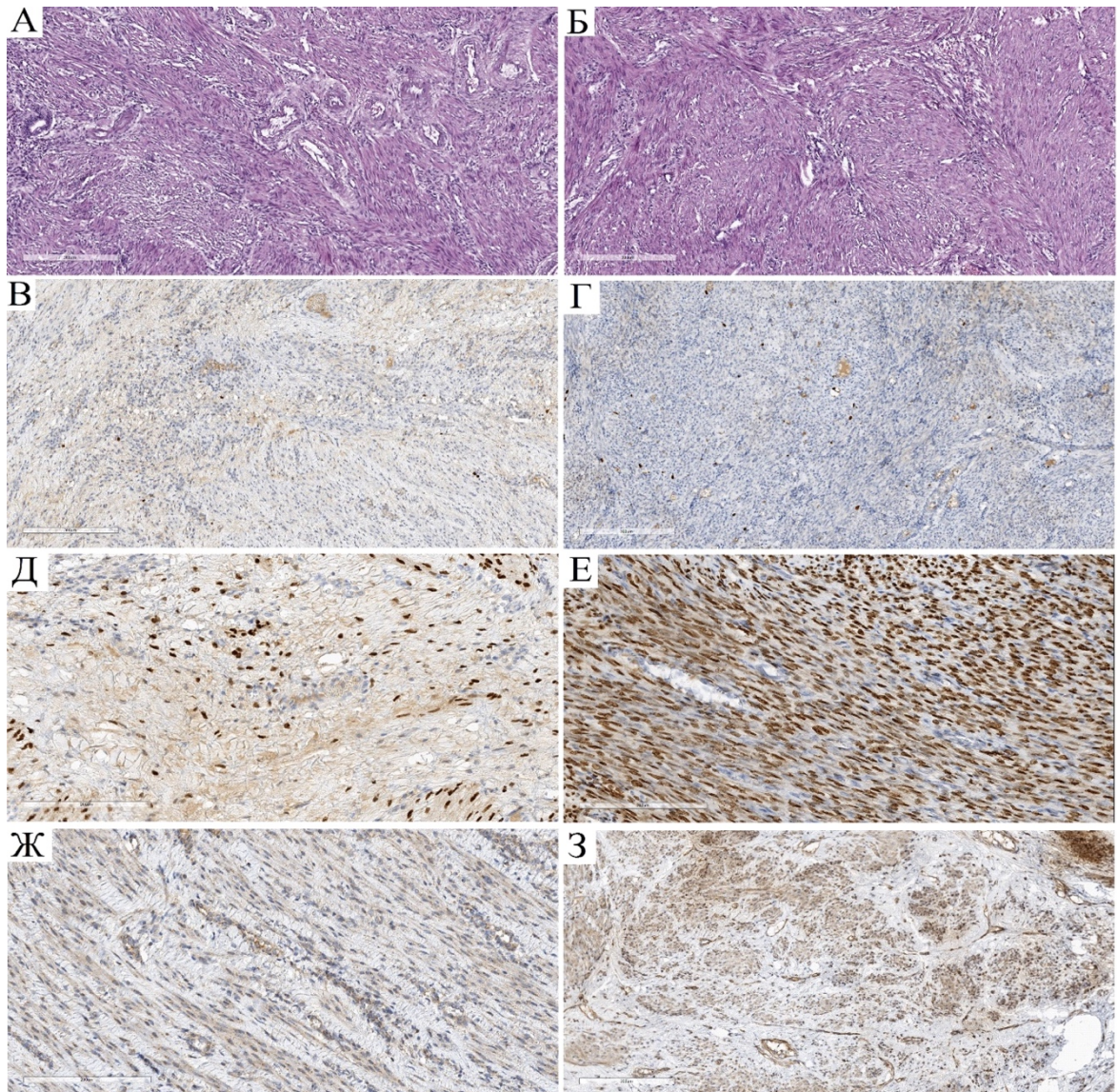


Рисунок 13. Экспрессия иммуногистохимических маркеров в миометрии и ткани лейомиомы тела матки. А. Ткань миометрия, окраска г/э, Б. Ткань лейомиомы, окраска г/э. В. Экспрессия Ki-67 в миометрии, Г. Экспрессия Ki-67 в лейомиоме, Д. Экспрессия рецептора к прогестерону в миометрии, Е. Экспрессия рецептора к прогестерону в лейомиоме. Ж. Экспрессия VEGF в миометрии, З. Экспрессия VEGF в лейомиоме, x100.

В исследовании использовались моноклональные и поликлональные антитела к Ki-67, PgR-A, ER- α , p16, p53 (clone Ventana), VEGF (abcam 1:100).

В результате проведенного исследования выявили экспрессию Ki-67 миоматозных узлах у пациенток с ММ $3,4 \pm 2,4\%$, с РММ – $6,2 \pm 3,9\%$, в ткани миометрия у пациенток с ММ - $5,2 \pm 5,8\%$, с РММ - $3,9 \pm 2,6\%$. Уровень экспрессии Ki-67 выше в образцах миомы у пациенток с РММ ($p=0,031$), что может отражать пролиферативный потенциал опухоли, наиболее подверженной рецидивированию. Экспрессия VEGF в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила $0,8 \pm 0,4\%$, с РММ – $0,8 \pm 0,4\%$, в ткани миометрия у пациенток с ММ - $0,2 \pm 0,4\%$, с РММ - $0,2 \pm 0,4\%$. Уровень экспрессии VEGF выше в миоматозных узлах по сравнению с образцами миометрия у пациенток как с ММ, так и с РММ.

Экспрессия PgR-A в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила 257 ± 13 , с РММ – 271 ± 16 , в ткани миометрия у пациенток с ММ - 256 ± 21 , с РММ - 238 ± 20 (по H-score, в баллах).

Экспрессия ER- α в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила 93 ± 20 , с РММ – 101 ± 18 , в ткани миометрия у пациенток с ММ - $78,8 \pm 17,8$, с РММ - $80,8 \pm 13,5$ (по H-score). Уровни экспрессии ER- α и PgR-A ($p=0,012$) выше в миоматозной ткани у пациенток с РММ, что отражает потенциал роста опухоли.

Экспрессия p53 в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила $2,9 \pm 2,3\%$, с РММ – $5,3 \pm 4,6\%$, в ткани миометрия у пациенток с ММ - $2,8 \pm 3,2\%$, с РММ - $1,4 \pm 1,5\%$. Наши данные согласуются с опубликованными

ранее результатами, которые свидетельствуют, что мутации в гене *TP 53* и, соответственно, изменения экспрессии белка p53 не являются ведущими в патогенезе миомы матки [184], [185].

Экспрессия p16 в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила $22,5 \pm 9,6\%$, с РММ – $32,6 \pm 13,4\%$, в ткани миометрия у пациенток с ММ – $11,4 \pm 10,2\%$, с РММ – $6,6 \pm 4,7\%$.

Уровень p 16 ($p 0,02$) выше в миоматозных узлах у пациенток с РММ.

Таким образом, в результате проведенного анализа выявлено, что иммуногистохимическим фактором благоприятного прогноза по возникновению рецидива являются низкие показатели Ki-67, VEGF, ER- α , PgR-A, p16 в миоматозных узлах.

4.3 Результаты профилирования плазмы крови у пациенток с миомой матки

Липидомный анализ плазмы крови проведен у 81 пациентки ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»: 35 пациенток с впервые диагностированной миомой матки (ММ), 31 - с диагнозом рецидив миомы матки (РММ) и 15 пациенток группы сравнения без миомы матки как по данным УЗИ органов малого таза, так и при лапароскопии.

В образцах плазмы крови идентифицировано 267 липидных соединений. Для поиска возможных (потенциальных) маркеров уровни липидов были проверены на выполнения критерия Манна-Уитни в парах «группа сравнения-впервые выявленная миома», «группа сравнения-рецидив миомы матки» и «впервые выявленная миома-рецидив миомы матки». У 43 липидов были найдены значимые различия в первом случае, у 64 во втором, и у 87 при впервые диагностированной миоме и при рецидиве заболевания (Таблица 3).

Таблица 3. Липиды со значимыми различиями в уровнях при попарном сравнении групп.

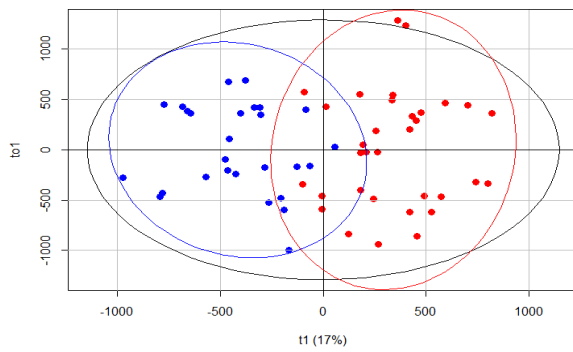
	Группа сравнения- впервые выявленная миома	Группа сравнения- рецидив миомы матки	впервые выявленная миома-рецидив миомы
Все	43	63	87
CE	2	3	4
Ссг	1	2	5
DG	1	6	8
LPC	4	2	1
LPE	0	0	2
PC	11	9	2
PE	1	1	0
PG	0	2	0
PS	0	0	1
плазмалогены	8	9	14
SM	5	15	20
TG	10	14	30

На основе данных об уровне потенциальных маркеров в плазме крови были построены OPLS-DA модели для классификации пациенток из группы сравнения, пациенток с впервые выявленной миомой и пациенток с рецидивом миомы матки (Рисунок 14). Для классификации группа сравнения/миома доля данных, вошедших в модель (R^2Y), составила 70% и 67% при впервые диагностированной миоме и рецидиве соответственно, а ожидаемая точность классификации при добавлении новых (Q^2Y) составила 63% и 60%. Для классификации «впервые выявленная миома»/рецидив эти значения составили 61% и 47% (Таблица 4).

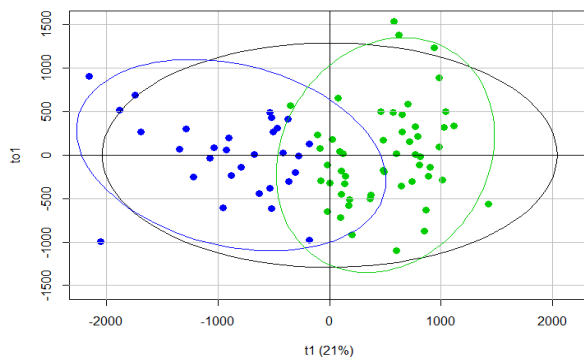
Наибольший вклад в модель классификации ($VIP>1$) контроль/миома вносили фосфатидилхолины (LPC 18:2, PC 16:0_20:3, PC 18:0_18:1, PC 18:0_20:3 в случае впервые выявленной миомы, и PC 16:0_22:6, PC 16:0_18:2, PC 16:0_20:3, PC 18:0_20:3, PC 18:0_18:1 в случае рецидива) и сфингомиелины (SM d18:1/22:0, SM d18:/22:1, SM d18:1/24:0 в случае впервые выявленной миомы, и SM d18:1/24:1, SM d18:2/24:1 в случае рецидива) (Рисунки 15, 16). В модель классификации впервые выявленная миома/рецидив миомы наибольший вклад вносили фосфатидилхолины (PC 18:0_18:2, PC 16:0_22:6), холестеринные эфиры (CE 18:2, CE 20:4), сфингомиелины (SM d12:0/14:1, SM d18:1/22:0, SM d18:1/22:1, SM d18:1/24:0, SM d18:1/24:1, SM d18:2/16:0, SM d18:2/24:1), триглицериды (TG 14:1_18:1_18:2, TG 16:0_16:1_18:2, TG 16:0_18:1_18:2, TG 16:0_18:2_18:3, TG 16:1_18:0_18:1, TG 16:1_18:0_18:3, TG 18:1_18:2_18:3). (Рисунок 17). В ряде случаев липиды, являющиеся потенциальными маркерами для впервые выявленной миомы, не являются таковыми для рецидива или их уровень изменяется в отличную сторону по сравнению с группой контроля (Рисунок 18).

Таблица 4. Построенных моделей численные характеристики

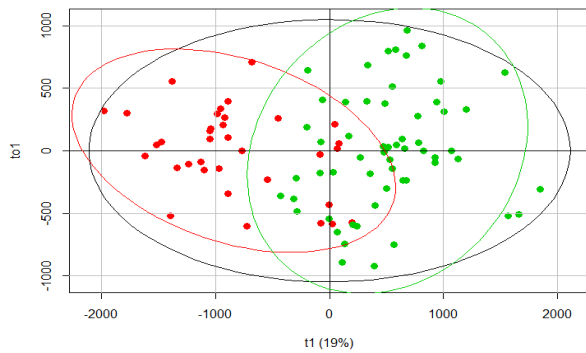
	VIP>	R ² X	R ² Y	Q ² Y
Группа сравнения/впервые диагностированная миома	9	0.49	0.70	0.63
Группа сравнения /рецидив миомы	8	0.36	0.67	0.60
впервые диагностированная миома/рецидив миомы	18	0.32	0.61	0.47



а) Группа сравнения / впервые выявленная миома



б) Группа сравнения / рецидив миомы матки



с) впервые выявленная миома/рецидив миомы матки

Рисунок 14. График счетов, построенный по результатам OPLS-DA анализа хромато-масс-спектрометрических данных при попарном сравнении липидного состава крови пациенток из группы сравнения (синий цвет), пациенток, у которых в первый раз выявлена миома (красный цвет) и пациенток у которых рецидив миомы (зеленый цвет)

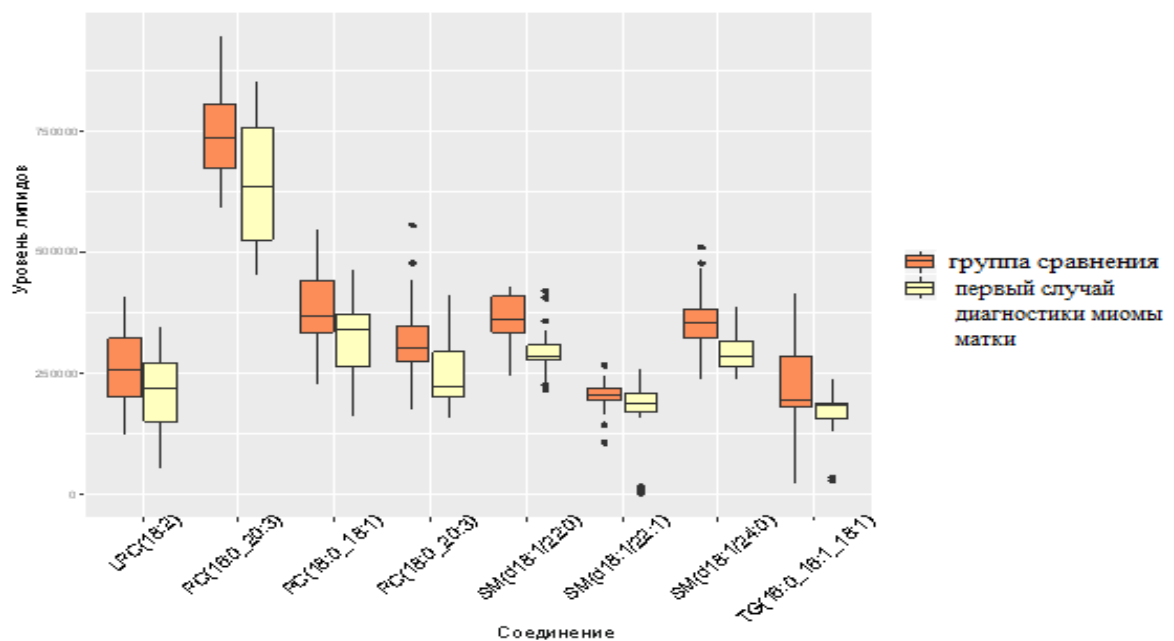


Рисунок 15. Диаграмма размаха уровней в условных единицах липидов-маркеров в группе сравнения и при впервые диагностированной миоме.

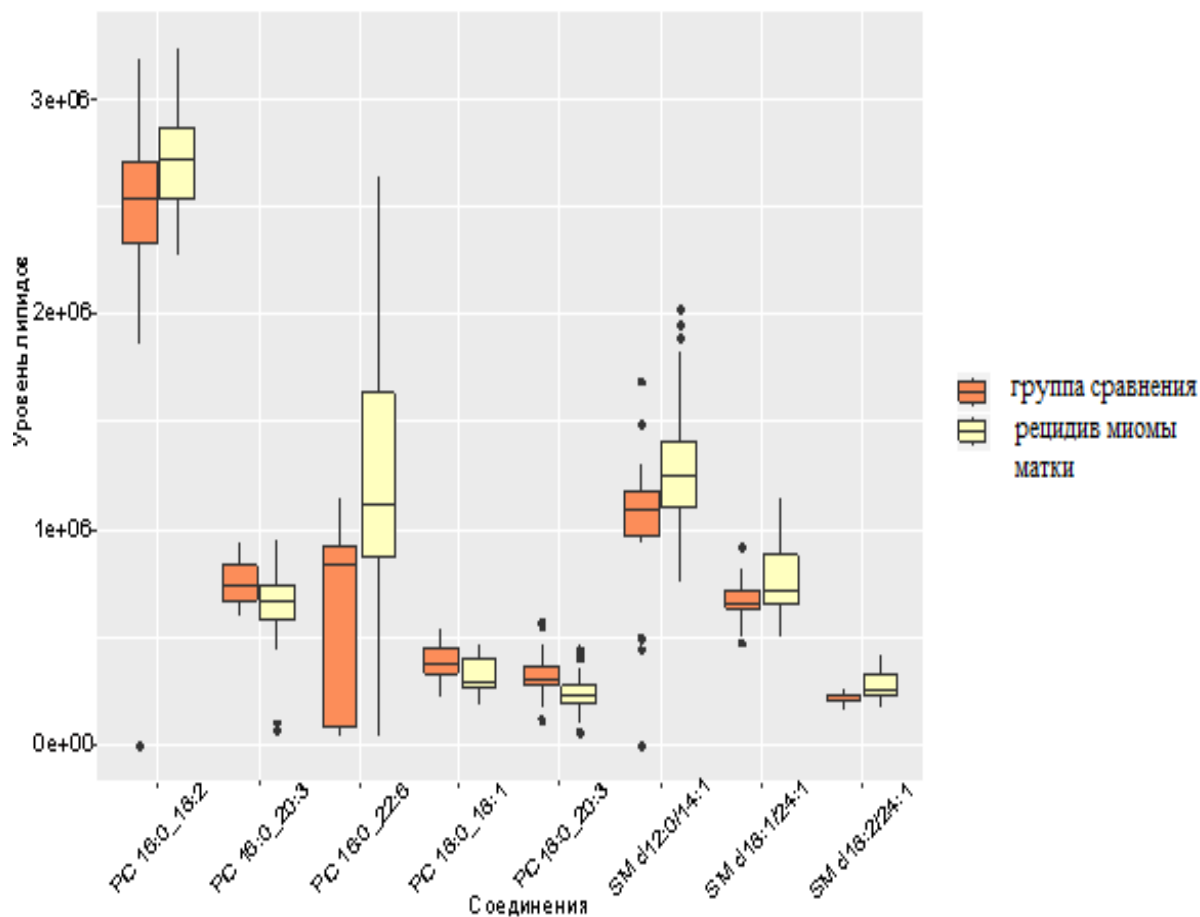


Рисунок 16. Диаграмма размаха уровней в условных единицах липидов-маркеров в группе сравнения и при рецидиве.

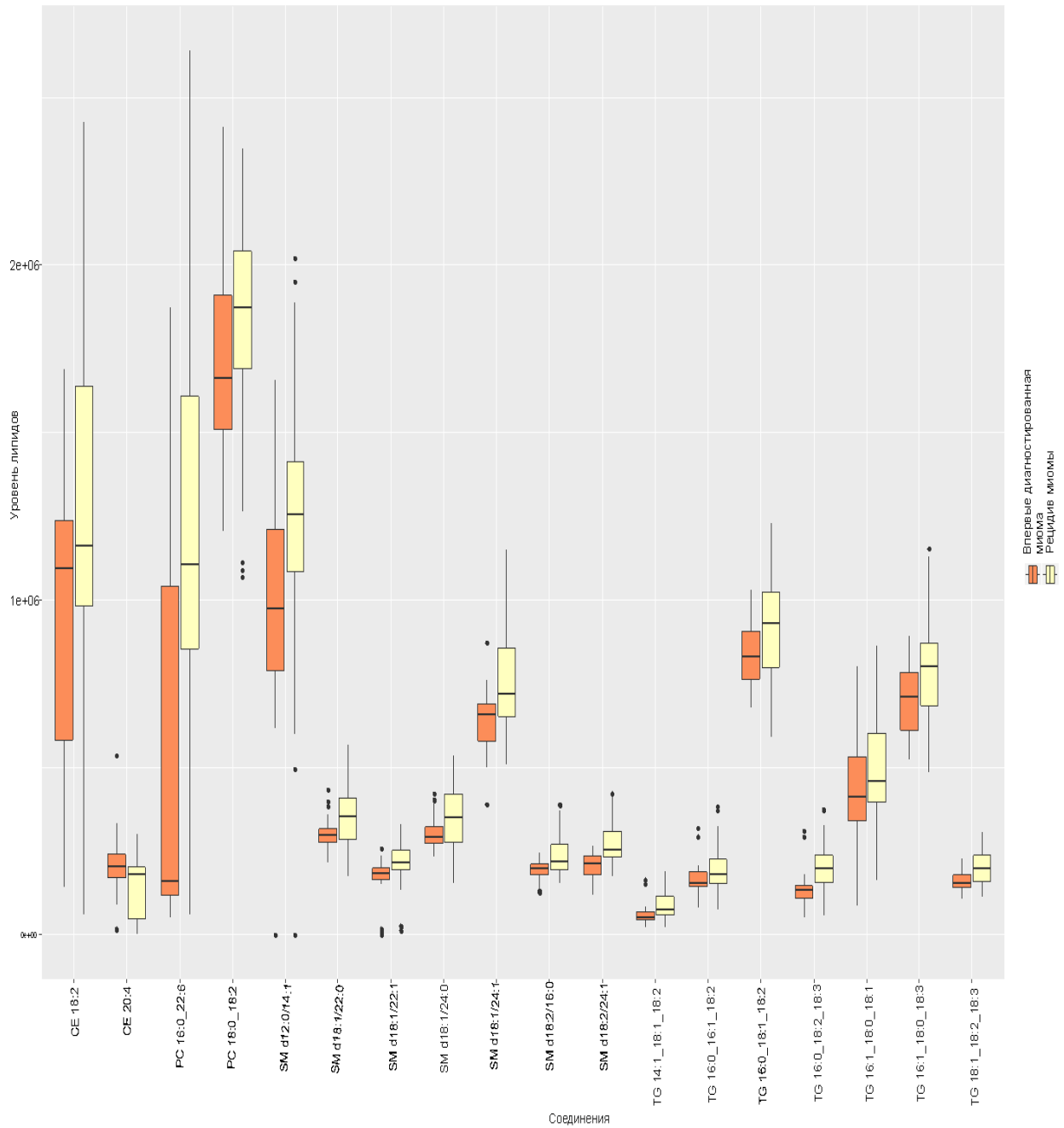


Рисунок 17. Диаграмма размаха уровней в условных единицах липидов-маркеров при впервые диагностированной миоме и при рецидиве.

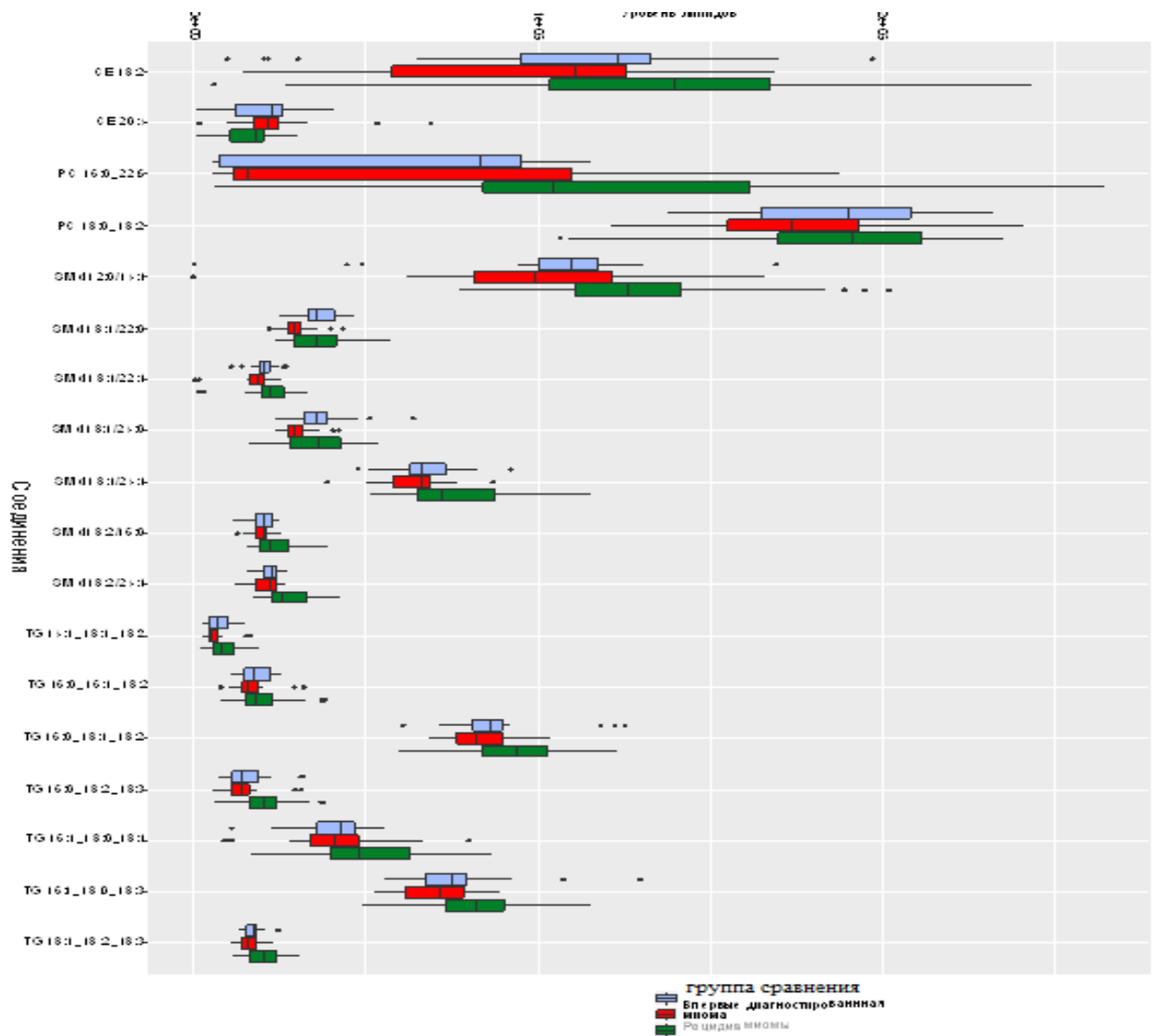


Рисунок 18. Уровни липидов-маркеров в группе сравнения (синий), группе впервые диагностированной миомы матки (красный) и при рецидиве (зеленый).

Впервые проведено исследование липидного профиля плазмы крови для диагностики миомы матки и прогнозирования течения заболевания. Нами выявлена широкая диагностическая, прогностически значимая панель липидов, характерная только для рецидива миомы матки.

Таким образом, МС анализ продемонстрировал высокую диагностическую точность как для диагностики ММ в предоперационном

периоде, так и возможного рецидивирования по определению липидного профиля плазмы крови.

4.4 Результаты молекулярного профилирования тканей эндометрия

Липидомный анализ эндометрия проведен на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» у 35 пациенток с впервые диагностированной миомой матки (ММ) и 31 пациентки с диагнозом рецидив миомы матки (РММ), которым была произведена лапароскопическая миомэктомия. Группы сравнения составили 15 пациенток без миомы матки как по данным УЗИ органов малого таза, так и по данным лапароскопии.

При изучении тканей эндометрия было идентифицировано 207 липидов в режиме положительных ионов и 174 липидов в режиме отрицательных ионов. Липиды, уровни которых имеют значимые изменения в группах ММ, РММ и группы сравнения, представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Уровни липидов в эндометрии в режимах положительных и отрицательных ионов.

	Липиды, число соединений	Липиды со значимым изменением уровня при первом случае миомы матки в эндометрии относительно группы сравнения, число соединений	Липиды со значимым изменением уровня при рецидиве миомы матки в эндометрии относительно группы сравнения, число соединений	Липиды со значимым изменением уровня при рецидиве миомы матки в эндометрии первого случая миомы матки, число соединений	Липиды со значимым изменением уровня при миоме матки в эндометрии относительно группы сравнения, число соединений
Всего, режим “+” ионов	207	10	8	24	4
Всего, режим “-“ ионов	174	16	56	91	11
LPC, режим “+” ионов	11		2	5	
LPC, режим “-“ ионов	7				
PC, режим “+” ионов	55	4	4	3	2
PC, режим “-“ ионов	39	3	9	20	6
LPE, режим “+” ионов	3			1	
PE, режим “+” ионов	19			3	

PE, режим “-“ ионов	34	5	14	24	1
Плазмалогены, режим “+” ионов	44	4	3	4	3
Плазмалогены, режим “-“ ионов	28	2	7		3
SM, режим “+” ионов	11			14	
SM, режим “-“ ионов	16	4	9		
DG, режим “+” ионов	9			1	
TG, режим “+” ионов	99	5	2	11	2
FA, режим “-” ионов	20				
PG, режим “-“ ионов	15	2	5	10	
PS, режим “-“ ионов	20	1	8	11	2
PA, режим “-“ ионов	10		2	6	
Сег, режим “-” ионов	13	1	5	6	2

При анализе липидного профиля эндометрия пациенток из группы сравнения и группы с впервые диагностированной миомой выявлено 28 соединений липидов, определенные как значимые (Таблица 6).

Таблица 6. Уровни липидов эндометрия со статистически значимыми различиями в группе сравнения и группе с впервые диагностированной миомой (в относительных единицах).

Соединение	Группа сравнения	Группа с впервые диагностированной миомой	P
Cer 40:1	3.3E+04(3E+04;3.8E+04)	4.4E+04(2.1E+04;5.6E+04)	0.036
LPC 16:0	6.8E+05(5.3E+05;9.7E+05)	5.6E+05(3.5E+05;7.5E+05)	0.025
PC 38:5	2.3E+07(1.5E+07;2.5E+07)	2.8E+07(2.4E+07;3.4E+07)	0.023
PC 42:5	3.3E+03(1.6E+03;5.2E+03)	1.3E+03(5.9E+02;2.4E+03)	0.014
PC 42:6	1.4E+05(1E+05;1.6E+05)	8.9E+04(6.6E+04;1.2E+05)	0.021
PC O-30:0	5.8E+03(4.1E+03;2.4E+04)	2.3E+03(1.2E+03;1.1E+04)	0.016
PC O-32:0	5.7E+02(3.6E+02;7.5E+02)	2.6E+02(0E+00;5E+02)	0.049
PC O-38:2	2E+03(1.5E+03;7.6E+03)	7.7E+02(2.6E+02;1.4E+03)	0.001
PC O-40:3	8E+02(4.8E+02;1.2E+03)	4.6E+02(2.8E+02;6.5E+02)	0.011
PE 34:0	4.8E+04(3.1E+04;6.9E+04)	8.6E+04(5.7E+04;1.1E+05)	0.025
PE 34:2	6.9E+04(5.7E+04;8.6E+04)	9.1E+04(7.4E+04;1.3E+05)	0.030
PE 40:6	7.4E+04(5.6E+04;9.4E+04)	1.4E+05(6.8E+04;2.3E+05)	0.028
PE 42:6	2.2E+02(1.4E+02;7.5E+02)	9.1E+02(3.6E+02;1.5E+03)	0.008
PE 44:2	8E+02(6.4E+02;1.3E+03)	6.1E+02(5.4E+02;7.4E+02)	0.039
PG 36:1	4.6E+04(4.3E+04;6.3E+04)	1.4E+05(1.1E+05;1.7E+05)	<0.001
PG 36:2	2.3E+04(1.6E+04;4E+04)	3.5E+04(3E+04;4.6E+04)	0.028
PS 42:5	4E+02(3.2E+02;5.7E+02)	6.7E+02(5E+02;8.3E+02)	0.046
SM 32:1	6.9E+04(5.3E+04;9.2E+04)	1.5E+05(1.2E+05;2.2E+05)	<0.001
SM 32:2	3.4E+04(2.6E+04;3.9E+04)	4.2E+04(3.4E+04;1.1E+05)	0.028

SM 34:2	1.8E+05(9.7E+04;2.3E+05)	3.3E+05(1.8E+05;4.7E+05)	0.030
SM 42:1	1.3E+05(9.2E+04;2.2E+05)	2.1E+05(1.6E+05;2.9E+05)	0.006
TG 58:3	6.7E+04(7.1E+03;1.8E+05)	1.1E+04(3.1E+03;5.2E+04)	0.043
TG 60:10	4.1E+04(2.1E+04;9.2E+04)	7.5E+04(5E+04;1.3E+05)	0.033
TG 64:5	9.9E+02(6.4E+02;3.2E+03)	4.4E+02(2.6E+02;7.9E+02)	0.007
TG O-56:4	2.8E+02(2.4E+02;3.3E+02)	3.7E+02(3.2E+02;4.4E+02)	0.017
TG O-58:5	2.4E+02(2E+02;3.1E+02)	3.3E+02(2.6E+02;4.5E+02)	0.039

Как следует из таблицы 6, значимые липиды, выявленные при сравнении группы контроля и группы с впервые диагностированной миомой, относились к классам церамидов, фосфатидилхолинов, сфингомиелинов, триглицеридов, фосфатидилэтаноламинов.

При сравнении липидного профиля эндометрия пациенток из группы контроля и группы с рецидивом миомы матки выявлено 59 соединений липидов, определенные как значимые (Таблица 7).

Таблица 7. Уровни липидов эндометрия со статистически значимыми различиями в группе сравнения и группе с рецидивом миомы (в относительных единицах).

Соединение	Группа сравнения	Группа с рецидивом миомы	P
Cer 34:2	1.6E+03(7.1E+02;2.9E+03)	6.9E+02(3E+02;9.7E+02)	0.017
Cer 40:1	3.3E+04(3E+04;3.8E+04)	2E+04(8.8E+03;4.1E+04)	0.049
Cer 42:1	1.2E+05(7.6E+04;1.3E+05)	8.6E+04(1.9E+04;9.8E+04)	0.043
Cer 42:2	1.1E+04(5.7E+03;1.5E+04)	2.6E+03(7.8E+02;5.9E+03)	0.001
Cer 42:3	2.3E+03(1.3E+03;3.3E+03)	1E+03(3.8E+02;1.7E+03)	0.003
LPC 16:1	9.1E+02(4.9E+02;1.8E+03)	2E+03(8.5E+02;5E+03)	0.049
LPC 22:6	4.1E+02(3.1E+02;8E+02)	9.6E+02(4.7E+02;2.7E+03)	0.046
PA 46:6	5.1E+05(1.7E+05;9E+05)	2.5E+05(3.3E+04;4.1E+05)	0.028
PA 48:0	9.9E+01(8.4E+01;1.6E+02)	2.1E+02(1.2E+02;3.8E+02)	0.028
PC 36:2	2.3E+06(1.3E+06;3.1E+06)	1.6E+06(1.3E+05;2.4E+06)	0.037
PC 36:4	5E+07(4.4E+07;6.4E+07)	7.1E+07(5.5E+07;8.4E+07)	0.023
PC 38:4	6.1E+05(3E+05;1.9E+06)	4E+05(3.6E+04;8.9E+05)	0.030
PC 40:3	8.1E+03(6.4E+03;1.2E+04)	2.2E+03(8.6E+02;7.1E+03)	0.003
PC 40:5	2.4E+04(1.6E+04;5E+04)	9.6E+03(2.8E+03;2.5E+04)	0.026
PC 42:5	3.3E+03(1.6E+03;5.2E+03)	1.1E+03(5.4E+02;1.6E+03)	0.002
PC 42:6	1.1E+04(8.2E+03;1.5E+04)	6.8E+03(4.2E+03;8E+03)	<0.001
PC O-34:2	3.4E+05(2.9E+05;5.3E+05)	2.7E+05(1.8E+05;3.7E+05)	0.024
PC O-36:1	4.2E+02(1.8E+02;7.3E+02)	1.4E+02(8.2E+01;2.9E+02)	0.026
PC O-38:1	3.9E+02(2.7E+02;2.2E+03)	3E+03(8.1E+02;9E+04)	0.012

PC O-40:3	8E+02(4.8E+02;1.2E+03)	3.6E+02(2.4E+02;6.8E+02)	0.006
PC O-40:6	4.9E+03(2.9E+03;5.6E+03)	2.1E+03(9.2E+02;4.6E+03)	0.040
PE 32:0	9.3E+03(4.6E+03;1.2E+04)	3E+03(1.4E+03;1E+04)	0.015
PE 34:1	1.3E+05(8.2E+04;2.1E+05)	8.2E+04(4.5E+04;1.1E+05)	0.013
PE 34:2	6.9E+04(5.7E+04;8.6E+04)	4.2E+04(1.5E+04;6.1E+04)	0.003
PE 36:1	4E+05(1.5E+05;4.9E+05)	1.1E+05(1.8E+04;3.8E+05)	0.021
PE 36:2	2.5E+05(6E+04;3.4E+05)	4.6E+04(8.4E+03;2.1E+05)	0.019
PE 36:4	4.7E+04(3.7E+04;5.4E+04)	2.9E+04(1.3E+04;4.2E+04)	0.017
PE 38:1	5.3E+03(2.7E+03;6.6E+03)	1.7E+03(8.4E+02;6.6E+03)	0.024
PE 38:3	2.9E+03(1.3E+03;4.1E+03)	1.5E+04(3.2E+03;2E+05)	0.010
PE 38:5	1.1E+05(7.1E+04;1.5E+05)	4.4E+04(1.1E+04;1.1E+05)	0.009
PE 42:6	2.2E+02(1.4E+02;7.5E+02)	1E+03(3.4E+02;4.8E+03)	0.010
PE O-34:1	1.7E+04(1.3E+04;1.9E+04)	9.4E+03(6E+03;1.6E+04)	0.028
PE O-34:2	1.5E+05(7.2E+04;2E+05)	4.9E+04(1.8E+04;1.6E+05)	0.018
PE O-36:3	5.6E+04(3.3E+04;6.3E+04)	2.7E+04(9.3E+03;4.8E+04)	0.007
PE O-38:5	5.8E+05(3.4E+05;1.1E+06)	3.1E+05(3.6E+04;6.1E+05)	0.019
PG 34:0	1.6E+05(5.2E+04;2.1E+05)	7.2E+04(2.9E+04;1.2E+05)	0.035
PG 36:4	1.9E+02(1.4E+02;3.9E+02)	1.5E+02(8.1E+01;1.9E+02)	0.040
PG 44:3	3.6E+02(1.7E+02;5.8E+02)	1.1E+03(2.3E+02;5.7E+03)	0.013
PG 44:4	9.5E+02(7.2E+02;2.3E+03)	3.3E+03(1.2E+03;2E+04)	0.037
PG 44:6	2.8E+02(2.3E+02;3.7E+02)	6.3E+02(2.7E+02;3.3E+03)	0.029
PS 36:1	1.7E+05(1.3E+05;2.1E+05)	8.2E+04(4.3E+04;1.4E+05)	0.008
PS 36:3	1.3E+04(9.7E+03;1.6E+04)	7.4E+03(5.4E+03;1.1E+04)	0.003
PS 38:0	1.5E+04(7.8E+03;2.1E+04)	3.8E+03(1.4E+03;1.3E+04)	0.023
PS 38:3	1.7E+04(1.1E+04;2.7E+04)	3.9E+03(1E+03;1.3E+04)	0.011
PS 38:6	2E+04(1.7E+04;2.8E+04)	6.1E+03(1.1E+03;1.3E+04)	<0.001
PS 40:0	8.4E+02(5.7E+02;9.1E+02)	4.3E+02(1.6E+02;7.8E+02)	0.021
PS 40:6	7.6E+04(6.6E+04;1E+05)	4.3E+04(1.2E+04;6.8E+04)	0.003
PS 42:5	4E+02(3.2E+02;5.7E+02)	7.2E+02(5E+02;1.1E+03)	0.019
SM 32:2	3.4E+04(2.6E+04;3.9E+04)	1.5E+04(8.1E+03;2.3E+04)	0.002
SM 34:1	2.3E+06(1.9E+06;2.7E+06)	1.8E+06(7.4E+05;2.5E+06)	0.040
SM 36:1	6.2E+04(3.8E+04;7.6E+04)	3.1E+04(1.2E+04;6.4E+04)	0.024
SM 36:2	1E+04(7.2E+03;1.3E+04)	4.2E+03(7.5E+02;6.4E+03)	0.002
SM 36:3	7E+03(4.8E+03;1.2E+04)	3.3E+03(1.3E+03;7E+03)	0.015
SM 38:2	5.5E+03(4.6E+03;7.6E+03)	3.6E+03(9.1E+02;6.2E+03)	0.043
SM 40:2	1E+04(7E+03;1.3E+04)	3.6E+03(9.6E+02;7.6E+03)	0.001
SM 42:4	7.7E+02(6.1E+02;1.2E+03)	5.6E+02(3.9E+02;7.6E+02)	0.015
SM 44:2	5.1E+03(2.7E+03;6.3E+03)	1.3E+03(5.9E+02;3.8E+03)	0.010
TG 30:0	7E+04(2.5E+04;1.2E+05)	1.3E+04(1.8E+03;2.7E+04)	0.006
TG O-56:4	2.8E+02(2.4E+02;3.3E+02)	3.7E+02(2.6E+02;4.5E+02)	0.037

Таким образом, значимые липиды, выявленные при сравнении группы сравнения и группы рецидива миомы, относились к классам церамидов, фосфатидилхолинов, сфингомиелинов, триглицеридов, фосфатидилэтаноламинов, лизофосфатидилхолинов.

В результате проведенного исследования при сравнении липидного профиля эндометрия пациенток с впервые диагностированной миомой и с рецидивом миомы выявлено 112 соединений липидов, определенные как значимые (Таблица 8).

Таблица 8. Уровни липидов эндометрия со статистически значимыми различиями у пациенток с впервые диагностированной миомой и с рецидивом миомы (в относительных единицах).

Соединение	Группа с рецидивом миомы	Группа с впервые диагностированной миомой	P
Cer 34:1	1.1E+05(2.7E+04;1.8E+05)	1.8E+05(1.6E+05;2.1E+05)	0.008
Cer 34:2	6.9E+02(3E+02;9.7E+02)	1.4E+03(7.1E+02;1.9E+03)	0.010
Cer 40:1	2E+04(8.8E+03;4.1E+04)	4.4E+04(2.1E+04;5.6E+04)	0.017
Cer 40:2	1.6E+04(5.8E+03;2.4E+04)	2.6E+04(1.8E+04;4.5E+04)	0.005
Cer 42:1	8.6E+04(1.9E+04;9.8E+04)	1.1E+05(8.4E+04;1.6E+05)	0.003
Cer 42:2	5.7E+04(1.1E+04;1.5E+05)	1.7E+05(8.3E+04;2.5E+05)	0.002
DG 38:4	1.2E+05(9.7E+04;1.6E+05)	1.6E+05(1.4E+05;2E+05)	0.022
LPC 16:0	9.1E+05(7.3E+05;1.7E+06)	5.6E+05(3.5E+05;7.5E+05)	<0.001
LPC 16:1	2E+03(8.5E+02;5E+03)	4.1E+02(2.3E+02;9.1E+02)	0.001
LPC 18:0	4E+05(3.1E+05;4.9E+05)	2.7E+05(2.5E+05;3.5E+05)	0.004
LPC 18:3	3.8E+04(2.1E+04;6.2E+04)	2E+04(1.5E+04;2.7E+04)	0.003
LPC 20:4	3E+04(1.7E+04;5.3E+04)	2E+04(9.9E+03;2.6E+04)	0.012
LPE 22:3	3E+02(2E+02;4.5E+02)	2.2E+02(1.5E+02;3E+02)	0.040
PA 42:3	8.4E+03(7.2E+02;1.8E+04)	1.7E+04(1E+04;2.9E+04)	0.013
PA 42:5	3E+04(2.6E+03;1.4E+05)	1.2E+05(4.8E+04;2.1E+05)	0.026
PA 44:4	5.6E+04(1.3E+04;1E+05)	8.7E+04(6.3E+04;1.6E+05)	0.017
PA 44:6	6.2E+05(2.3E+05;1.5E+06)	1.5E+06(9.7E+05;2E+06)	0.009
PA 46:6	2.5E+05(3.3E+04;4.1E+05)	4.8E+05(2.7E+05;7.9E+05)	0.006
PA 48:0	2.1E+02(1.2E+02;3.8E+02)	9.7E+01(5.8E+01;1.2E+02)	0.001
PC 32:1	1.7E+05(9.5E+03;4.6E+05)	4.7E+05(2.4E+05;6.4E+05)	0.018
PC 34:2	3.5E+06(3.9E+05;4.8E+06)	4.5E+06(3.1E+06;6.3E+06)	0.049
PC 34:3	1.3E+04(6.1E+03;4E+04)	4.4E+04(2.2E+04;8.6E+04)	0.022
PC 36:1	2.4E+05(3.5E+04;7.7E+05)	5.8E+05(3.7E+05;8.8E+05)	0.023
PC 36:5	1.6E+04(1.3E+03;1.8E+04)	2.3E+04(1.4E+04;2.8E+04)	0.037
PC 38:2	4E+06(2.5E+06;5.2E+06)	2.5E+06(1.1E+06;3.1E+06)	0.004
PC 38:3	4.2E+05(4.7E+04;5.6E+05)	5.7E+05(4E+05;6.8E+05)	0.040
PC 38:4	4E+05(3.6E+04;8.9E+05)	7.6E+05(5.3E+05;1.3E+06)	0.011
PC 38:5	2.3E+05(5.8E+04;4.4E+05)	4E+05(3E+05;5.8E+05)	0.007
PC 38:6	4.8E+04(7.4E+03;1.1E+05)	1.4E+05(8E+04;2.6E+05)	0.004
PC 40:0	7.8E+02(4.4E+02;1.8E+03)	4.1E+02(2.3E+02;5.7E+02)	0.012
PC 40:3	2.2E+03(8.6E+02;7.1E+03)	7.1E+03(2.5E+03;1.1E+04)	0.037
PC 40:4	1.5E+04(2.2E+03;2.7E+04)	2.4E+04(1.4E+04;4.8E+04)	0.035
PC 40:5	9.6E+03(2.8E+03;2.5E+04)	3.7E+04(2.2E+04;7.9E+04)	<0.001

PC 40:6	8.2E+03(3.2E+03;2.1E+04)	3.1E+04(1.2E+04;8.6E+04)	0.008
PC 42:6	5.6E+02(4.7E+02;1E+03)	8.9E+02(6.2E+02;1.5E+03)	0.014
PC O-32:1	7.1E+03(1.7E+03;1.7E+04)	1.6E+04(9.5E+03;3.2E+04)	0.044
PC O-34:3	2.8E+03(1.8E+03;5.4E+03)	7.9E+03(5.4E+03;1.2E+04)	0.005
PC O-36:5	1.6E+04(4.4E+03;3.3E+04)	3.6E+04(1.7E+04;8.1E+04)	0.016
PC O-38:0	4.2E+02(2.3E+02;1.2E+03)	2.6E+02(1.6E+02;3.4E+02)	0.028
PC O-38:1	3E+03(8.1E+02;9E+04)	2.4E+02(1.3E+02;6.8E+03)	0.008
PC O-38:2	1.8E+03(1.3E+03;4.4E+03)	7.7E+02(2.6E+02;1.4E+03)	0.002
PC O-38:5	1.2E+04(5.6E+03;3.5E+04)	3.3E+04(2.2E+04;4.6E+04)	0.018
PE 32:0	3E+03(1.4E+03;1E+04)	1.2E+04(9.5E+03;1.8E+04)	0.001
PE 34:0	3.7E+04(1.3E+04;6E+04)	8.6E+04(5.7E+04;1.1E+05)	0.002
PE 34:1	8.2E+04(4.5E+04;1.1E+05)	1.2E+05(8.2E+04;1.7E+05)	0.006
PE 34:2	4.2E+04(1.5E+04;6.1E+04)	9.1E+04(7.4E+04;1.3E+05)	<0.001
PE 36:1	1.1E+05(1.8E+04;3.8E+05)	2.9E+05(2.2E+05;4.5E+05)	0.005
PE 36:2	4.6E+04(8.4E+03;2.1E+05)	2.5E+05(1.3E+05;4.1E+05)	0.002
PE 36:3	8.5E+04(5.7E+04;1.2E+05)	1.5E+05(1.1E+05;2.9E+05)	<0.001
PE 36:4	2.9E+04(1.3E+04;4.2E+04)	6.2E+04(3.8E+04;7.5E+04)	0.001
PE 38:2	1.7E+04(9.7E+03;2.1E+04)	2.2E+04(1.5E+04;3.7E+04)	0.037
PE 38:3	1.5E+04(3.2E+03;2E+05)	1.7E+03(0E+00;3.5E+03)	0.003
PE 38:4	1.2E+06(1.7E+05;2.3E+06)	2.1E+06(1.5E+06;2.5E+06)	0.021
PE 38:5	4.4E+04(1.1E+04;1.1E+05)	1.3E+05(1.1E+05;3.3E+05)	<0.001
PE 38:6	6.1E+03(6.1E+02;1.4E+04)	1.9E+04(8.7E+03;1.1E+05)	0.006
PE 40:6	4.2E+04(1.9E+04;9.7E+04)	1.4E+05(6.8E+04;2.3E+05)	0.001
PE 44:6	1.5E+02(9.5E+01;1.3E+03)	1E+02(7.3E+01;1.4E+02)	0.029
PE O-32:1	1.4E+03(5.5E+02;2.4E+03)	3.4E+03(1.9E+03;5E+03)	0.011
PE O-34:1	9.4E+03(6E+03;1.6E+04)	2E+04(1.5E+04;3E+04)	0.001
PE O-34:2	4.9E+04(1.8E+04;1.6E+05)	1.5E+05(5.7E+04;1.9E+05)	0.008
PE O-36:2	1.6E+04(7.3E+03;2.1E+04)	2.5E+04(1.4E+04;5.4E+04)	0.006
PE O-36:3	2.7E+04(9.3E+03;4.8E+04)	4.7E+04(3.6E+04;8.3E+04)	0.005
PE O-38:3	2.4E+03(8.3E+02;5E+03)	1E+03(6E+02;1.7E+03)	0.047
PE O-38:4	5.6E+03(7E+02;9.4E+04)	3.4E+02(0E+00;1.3E+03)	0.003
PE O-38:5	3.1E+05(3.6E+04;6.1E+05)	1E+06(3.9E+05;1.3E+06)	0.001
PE O-38:6	2.8E+05(7.1E+04;5.3E+05)	9.8E+05(3.3E+05;1.2E+06)	0.001
PG 34:0	7.2E+04(2.9E+04;1.2E+05)	1.7E+05(1.2E+05;2.5E+05)	<0.001
PG 36:1	4E+04(1.2E+04;8.6E+04)	1.4E+05(1.1E+05;1.7E+05)	<0.001
PG 36:2	1.4E+04(2.1E+03;2.7E+04)	3.5E+04(3E+04;4.6E+04)	<0.001
PG 36:4	1.5E+02(8.1E+01;1.9E+02)	2.1E+02(1.6E+02;2.6E+02)	0.014
PG 38:4	2.5E+02(1E+02;4.5E+02)	6.1E+02(3.9E+02;2.1E+03)	0.016
PG 42:1	1.2E+03(4.8E+02;5.1E+03)	4.5E+02(3.1E+01;1.1E+03)	0.017
PG 42:5	2.9E+03(5.5E+02;3.2E+04)	5.4E+02(0E+00;1.5E+03)	0.011
PG 44:3	1.1E+03(2.3E+02;5.7E+03)	3.3E+02(4.7E+01;4.9E+02)	0.003
PG 44:4	3.3E+03(1.2E+03;2E+04)	8.1E+02(1.1E+02;1.9E+03)	0.008
PG 44:6	6.3E+02(2.7E+02;3.3E+03)	1.8E+02(9.7E+01;3.7E+02)	0.004
PS 34:0	7.7E+03(1.4E+03;5.7E+04)	1.6E+03(2.7E+02;2.7E+03)	0.010
PS 36:0	4.1E+03(6.6E+02;6.1E+04)	5.3E+02(1.1E+02;2.1E+03)	0.004
PS 36:1	8.2E+04(4.3E+04;1.4E+05)	2.1E+05(1.7E+05;2.9E+05)	0.001
PS 36:3	7.4E+03(5.4E+03;1.1E+04)	1.3E+04(9.2E+03;1.6E+04)	0.003

PS 38:3	3.9E+03(1E+03;1.3E+04)	2.1E+04(8.3E+03;4.5E+04)	0.002
PS 38:4	9.7E+02(7.8E+01;1.7E+04)	2E+04(3.9E+03;5.8E+04)	0.015
PS 38:6	6.1E+03(1.1E+03;1.3E+04)	1.6E+04(1.1E+04;2.3E+04)	<0.001
PS 40:0	4.3E+02(1.6E+02;7.8E+02)	8.8E+02(6.8E+02;3E+03)	0.002
PS 40:3	8.7E+02(3.8E+02;1.5E+03)	1.6E+03(1.4E+03;2.2E+03)	0.003
PS 40:6	4.3E+04(1.2E+04;6.8E+04)	8.5E+04(6E+04;9.8E+04)	0.001
PS 46:1	4.2E+02(1.5E+02;2E+03)	1.5E+02(9.9E+01;2.8E+02)	0.007
SM 32:1	4.5E+04(2.4E+04;7.6E+04)	1.5E+05(1.2E+05;2.2E+05)	<0.001
SM 32:2	1.5E+04(8.1E+03;2.3E+04)	4.2E+04(3.4E+04;1.1E+05)	<0.001
SM 34:2	1.1E+05(4.1E+04;2.6E+05)	3.3E+05(1.8E+05;4.7E+05)	0.003
SM 36:1	3.1E+04(1.2E+04;6.4E+04)	6.7E+04(3.9E+04;1.2E+05)	0.002
SM 36:2	4.2E+03(7.5E+02;6.4E+03)	1.4E+04(6.8E+03;2E+04)	<0.001
SM 36:3	3.3E+03(1.3E+03;7E+03)	9.1E+03(4.2E+03;1.2E+04)	0.003
SM 38:1	6.8E+03(9.6E+02;1.3E+04)	1E+04(6.5E+03;2.6E+04)	0.020
SM 38:2	3.6E+03(9.1E+02;6.2E+03)	6.6E+03(3.6E+03;1.1E+04)	0.003
SM 40:1	5.1E+04(2.7E+04;6.6E+04)	7.4E+04(5.9E+04;1.2E+05)	0.004
SM 40:2	3.6E+03(9.6E+02;7.6E+03)	1.5E+04(9.2E+03;2.5E+04)	<0.001
SM 42:1	8.2E+04(4E+04;1.7E+05)	2.1E+05(1.6E+05;2.9E+05)	<0.001
SM 42:2	4.4E+05(2.6E+04;6.3E+05)	6.4E+05(4.9E+05;1.1E+06)	0.006
SM 42:3	3.8E+04(7E+03;5.9E+04)	6E+04(3.6E+04;8.1E+04)	0.014
SM 44:2	1.3E+03(5.9E+02;3.8E+03)	4.2E+03(1.2E+03;6.1E+03)	0.028
TG 30:0	1.3E+04(1.8E+03;2.7E+04)	4.4E+04(1.4E+04;1.8E+05)	0.021
TG 48:0	4.7E+05(4E+05;5.7E+05)	3.3E+05(2.3E+05;4.9E+05)	0.022
TG 50:5	3.2E+04(1.2E+04;5.5E+04)	7.2E+04(3.3E+04;1.1E+05)	0.035
TG 54:6	3.7E+03(3E+02;3.6E+05)	2.8E+02(1.5E+02;4.3E+03)	0.021
TG 56:4	8.9E+05(6.5E+05;1.2E+06)	5.3E+05(3.2E+05;7.1E+05)	0.032
TG 56:7	1.6E+05(7.5E+04;1.9E+05)	2.8E+05(1.6E+05;3.5E+05)	0.042
TG 58:3	5.9E+04(1.4E+04;1.6E+05)	1.1E+04(3.1E+03;5.2E+04)	0.018
TG 58:9	1.5E+05(2.1E+04;3.3E+05)	1.4E+04(5E+03;1.1E+05)	0.008
TG 60:3	2.6E+04(7.7E+03;7.8E+04)	7.2E+03(2.1E+03;1.8E+04)	0.008
TG 62:4	6.3E+03(2.1E+03;1.4E+04)	1.2E+03(7.4E+02;5.4E+03)	0.018
TG 62:6	5.8E+03(1.2E+03;1.8E+04)	1E+03(6.5E+02;3.6E+03)	0.020

В результате проведенного анализа у пациенток с рецидивом миомы матки отмечен наименьший уровень липидов следующих классов: церамиды, сфингомиелины, фосфатидилсерины (исключения - PS 34:0, PS 36:0, PS 42:5, PS 46:1), фосфатидилэтаноламины значимые (исключения - PE 44:2, PE 38:3, PE 42:6, PE 44:6, PE O-38:3, PE O-38:4), фосфатидилхолины (исключения - PC 38:5, PC 36:4, PC O-38:1, PC O-38:0, PC O-38:2, PC 38:2, PC 40:0), фосфатидилглицеролы с суммарной длиной цепи меньше 40 атомов углерода.

В группе рецидива миомы матки (по сравнению с группой MM и группой сравнения) отмечен наибольший уровень липидов следующих классов:

лизофосфатидилхолины, фосфатидилглицеролы с суммарной длиной цепи больше 40 атомов углерода.

У фосфатидилхолинов за рядом исключений (PC 38:5, PC 36:4, PC O-38:1, PC O-38:0, PC O-38:2, PC 38:2, PC 40:0) наблюдается понижение уровня в порядке перечисления: группа сравнения-ММ-РММ.

При этом PC 38:5 имеет статистически значимое повышение уровня при ММ, уровень PC O-38:1 статистически значимо выше при РММ относительно группы сравнения и ММ, уровень PC O-38:0, PC O-38:2, PC 38:2, PC 40:0 значимо выше при РММ относительно ММ. Уровень PC 36:4 статистически значимо выше при РММ.

Для большинства фосфатидилэтаноламинов, идентифицированных как значимые (исключения - PE 44:2, PE 38:3, PE 42:6, PE 44:6, PE O-38:3, PE O-38:4) характерно статистически значимое понижение уровня по группам в порядке перечисления: ММ - группа сравнения - РММ. Уровень PE 44:2 статистически значимо выше в группе сравнения. Уровень PE 38:3 статистически значимо выше при РММ. Уровень PE 42:6 в группе сравнения статистически значимо ниже. Уровни PE 44:6, PE O-38:3, PE O-38:4 статистически значимо выше при ММ.

Уровень фосфатидилглицеролов с суммарной длиной цепи больше 40 атомов углерода статистически значимо повышен при РММ, с суммарной длиной цепи меньше 40 атомов углерода статистически значимо понижено при РММ.

Большинство фосфатидилсеринов (исключения-PS 34:0, PS 36:0, PS 42:5, PS 46:1) демонстрируют статистически значимое понижение уровня липидов при рецидиве миомы матки. При этом уровень PS 42:5 статистически значимо выше для ММ, чем в группе сравнения. Уровень PS 34:0, PS 36:0, PS 46:1 статистически значимо выше в группе РММ.

На основе информации о наиболее значимых соединениях были построены диагностические модели с использованием логистической

регрессии для данных о липидах, получаемых в режиме положительных и режиме отрицательных ионов (Таблица 9).

Таблица 9. Данные о качестве диагностических моделей «миома vs группа сравнения» для двух режимов МС измерений.

	Режим получения ионов	AUC	Чувствительность	Специфичность
Впервые диагностированная миома vs группа сравнения	“+“	0.8	0.81	0.78
	“-“	0.88	0.85	0.8
Рецидив миомы vs группа сравнения	“+“	0.76	0.75	0.61
	“-“	0.87	0.92	0.86

Из таблицы видно, что лучшие параметры качества у моделей, построенных на основе данных, полученных из режима отрицательных ионов (Таблица 10, 11. Рисунок 19, 20)

Таблица 10. Коэффициенты при переменных, использованных для построения диагностической модели «Впервые диагностированная миома vs группа сравнения»

Соединение	Коэффициент	ДИ Коэффициента	Z	P
Свободный член	-3.99			
PG 36:1	4.6E-05	1.48E-05 - 1.00E-04	2.25	0.025
PC 42:5	-1.6E-03	-3.48E-03 - -4.79E-04	-2.13	0.033
SM 32:1	3.3E-05	8.73E-06 - 7.39E-05	2.10	0.035

Таблица 11. Коэффициенты при переменных, использованных для построения диагностической модели «Рецидив миомы vs группа сравнения»

Соединение	Коэффициент	ДИ Коэффициента	Z	P
Свободный член	7.11			
PC 42:6	-4.00E-04	-8.72E-04 - -1.48E-04	-2.40	0.016
PE 34:1	-2.00E-05	-4.77E-04 - -7.03E-06	-2.36	0.018

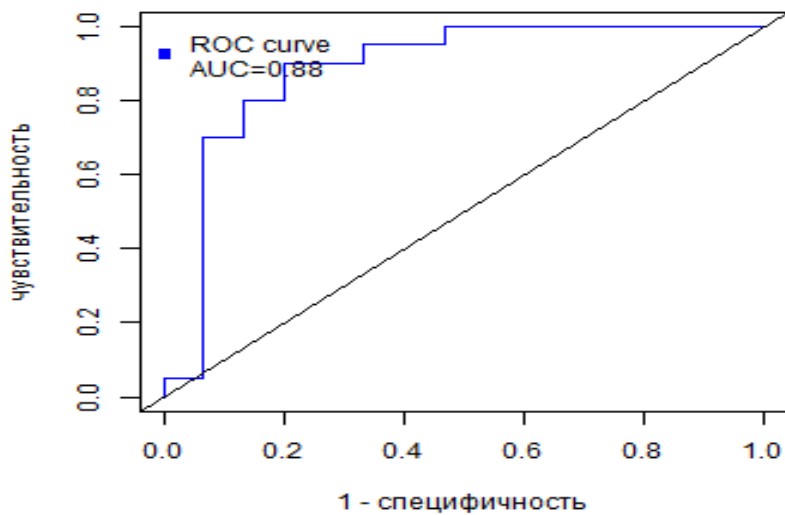


Рисунок 19. ROC-кривая диагностической модели «Впервые диагностированная миома vs группа сравнения».

Площадь под кривой (area under curve, AUC) больше 0.8, что позволяет говорить об очень хорошем качестве модели.

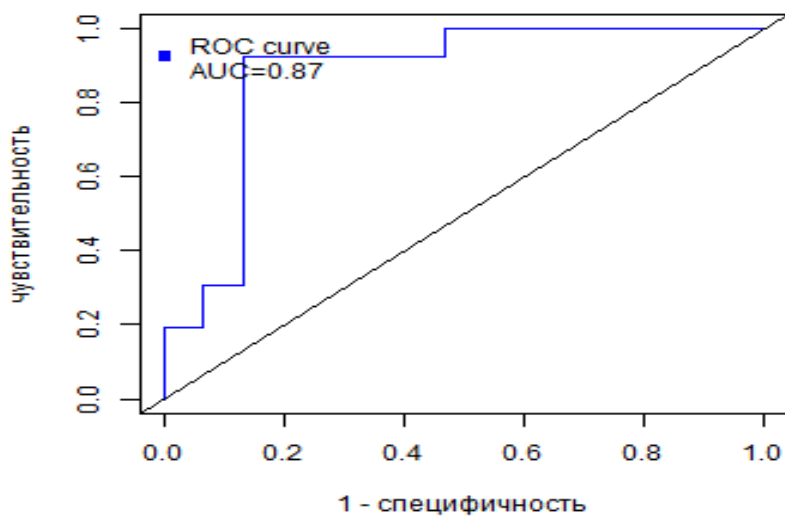


Рисунок 20. ROC-кривая диагностической модели «Рецидив миомы vs группа сравнения».

Площадь под кривой (area under curve, AUC) больше 0.8, что позволяет говорить об очень хорошем качестве модели.

В результате проведенного анализа у пациенток с рецидивом миомы матки отмечен наименьший уровень липидов следующих классов: церамиды, сфингомиелины, фосфатидилсерины (исключения - PS 34:0, PS 36:0, PS 42:5, PS 46:1), фосфатидилэтаноламины значимые (исключения - PE 44:2, PE 38:3, PE 42:6, PE 44:6, PE O-38:3, PE O-38:4), фосфатидилхолины (исключения - PC 38:5, PC 36:4, PC O-38:1, PC O-38:0, PC O-38:2, PC 38:2, PC 40:0), фосфатидилглицеролы с суммарной длиной цепи меньше 40 атомов углерода.

В группе рецидива миомы матки (по сравнению с группой ММ и группой сравнения) отмечен наибольший уровень липидов следующих классов: лизофосфатидилхолины, фосфатидилглицеролы с суммарной длиной цепи больше 40 атомов углерода.

4.5 Результаты молекулярного профилирования тканей миометрия и миоматозных узлов у пациенток с миомой матки и с рецидивом миомы матки

Определен липидомный профиль образцов тканей миометрия, миоматозных узлов у 66 пациенток после реконструктивно-пластических операции на матке.

При изучении тканей миометрия и миомы было идентифицировано 213 липидов в режиме положительных ионов и 180 липидов в режиме отрицательных ионов. Липиды, выявленные при сравнении группы ММ и РММ в тканях миометрия и миоматозных узлов, со значимым уровнем представлены в Таблице 12.

Таблица 12. Уровни липидов в миоме и миометрии в режимах положительных и отрицательных ионов.

	Липиды, число соединений	Липиды со значимым изменением уровня при сравнении ММ и РММ в миоматозных узлах, число соединений	Липиды со значимым изменением уровня при сравнении ММ и РММ в миометрии, число соединений
Всего, режим “+” ионов	213	36	6
Всего, режим “-“ ионов	180	31	37
LPC, режим “+” ионов	9	0	1
LPC, режим “-“ ионов	7	0	2
PC, режим “+” ионов	32	9	1
PC, режим “-“ ионов	22	0	1
LPE, режим “+” ионов	3	0	0

PE, режим “+” ионов	12	0	0
PE, режим “-“ ионов	23	5	5
Плазмалогены, режим “+” ионов	50	8	1
Плазмалогены, режим “-“ ионов	35	2	6
SM, режим “+” ионов	13	5	0
SM, режим “-“ ионов	23	2	4
DG, режим “+” ионов	9	0	0
TG, режим “+” ионов	85	14	3
FA, режим “-” ионов	20	14	10
PS, режим “-“ ионов	22	0	4
PA, режим “-“ ионов	11	2	3
Сег, режим “-” ионов	17	6	2

При сравнении липидного профиля впервые диагностированной миомы матки и ее рецидива было определено 69 соединений липидов, квалифицированные как значимые (Таблица 13).

Таблица 13. Уровни липидов со статистическими значимыми различиями в уровнях в миоме при впервые диагностированной миоме и рецидивом миомы в относительных единицах.

Соединение	Рецидив миомы	Впервые диагностированная миома	P
Сег 34:2	9.4e+03(4.6e+03;2.1e+04)	2.4e+03(1.4e+03;5.4e+03)	0.0016

Cer 36:2	2.4e+03(1.3e+03;6.5e+03)	7.4e+02(2.6e+02;1.9e+03)	0.0093
Cer 36:3	7.3e+01(5.1e+01;9.2e+01)	5.1e+01(4.5e+01;6.0e+01)	0.0453
Cer 38:2	9.1e+02(6.2e+02;4.7e+03)	5.7e+02(3.1e+02;9.3e+02)	0.0124
Cer 38:3	1.2e+02(6.5e+01;1.5e+02)	6.2e+01(5.7e+01;8.3e+01)	0.0187
Cer 40:2	1.1e+04(5.1e+03;2.7e+04)	6.1e+03(2.5e+03;7.6e+03)	0.0352
FA 18:1	2.3e+05(1.6e+05;3.3e+05)	1.9e+05(1.2e+05;2.1e+05)	0.0471
FA 18:2	1.4e+05(9.3e+04;1.9e+05)	8.6e+04(6.4e+04;1.3e+05)	0.0116
FA 20:1	6.7e+03(3.0e+03;1.4e+04)	2.9e+03(1.5e+03;4.9e+03)	0.0120
FA 20:2	2.2e+04(1.1e+04;4.0e+04)	8.9e+03(6.4e+03;1.4e+04)	0.0037
FA 20:3	1.2e+05(8.8e+04;1.8e+05)	8.0e+04(4.4e+04;9.0e+04)	0.0022
FA 20:4	7.3e+05(5.3e+05;8.7e+05)	3.9e+05(2.9e+05;6.3e+05)	0.0026
FA 20:5	1.0e+04(5.2e+03;1.4e+04)	5.4e+03(1.8e+03;7.0e+03)	0.0175
FA 22:1	1.5e+03(5.2e+02;3.1e+03)	5.5e+02(2.8e+02;1.1e+03)	0.0420
FA 22:2	1.2e+03(4.7e+02;3.4e+03)	2.7e+02(1.5e+02;7.8e+02)	0.0043
FA 22:3	4.7e+03(2.2e+03;1.1e+04)	1.0e+03(8.0e+02;3.5e+03)	0.0055
FA 22:4	8.7e+04(5.5e+04;1.2e+05)	4.5e+04(2.3e+04;6.1e+04)	0.0037
FA 22:5	4.0e+04(2.7e+04;7.0e+04)	2.1e+04(9.8e+03;3.2e+04)	0.0034
FA 22:6	5.6e+04(4.0e+04;8.2e+04)	2.2e+04(1.4e+04;2.8e+04)	0.0002
FA 24:1	4.3e+03(1.9e+03;8.4e+03)	1.2e+03(6.7e+02;1.6e+03)	0.0026
LPE O-18:1	3.0e+03(1.4e+03;8.1e+03)	7.9e+02(4.5e+02;1.7e+03)	0.0223
PA 44:5	2.3e+06(1.7e+06;3.1e+06)	1.5e+06(6.1e+05;2.1e+06)	0.0163
PA 44:6	8.5e+05(7.0e+05;1.3e+06)	5.3e+05(1.7e+05;8.7e+05)	0.0331
PC 32:3	5.0e+04(3.6e+04;8.7e+04)	7.6e+04(5.9e+04;1.3e+05)	0.0236
PC 34:0	1.8e+07(1.4e+07;2.0e+07)	1.3e+07(9.8e+06;1.7e+07)	0.0210
PC 34:1	1.4e+08(1.1e+08;1.6e+08)	8.5e+07(7.0e+07;1.2e+08)	0.0037
PC 36:1	3.7e+07(2.7e+07;4.8e+07)	3.0e+07(2.0e+07;3.6e+07)	0.0481
PC 36:2	6.3e+07(4.9e+07;7.9e+07)	4.3e+07(3.4e+07;5.4e+07)	0.0030
PC 36:4	5.7e+07(4.2e+07;6.5e+07)	3.6e+07(3.2e+07;5.6e+07)	0.0411
PC 38:2	2.4e+06(1.2e+06;3.0e+06)	1.4e+06(6.1e+05;2.1e+06)	0.0411
PC 46:0	1.1e+03(7.4e+02;1.5e+03)	2.3e+04(1.9e+03;4.4e+04)	0.0015
PC 48:5	7.1e+02(4.8e+02;3.1e+03)	2.8e+03(8.4e+02;6.9e+03)	0.0390
PC O-32:0	7.3e+05(3.7e+05;9.1e+05)	4.1e+05(1.8e+04;6.8e+05)	0.0411
PC O-34:3	2.3e+05(1.4e+05;5.4e+05)	9.7e+04(6.3e+04;1.9e+05)	0.0050
PC O-38:4	1.2e+06(7.2e+05;1.9e+06)	6.4e+05(2.7e+05;1.0e+06)	0.0062
PC O-40:4	2.0e+04(6.3e+03;4.0e+04)	4.7e+03(2.5e+03;1.6e+04)	0.0411
PC O-40:6	2.3e+03(1.2e+03;5.7e+03)	1.1e+03(5.5e+02;2.4e+03)	0.0471
PE 38:2	1.5e+04(5.9e+03;2.2e+04)	8.7e+03(1.0e+03;1.6e+04)	0.0445

PE 40:4	3.3e+04(1.5e+04;6.5e+04)	1.2e+04(2.7e+03;2.7e+04)	0.0242
PE 40:5	4.4e+04(2.8e+04;8.5e+04)	2.5e+04(8.5e+03;3.5e+04)	0.0100
PE 42:4	2.3e+02(1.5e+02;3.8e+02)	1.6e+02(8.4e+01;2.2e+02)	0.0213
PE 42:5	4.6e+02(3.4e+02;7.7e+02)	3.0e+02(2.0e+02;5.1e+02)	0.0445
PE O-36:5	4.0e+06(3.0e+06;4.9e+06)	2.5e+06(2.3e+06;3.7e+06)	0.0186
PE O-38:5	6.5e+06(3.5e+06;8.9e+06)	4.8e+06(3.0e+06;5.9e+06)	0.0481
PE O-38:6	2.3e+06(2.0e+06;3.4e+06)	1.4e+06(1.2e+06;3.1e+06)	0.0370
PS 38:3	7.7e+03(1.8e+03;1.9e+04)	2.4e+04(1.5e+04;4.4e+04)	0.0311
PS 40:3	5.4e+02(1.9e+02;8.4e+02)	1.3e+03(5.9e+02;1.9e+03)	0.0075
PS O-36:3	2.4e+04(5.8e+03;5.1e+04)	4.7e+04(2.9e+04;6.5e+04)	0.0331
SM 34:1	3.3e+07(2.8e+07;4.1e+07)	2.6e+07(2.2e+07;3.1e+07)	0.0026
SM 36:1	3.5e+06(2.7e+06;4.6e+06)	2.4e+06(1.7e+06;3.0e+06)	0.0047
SM 38:1	7.7e+05(5.1e+05;9.8e+05)	5.2e+05(2.6e+05;7.0e+05)	0.0280
SM 38:5	1.8e+04(4.1e+03;3.8e+04)	3.6e+03(2.4e+03;1.2e+04)	0.0311
SM 38:6	1.7e+04(4.9e+03;3.3e+04)	4.8e+03(3.4e+03;8.9e+03)	0.0258
SM 42:1	3.8e+06(3.0e+06;6.4e+06)	3.0e+06(2.5e+06;3.3e+06)	0.0040
SM 42:2	1.5e+07(1.2e+07;2.0e+07)	9.8e+06(8.9e+06;1.4e+07)	0.0047
TG 30:0	3.9e+02(3.4e+02;5.8e+02)	1.1e+03(6.6e+02;2.1e+03)	0.0002
TG 36:0	4.4e+02(3.5e+02;1.3e+03)	2.4e+03(8.0e+02;5.4e+03)	0.0024
TG 38:0	3.7e+02(2.4e+02;6.9e+02)	9.7e+02(5.2e+02;5.0e+03)	0.0026
TG 40:0	4.8e+02(2.5e+02;6.5e+02)	9.8e+02(5.2e+02;2.3e+03)	0.0024
TG 42:0	1.3e+03(8.1e+02;2.3e+03)	5.0e+03(1.8e+03;9.5e+03)	0.0003
TG 42:1	8.7e+02(6.5e+02;1.2e+03)	2.3e+03(1.5e+03;4.7e+03)	0.0002
TG 44:0	1.0e+03(7.1e+02;2.3e+03)	5.2e+03(1.1e+03;1.3e+04)	0.0171
TG 44:1	1.6e+03(1.3e+03;2.3e+03)	3.8e+03(1.8e+03;1.3e+04)	0.0043
TG 44:2	5.6e+02(4.7e+02;7.9e+02)	8.7e+02(6.5e+02;2.2e+03)	0.0076
TG 46:0	1.4e+04(5.1e+03;4.0e+04)	3.6e+04(1.3e+04;1.4e+05)	0.0411
TG 46:1	4.8e+03(2.4e+03;2.3e+04)	2.6e+04(1.5e+04;8.3e+04)	0.0223
TG 46:2	3.5e+03(1.5e+03;1.3e+04)	1.0e+04(4.7e+03;3.0e+04)	0.0156
TG 48:4	2.0e+06(1.3e+06;3.3e+06)	1.3e+06(1.1e+06;2.0e+06)	0.0210
TG 58:10	1.5e+04(3.9e+03;3.0e+04)	2.9e+04(1.0e+04;1.3e+05)	0.0350

При сравнении липидного профиля образцов миометрия в группах миомы матки и рецидива заболевания было выявлено 42 соединения липидов, определенные как значимые (Таблица 14).

Таблица 14. Уровни липидов со статистическими значимыми различиями в уровнях в миометрии при впервые диагностированной миоме и рецидивом миомы в относительных единицах.

Соединение	Рецидив миомы	Впервые диагностированная миома	P
Cer 34:2	1.1e+04(2.9e+03;1.7e+04)	3.5e+03(1.3e+03;7.3e+03)	0.0038
Cer 40:3	2.8e+02(1.7e+02;5.1e+02)	1.8e+02(1.1e+02;2.9e+02)	0.0250
FA 16:0	1.4e+05(1.2e+05;1.7e+05)	9.6e+04(7.5e+04;1.5e+05)	0.0075
FA 20:1	4.8e+03(3.1e+03;6.6e+03)	2.2e+03(1.2e+03;4.2e+03)	0.0110
FA 20:2	1.2e+04(7.3e+03;1.7e+04)	5.5e+03(2.0e+03;1.1e+04)	0.0035
FA 20:3	1.2e+05(6.9e+04;1.6e+05)	7.9e+04(3.8e+04;1.0e+05)	0.0328
FA 20:4	8.4e+05(5.8e+05;1.1e+06)	4.2e+05(2.0e+05;8.9e+05)	0.0158
FA 20:5	1.0e+04(4.0e+03;1.8e+04)	6.8e+03(2.5e+03;8.5e+03)	0.0403
FA 22:1	8.0e+02(4.2e+02;1.5e+03)	4.1e+02(2.6e+02;6.0e+02)	0.0132
FA 22:3	1.5e+03(7.7e+02;2.3e+03)	6.9e+02(2.4e+02;1.2e+03)	0.0085
FA 22:4	5.0e+04(3.8e+04;6.4e+04)	2.5e+04(1.4e+04;4.9e+04)	0.0047
FA 22:5	3.6e+04(1.9e+04;4.7e+04)	1.7e+04(9.2e+03;3.0e+04)	0.0031
LPC 16:0	4.8e+04(3.2e+04;1.0e+05)	8.9e+04(6.8e+04;1.3e+05)	0.0447
LPC 16:1	2.7e+02(1.5e+02;4.8e+02)	6.5e+02(4.7e+02;9.0e+02)	0.0132
LPC 18:2	1.3e+05(6.2e+04;2.1e+05)	1.9e+05(1.5e+05;2.3e+05)	0.0364
LPC O-16:0	8.9e+03(4.2e+03;1.9e+04)	1.8e+04(9.6e+03;2.8e+04)	0.0383
PA 44:5	1.7e+06(1.3e+06;2.1e+06)	1.3e+06(7.2e+05;1.8e+06)	0.0470
PA 48:0	1.3e+02(5.9e+01;3.3e+02)	5.8e+01(4.7e+01;1.0e+02)	0.0038
PC 40:0	7.1e+02(3.7e+02;3.8e+03)	3.5e+02(2.2e+02;5.5e+02)	0.0085
PC 40:5	1.6e+06(1.3e+06;2.2e+06)	8.7e+05(7.7e+05;1.7e+06)	0.0091
PC O-32:0	1.7e+03(8.6e+02;2.6e+03)	6.7e+02(3.1e+02;9.9e+02)	0.0037
PC O-38:0	3.7e+02(2.2e+02;1.3e+03)	1.7e+02(1.1e+02;2.2e+02)	0.0015
PE 38:3	2.2e+03(4.3e+02;9.0e+04)	1.1e+03(0.0e+00;2.0e+03)	0.0265
PE 38:4	9.4e+05(3.0e+05;1.3e+06)	1.5e+06(6.4e+05;1.6e+06)	0.0425
PE 40:4	3.0e+04(9.3e+03;6.2e+04)	1.2e+04(3.4e+03;1.7e+04)	0.0010
PE 40:5	4.0e+04(8.6e+03;7.6e+04)	1.6e+04(3.9e+03;2.9e+04)	0.0110
PE 42:4	2.3e+02(1.6e+02;3.5e+02)	1.7e+02(1.1e+02;2.3e+02)	0.0382
PE O-38:3	3.3e+03(9.9e+02;8.9e+03)	1.3e+03(6.3e+02;2.4e+03)	0.0364
PE O-38:4	4.3e+03(2.0e+02;8.4e+04)	7.4e+02(0.0e+00;1.3e+03)	0.0278
PS 38:1	2.0e+03(6.0e+02;4.2e+03)	8.3e+02(4.4e+02;1.1e+03)	0.0234

PS 40:3	6.8e+02(3.7e+02;1.4e+03)	1.2e+03(9.9e+02;1.5e+03)	0.0279
PS 42:6	1.5e+03(6.2e+02;2.6e+03)	6.0e+02(4.2e+02;8.4e+02)	0.0140
PS 46:1	3.8e+02(1.4e+02;1.4e+03)	2.1e+02(1.1e+02;3.1e+02)	0.0364
PS O-40:5	2.3e+04(8.7e+03;5.7e+04)	5.3e+04(3.0e+04;7.2e+04)	0.0383
PS O-40:6	3.0e+04(1.5e+04;6.0e+04)	5.2e+04(3.7e+04;9.1e+04)	0.0345
SM 32:1	9.0e+04(5.6e+04;1.5e+05)	1.6e+05(8.9e+04;2.1e+05)	0.0383
SM 38:5	1.2e+04(4.3e+03;2.8e+04)	3.3e+03(2.0e+03;6.5e+03)	0.0021
SM 38:6	1.7e+04(6.2e+03;2.4e+04)	5.2e+03(2.0e+03;8.2e+03)	0.0001
SM 40:6	4.0e+02(2.7e+02;1.2e+03)	2.8e+02(1.6e+02;3.6e+02)	0.0041
TG 30:0	9.8e+02(4.6e+02;4.2e+03)	6.9e+03(7.4e+02;2.0e+04)	0.0470
TG 42:1	1.1e+03(8.5e+02;1.9e+03)	6.3e+02(5.1e+02;1.3e+03)	0.0311
TG 56:8	1.3e+05(9.1e+04;2.3e+05)	9.6e+04(7.5e+04;1.4e+05)	0.0278

Статистически значимое изменения уровней липидов в образцах миоматозных узлов и миометрия при рецидиве миомы было зарегистрировано для 20 липидов, при этом для 19 из них уровень липидов изменялся в сторону увеличения, кроме триацилглицерола TG 42:1 (Таблица 15).

Таблица 15. Изменение уровней липидов в тканях при рецидиве миомы по сравнению с впервые диагностированной миомой.

Соединение	Миометрий	Миома
Сер 34:2	повышается	повышается
FA 20:1	повышается	повышается
FA 20:2	повышается	повышается
FA 20:3	повышается	повышается
FA 20:4	повышается	повышается
FA 20:5	повышается	повышается
FA 22:1	повышается	повышается
FA 22:3	повышается	повышается
FA 22:4	повышается	повышается
FA 22:5	повышается	повышается
PA 44:5	повышается	повышается
PC O-32:0	повышается	повышается
PE 40:4	повышается	повышается
PE 40:5	повышается	повышается
PE 42:4	повышается	повышается

PS 40:3	понижается	понижается
SM 38:5	повышается	повышается
SM 38:6	повышается	повышается
TG 30:0	понижается	понижается
TG 42:1	повышается	понижается

Анализ метаболических путей показал высокую задействованность значимых липидов в образцах миоматозных узлов в метаболизме линолевой кислоты, метаболизме глицерофосфолипидов, эфирных липидов, сфинголипидов с достаточным уровнем статистической значимости ($p < 0.05$) (Рисунок 21).

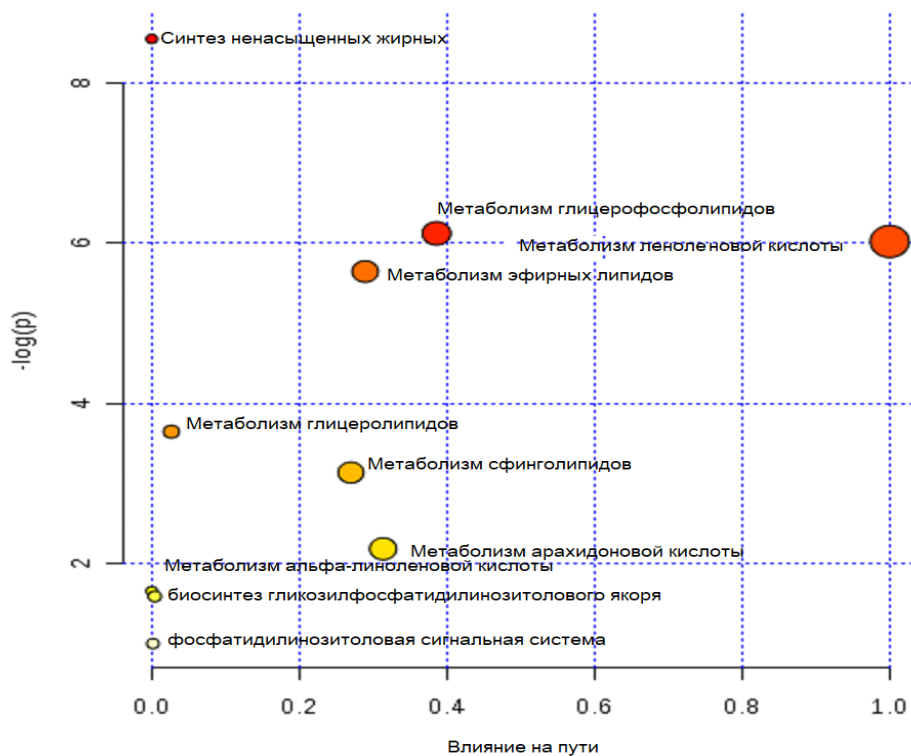


Рисунок 21. Диаграмма метаболических путей для липидов со значимым изменением уровня в миоматозных узлах при сравнении впервые выявленной миомы матки и рецидива заболевания.

Со статистической значимостью ($p < 0.05$) выявлены липиды, показавшие значимый уровень различий в образцах миометрия в группах ММ и РММ, участвующие в метаболизме глицерофосфолипидов, эфирных липидов, сфинголипидов (Рисунок 22).

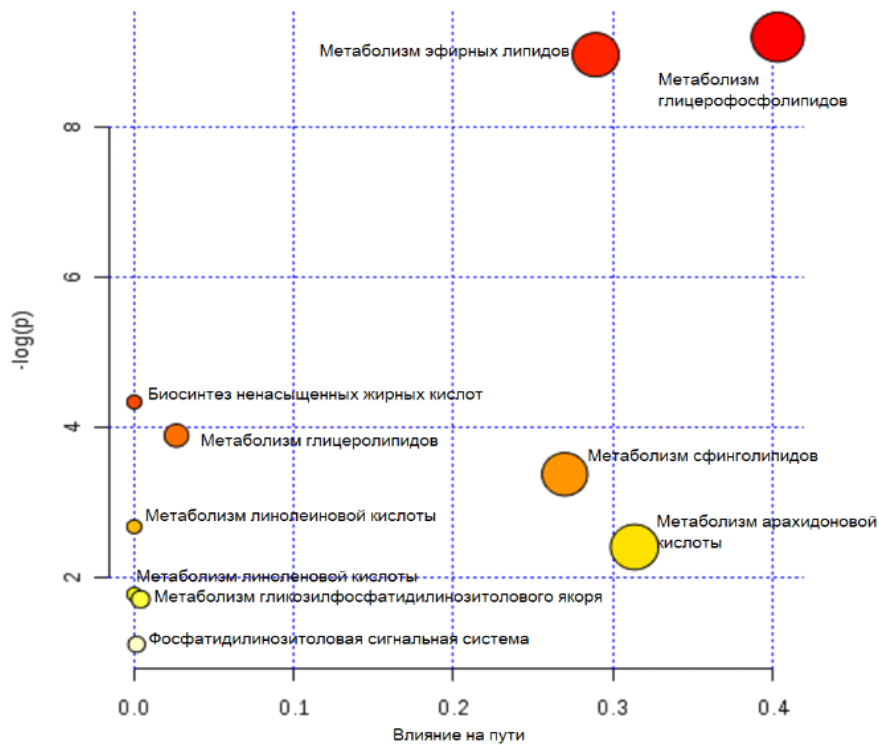


Рисунок 22. Диаграмма метаболических путей для липидов со значимым изменением уровня в миометрии при сравнении впервые выявленной миомы матки и рецидива заболевания.

Соединения липидов, значимые для тканей миометрия и миоматозных узлов, преимущественно задействованы в метаболизме глицерофосфолипидов и сфинголипидов (Рисунок 23), что свидетельствует об общих метаболических процессах для миометрия и миомы при рецидиве миомы. В то же время метаболизм линолевой кислоты претерпевает изменения только в клетках миомы.

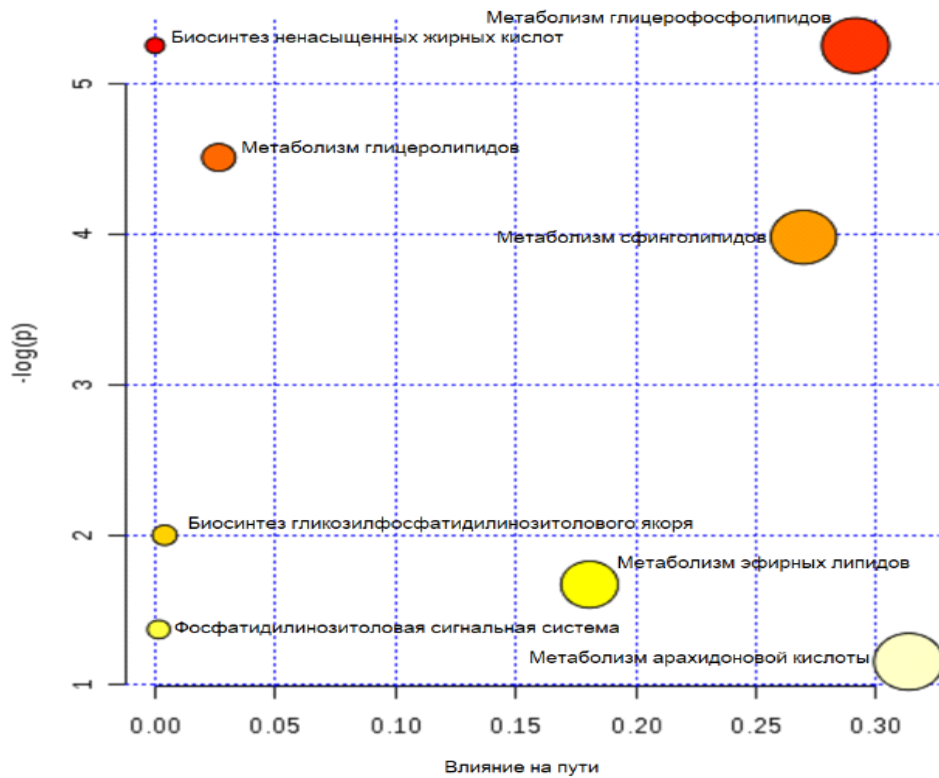


Рисунок 23. Диаграмма метаболических путей для липидов со значимым изменением уровня, общих для миомы и миометрия при рецидиве миомы.

Таким образом, при сравнении ММ и РММ выявлены в тканях миомы значимые различия в уровнях содержания глицерофосфолипидов, сфинголипидов, триглицеридов, жирных кислот; в тканях миометрия – различие уровней липидов, участвующих в метаболизме глицерофосфолипидов, липидов с эфирной связью, сфинголипидов.

В тканях миоматозных узлов при рецидиве заболевания изменен метаболизм линолевой кислоты.

ГЛАВА 5. Обсуждение результатов собственных исследований

Миома матки - одна из самых распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов. Основным методом лечения больных миомой матки является хирургический. Внедрение лапароскопии, гистероскопии в арсенал гинекологов, позволило снизить инвазивность операций у гинекологических больных.

Результаты получены на основании данных обследования, хирургического лечения 800 пациенток миомой матки, которым была произведена лапароскопическая миомэктомия.

При оценке особенностей анамнеза, клинической картины заболевания выявлено, что первая миомэктомия чаще выполнялась у пациенток в возрасте от 36 до 41 года, а миомэктомия по поводу рецидива заболевания – у пациенток 42-45 лет. Симптомы заболевания были представлены маточными кровотечениями, болевым синдромом, нарушениями функции смежных органов.

Процент рецидивирования по нашим данным через год составил 7,9% в группе впервые выявленной миомы матки и 15,7% в группе рецидива заболевания, через 2 года – 15,8% и 31,2% соответственно, что не противоречит данным мировой литературы [4], [88], [186].

Li M., Leng J. не выявили значимой разницы в частоте наступления рецидива миомы после лапароскопических и лапаротомных операций [83]. В 23,2% случаев наблюдались рецидивы миомы после лапароскопии по данным Караваева Ю.Е [81].

В группе с ММ больше соматически здоровых женщин (51,1%), что связано с преобладанием пациенток более молодого возраста (от 30 до 40 лет). О предрасположенности данной возрастной категории рецидивированию миомы матки свидетельствуют многие авторы [88], [186].

Характерным для больных с рецидивом миомы матки являлось наличие: неблагоприятного преморбидного фона, наличие соматических заболеваний и

сопутствующей гинекологической патологии. О влиянии сочетанной гинекологической патологии на рецидивирование миомы матки указывает и Eun-Hee Yoo в многоцентровом ретроспективном когортном исследовании [88].

Отмечено превышение ИМТ ($p < 0,039$) у пациенток РММ как в группе с семейным анамнезом, так и без него. Избыточная масса тела или ожирение рассматриваются многими учеными как факторы риска возникновения миомы матки, ее рецидивирования [37], [54], [55], [56], [57], [58].

Основными жалобами пациенток перед оперативным лечением явились нарушения менструального цикла (обильные, болезненные, нерегулярные менструации, межменструальные выделения), болевой синдром, нарушение функции соседних органов (запоры, учащенное мочеиспускание), бесплодие и невынашивание беременности.

Пациентки с рецидивом миомы матки чаще обращались по поводу обильных и болезненных менструаций, в данной группе больных отмечено укорочение менструального цикла.

Пациентки из группы ММ в 21,3% предъявляли жалобы на бесплодие в среднем длительностью $5,6 \pm 4,4$ лет, в группе РММ бесплодие встречалось в 31,9% случаев в среднем длительностью $7 \pm 4,5$ лет.

Частота первичного бесплодия у больных миомой матки достигает до 24%, частота вторичного — составляет более 25% наблюдений. Восстановление репродуктивной функции после миомэктомии отмечается у каждой четвертой пациентки [75]. О влиянии миомэктомии на частоту наступления спонтанной беременности указывает и Tian YC в проспективном исследовании. Общая частота спонтанной беременности увеличилась с 0% до 68,4% после органосохраняющей операции [187]. По нашим данным, в период наблюдения после миомэктомии в течение 12 – 18 месяцев в группе исходного рецидива беременность наступила в 9,7%, в группе впервые возникшей миомы матки – в 34,2% случаев.

Семейный анамнез у пациенток показал наличие миомы матки у ближайших родственников: пациентки с рецидивом ММ - 56,45%, в группе с ММ – 49,2%. Потенциальность семейной формы миомы матки в качестве фактора риска развития рецидива заболевания доказана и в исследовании Jesse Y. Obed [52].

При исследовании акушерского анамнеза больных выявлено преобладание количества родов в группе ММ - 43,5%, в группе РММ доминирует количество абортов - 28,6%.

Hanafı M. Et al. пришел к выводу, что последующий паритет после миомэктомии связан с более низкой вероятностью рецидива, но причинно-следственная связь между этими двумя факторами неясна [188]. Данные сопоставимы и с результатами анализа других ученых [80].

После миомэктомии совокупная вероятность рецидива увеличивается в течение периода наблюдения, достигая 55% за 5 лет у пациенток без родов после операции и 42 % у женщин, реализовавших репродуктивную функцию [189].

Однако, есть и противоположные сведения, указывающие на факт увеличения риска рецидива у женщин после беременности [52], [190].

При оценке самого оперативного лечения выявлены следующие различия: большая продолжительность операции (I – 92,8±40 мин, II – 94,6±39,4 мин, III – 106,4±54,8 мин, IV – 122,7±61,4 мин) и большая интраоперационная кровопотеря выявлены в группе РММ (I – 194,1мл, II – 234,7мл, III – 214,3 мл, IV – 299,2 мл).

Количество узлов по УЗИ и удаленных интраоперационно выше в группе рецидива заболевания. Аналогичные данные получены в исследованиях Aksoy R.T.[191], Jesse Y. Obed [52]. Наличие единственного миоматозного узла является благоприятным прогнозом в отношении рецидивирования [90].

Согласно мета-анализу, проведенному Ming X., частота рецидивирования выше при количестве узлов 5 и более, но не отличалась в

зависимости от доступа оперативного вмешательства (лапаротомия, лапароскопия) [192].

При оперативном вмешательстве рецидива заболевания чаще зарегистрирован спаечный процесс.

По нашим данным повторная миомэктомия понадобилась в среднем через $5,6 \pm 4,4$ лет, что не противоречит данным литературы [193].

Для оценки механизмов рецидивирования заболевания выполнено патоморфологическое исследование удаленных узлов, образцов миометрия у 13 пациенток с впервые выявленной миомой матки и 18 пациенток с рецидивом миомы матки. Проводилось патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование тканей миометрия и миоматозных узлов, изучена экспрессия маркеров Ki-67, VEGF, PgR-A, ER- α , p16, p53. Высокая экспрессия Ki-67, VEGF, p16, ER- α и PgR-A в миоматозных узлах является патогенетическим фактором рецидивирования миомы матки.

Уровень экспрессии Ki-67 выше в образцах миомы у пациенток с РММ ($p=0,031$), что может отражать пролиферативный потенциал опухоли, наиболее подверженной рецидивированию. Ki-67 может являться косвенным маркером рецидива заболевания.

Xing-HuaLiao et al. установили высокую экспрессию Ki-67 в миоме матки в сравнении с гладкомышечными клетками миометрия [194]. Аналогичные данные получены и Eulalio Filho в исследовании, проведенном в 2019 году [195]. По данным Сидоровой И.С. содержание Ki-67 увеличивалось в ряду «нормальный миометрий -> простая миома -> пролиферирующая миома -> лейомиосаркома», достигая в злокачественной опухоли уровня, во много раз превышающего уровень экспрессии в нормальном миометрии [196]. В исследовании M.Nisolle выявлено незначимое увеличение экспрессии Ki - 67 в миоматозных узлах по сравнению с тканью миометрия [197].

Уровень VEGF выше в миоматозных узлах по сравнению с образцами миометрия у пациенток как с ММ, так и с РММ. Аналогичные данные получены Кононенковым В.И. и соавторами в 2018г. Учеными установлена

более выраженная экспрессия VEGF в лейомиомах по сравнению с соседним миометрием, а в лейомиосаркомах экспрессия VEGF выше, чем в лейомиомах [198].

В патогенезе роста миомы матки важную роль играют эстрогены и прогестерон, а также их рецепторы [93]. Известно, что эстрогены увеличивают экспрессию рецепторов прогестерона, а прогестерон увеличивает синтез одних факторов роста (EGF и Vcl-2) и ингибирует синтез других (IGF-1, TNF- α), оказывая эффект на рост и пролиферацию гладкомышечных волокон лейомиомы в зависимости от микроокружения опухоли [199]. Эстрогену в настоящее время отводится только роль кофактора, усиливающего прогестероновую активность.

Существуют 2 изоформы PgR, а именно PgR-A и PgR-B [200]. В нашем исследовании была изучена экспрессия PgR-A.

Уровни ER- α и PgR-A ($p=0,012$) выше в миоматозной ткани у пациенток с РММ, что отражает потенциал роста опухоли.

По данным M.Nisolle высокий уровень эстрогеновых рецепторов также был выше в миоме, но только в фазу пролиферации [197].

Ген *TP 53* - один из самых известных генов-супрессоров опухолевого роста. p53 - ДНК-связывающий белок, стимулирующий апоптоз [96].

Экспрессия p53 в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила $2,9 \pm 2,3\%$, с РММ – $5,3 \pm 4,6\%$, в ткани миометрия у пациенток с ММ - $2,8 \pm 3,2\%$, с РММ - $1,4 \pm 1,5\%$. Наши данные согласуются с опубликованными ранее результатами, которые свидетельствуют, что мутации в гене *TP 53* и, соответственно, изменения экспрессии белка p53 не являются ведущими в патогенезе миомы матки [184], [185].

В результате проведенного нами исследования уровень экспрессии p16 ($p=0,02$) выше в миоматозных узлах у пациенток с РММ.

По данным Atkins K.A. et al. p16 преимущественно экспрессируется в лейомиосаркомах; данный маркер может быть полезен в дифференциальной

диагностике STUMP (стромальная опухоль из гладкомышечных клеток с неясным потенциалом злокачественности) и лейомиосаркомы [201].

По мнению Коган Е.А. образование новых миоматозных узлов происходит в так называемых зонах роста, где сосредоточены пролиферирующие клетки, имеющие признаки стволовости и способные продуцировать разнообразные ростовые факторы [202].

По данным Караваева Ю.Е. рецидивирующие миомы обладают более высокой пролиферативной активностью, по морфологическому строению в этой группе выявляют большую долю митотически активных и клеточных миом по сравнению с группой ММ. Высокие показатели Ki-67 и VEGF как в самой миоме, так и в окружающей миометрии способствуют рецидивированию миомы. Высокий уровень TIMP-1 в миоме препятствует ее росту и увеличивает время до возникновения рецидива заболевания [81].

При изучении липидного профиля тканей миометрия и миомы с помощью масс-спектрометрии было идентифицировано 213 липидов в режиме положительных ионов и 180 липидов в режиме отрицательных ионов. Анализ метаболических путей показал высокую задействованность значимых липидов в образцах миоматозных узлов в метаболизме линолевой кислоты, метаболизме глицерофосфолипидов, эфирных липидов, сфинголипидов с достаточным уровнем статистической значимости. Со статистической значимостью выявлены липиды, показавшие значимый уровень различий в образцах миометрия в группах ММ и РММ, участвующие в метаболизме глицерофосфолипидов, эфирных липидов, сфинголипидов.

Соединения липидов, значимые для тканей миометрия и миоматозных узлов, преимущественно задействованы в метаболизме глицерофосфолипидов и сфинголипидов, что свидетельствует об общих метаболических процессах для миометрия и миомы при рецидиве миомы. В то же время метаболизм линолевой кислоты претерпевает изменения только в клетках миомы. Изменения в метаболизме линолевой кислоты в клетках миомы по сравнению

с клетками миометрия, а так же изменением жирнокислотного профиля клеток были отмечены Islam M.S. и Castellucci M. [203].

В тканях миоматозных узлов при рецидиве заболевания изменен метаболизм линолевой кислоты.

В результате проведенного анализа липидного спектра эндометрия у пациенток с рецидивом миомы матки отмечен наименьший уровень липидов следующих классов: церамиды, сфингомиелины, фосфатидилсерины (исключения - PS 34:0, PS 36:0, PS 42:5, PS 46:1), фосфатидилэтаноламины значимые (исключения - PE 44:2, PE 38:3, PE 42:6, PE 44:6, PE O-38:3, PE O-38:4), фосфатидилхолины (исключения - PC 38:5, PC 36:4, PC O-38:1, PC O-38:0, PC O-38:2, PC 38:2, PC 40:0), фосфатидилглицеролы с суммарной длиной цепи меньше 40 атомов углерода и наибольший уровень липидов следующих классов: лизофосфатидилхолины, фосфатидилглицеролы с суммарной длиной цепи больше 40 атомов углерода.

Интересным аспектом нашего исследования явилось исследование плазмы крови у пациенток с рецидивом миомы. При сравнении группы сравнения и миомы матки определили, что наибольший вклад вносили фосфатидилхолины (LPC 18:2, PC 16:0_20:3, PC 18:0_18:1, PC 18:0_20:3 в случае впервые выявленной миомы, и PC 16:0_22:6, PC 16:0_18:2, PC 16:0_20:3, PC 18:0_20:3, PC 18:0_18:1 в случае рецидива заболевания) и сфингомиелины (SM d18:1/22:0, SM d18:/22:1, SM d18:1/24:0 в случае впервые выявленной миомы, и SM d18:1/24:1, SM d18:2/24:1 в случае рецидива заболевания). При сравнении группы впервые выявленной миомы и рецидива определили, что наибольший вклад вносили фосфатидилхолины (PC 18:0_18:2, PC 16:0_22:6), холестериновые эфиры (CE 18:2, CE 20:4), триглицериды (TG 14:1_18:1_18:2, TG 16:0_16:1_18:2, TG 16:0_18:1_18:2, TG 16:0_18:2_18:3, TG 16:1_18:0_18:1, TG 16:1_18:0_18:3, TG 18:1_18:2_18:3), сфингомиелины (SM d12:0/14:1, SM d18:1/22:0, SM d18:1/22:1, SM d18:1/24:0, SM d18:1/24:1, SM d18:2/16:0, SM d18:2/24:1). Липиды, являющиеся потенциальными маркерами для впервые

выявленной миомы, не являются таковыми для рецидива заболевания или их уровень изменяется в отличную сторону по сравнению с группой контроля.

Таким образом, в ходе проведенного нами исследования установлены клиничко-анамнестические особенности рецидивирования миомы матки, установлены интраоперационные особенности миомэктомии в случае рецидива заболевания, выявлены биомаркеры при масс-спектрометрическом анализе в плазме крови и эндометрии, что может быть полезным на предоперационном этапе для определения объема оперативного вмешательства и прогноза. В миоматозных узлах и миометрии определены липиды-биомаркеры и иммуногистохимические маркеры рецидива заболевания, что несет диагностическую и прогностическую значимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В гинекологии в структуре хирургических вмешательств операции по поводу миомы матки занимают ведущие позиции. Вероятность рецидивирования миомы матки у женщин репродуктивного возраста после проведенного органосохраняющего лечения остается высокой. Повторные оперативные вмешательства являются операциями высокого риска, сложности вследствие спаечного процесса, реактивных изменений миометрия, нарушений анатомической структуры матки, топографо-анатомических изменений органов малого таза.

Факторами риска рецидива миомы матки являются: возраст пациенток (30-40 лет), количество узлов (более трех), отмеченный рост миомы до операции, наличие клеточной и митотически активной миомы матки по данным патологоанатомического исследования, высокие показатели Ki-67, VEGF, ER- α , PgR-A, p16 в миоматозных узлах. В липидоме миоматозных узлов при рецидиве заболевания изменен метаболизм линолевой кислоты.

В ходе проведенного исследования изучен липидный состав плазмы крови у пациенток с рецидивом заболевания. Потенциальными диагностическими критериями рецидивирования миомы матки являются: фосфатидилхолины (PC 18:0_18:2, PC 16:0_22:6), холестериновые эфиры (CE 18:2, CE 20:4), триглицериды (TG 14:1_18:1_18:2, TG 16:0_16:1_18:2, TG 16:0_18:1_18:2, TG 16:0_18:2_18:3, TG 16:1_18:0_18:1, TG 16:1_18:0_18:3, TG 18:1_18:2_18:3), сфингомиелины (SM d12:0/14:1, SM d18:1/22:0, SM d18:1/22:1, SM d18:1/24:0, SM d18:1/24:1, SM d18:2/16:0, SM d18:2/24:1).

Прогностическими критериями рецидива миомы матки в липидоме эндометрия являются наименьший уровень липидов следующих классов: церамиды, сфингомиелины, фосфатидилсерины (исключения - PS 34:0, PS 36:0, PS 42:5, PS 46:1), фосфатидилэтаноламины значимые (исключения - PE 44:2, PE 38:3, PE 42:6, PE 44:6, PE O-38:3, PE O-38:4), фосфатидилхолины (исключения - PC 38:5, PC 36:4, PC O-38:1, PC O-38:0, PC O-38:2, PC 38:2, PC

40:0), фосфатидилглицеролы с суммарной длиной цепи меньше 40 атомов углерода и наибольший уровень липидов следующих классов: лизофосфатидилхолины, фосфатидилглицеролы с суммарной длиной цепи больше 40 атомов углерода.

Таким образом, полученные данные демонстрируют изменения уровней фосфолипидов, сфинголипидов, ди- и триглицеридов при рецидиве заболевания, что может влиять на липидно-опосредованные внутриклеточные пути передачи пролиферативных сигналов. Измененный метаболизм указанных липидов у пациенток РММ освещает патогенетические механизмы усиленного роста клеток при данном заболевании. МС позволяет обнаружить характерные наборы липидов для ММ и РММ, которые могут быть предложены в качестве потенциальных маркеров рецидивирования миомы матки.

Верификация этих липидов в качестве серологических маркеров в дальнейших исследованиях может способствовать внедрению в практику нового диагностического теста для больных миомой матки. Создание агентов с прицельным влиянием на эти молекулярные процессы может привести к созданию новых лекарственных препаратов и методов терапии миомы матки.

ВЫВОДЫ

1. Факторами рецидивирования миомы матки являются: метаболический синдром, семейная форма миомы матки, миомэктомия в анамнезе, наличие 3 и более миоматозных узлов. В группе впервые выявленной миомы матки процент рецидивирования через 12 месяцев составил 7,9%, в группе исходного рецидива - 15,7%, через 24 месяца – 15,8% и 31,2% соответственно. Необходимость повторного оперативного вмешательства по поводу рецидива миомы матки возникает в среднем через $5,6 \pm 4,4$ лет после предшествующей миомэктомии.
2. Основными показаниями к оперативному лечению явились: болевой синдром, аномальные маточные кровотечения, постгеморрагическая анемия, нарушения репродуктивной функции при отсутствии других причин, большие размеры узлов. Болевой синдром (ММ 57,4%, РММ 63,9%) и проблемы с наступлением и вынашиванием беременности (ММ 21,3%, РММ 31,9%) наиболее выражены у пациенток с рецидивом миомы матки. В группе пациенток с РММ чаще наблюдались обильные (91,9%) и болезненные (48,6%) менструации. Пациентки с рецидивом миомы матки страдали бесплодием в 31,9% случаев в среднем длительностью $7 \pm 4,5$ лет, а структура беременностей была представлена абортами (28,6%) и/или неразвивающимися беременностями (17,1%).
3. Липидный профиль плазмы крови больных миомой матки отличается от такового у пациенток группы сравнения. Наиболее значимые изменения выявлены в липидоме у больных с РММ, характерные только для рецидива заболевания и представлены следующими липидами: фосфатидилхолины (РС 18:0_18:2, РС 16:0_22:6), холестеринные эфиры (СЕ 18:2, СЕ 20:4), триглицериды (TG 14:1_18:1_18:2, TG 16:0_16:1_18:2, TG 16:0_18:1_18:2, TG 16:0_18:2_18:3, TG 16:1_18:0_18:1, TG 16:1_18:0_18:3, TG 18:1_18:2_18:3), сфингомиелины (SM d12:0/14:1, SM d18:1/22:0, SM d18:1/22:1, SM d18:1/24:0, SM d18:1/24:1, SM d18:2/16:0, SM d18:2/24:1).
4. Липидомный анализ тканей позволяет дать прогноз в отношении возможного рецидива миомы матки. В эндометрии у пациенток с рецидивом миомы матки

отмечен наименьший уровень липидов следующих классов: церамиды, сфингомиелины, фосфатидилсерины (исключения - PS 34:0, PS 36:0, PS 42:5, PS 46:1), фосфатидилэтаноламины значимые (исключения - PE 44:2, PE 38:3, PE 42:6, PE 44:6, PE O-38:3, PE O-38:4), фосфатидилхолины (исключения - PC 38:5, PC 36:4, PC O-38:1, PC O-38:0, PC O-38:2, PC 38:2, PC 40:0), фосфатидилглицеролы с суммарной длиной цепи меньше 40 атомов углерода и наибольший уровень липидов следующих классов: лизофосфатидилхолины, фосфатидилглицеролы с суммарной длиной цепи больше 40 атомов углерода.

5. Нарушения метаболизма линолевой кислоты в тканях миоматозных узлов (при МС анализе) являются прогностическим критерием рецидивирования миомы матки.

6. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование миоматозных узлов у больных с рецидивом миомы матки выявило высокую экспрессию Ki-67, VEGF, p16, ER- α и PgR-A, что может служить предиктором рецидивирования миомы матки.

7. На основании комплексного анализа данных клинико-морфологического и МС исследований даны рекомендации в практику здравоохранения, что позволит повысить эффективность реконструктивных операций и снизить число рецидивов миомы матки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с миомой матки необходимо проведение тщательного сбора анамнеза с выявлением факторов риска рецидивирования (с указанием семейной предрасположенности к миоме матки, предшествующих миомэктомий с особенностями хода операции) перед выполнением органосохраняющей операции.
2. Органосохраняющие операции по поводу миомы матки требуют особого навыка, специальной техники и оснащения, использования новых хирургических методик. Особую сложность представляют операции, связанные с рецидивом заболевания, в связи с обширным спаечным процессом, большим объемом кровопотери, требующим в ряде случаев реинфузии аутоэритроцитов.
3. Перед проведением оперативного лечения для прогнозирования рецидива миомы матки и определения тактики хирургического лечения целесообразно проведение метаболомного профилирования методом масс-спектрометрии плазмы крови и/или эндометрия, что позволит повысить эффективность операции, снизить риск рецидива и улучшить репродуктивные исходы.
4. Иммуногистохимическое и масс-спектрометрическое исследования тканей миоматозных узлов и миометрия определяют дальнейшую тактику ведения пациентки и реализации репродуктивной функции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ИМТ – индекс массы тела
- МКБ 10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра
- ММ – миома матки
- МС – масс-спектрометрия
- МЭ – миомэктомия
- ОЛЛ - острый лимфолейкоз
- РММ – рецидив миомы матки
- TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ-1
- УЗИ ОМТ – ультразвуковое исследование органов малого таза
- ХЛЛ - хронический лимфолейкоз
- ЭМА – эмболизация маточных артерий
- СЕ - холестериновые эфиры
- Сег - керамид
- DESI - десорбционная электрораспылительная ионизация
- DG – диглицериды
- DAG – диацилглицериды
- ER – эстрогеновые рецепторы
- EESI - экстракционная электрораспылительная ионизация
- ESGE – Европейское общество гинекологов-эндоскопистов
- ESHRE - Европейское Общество Репродукции человека
- FA - жирные кислоты
- FH – фумарат дегидратаза
- FIGO – Международная федерации гинекологии и акушерства
- FUS – абляция – фокусированная ультразвуковая абляция под контролем магнито-резонансной томографии
- HRS - гистерорезектоскопия
- Ki-67 - протеин Ki-67

LPC – лизофосфатидилхолин

LPE – лизофосфатидилэтанолламин

OPLS-DA – дискриминантный анализ частичных наименьших квадратов

PA - фосфатидные кислоты

PESI - метод электрораспылительной ионизации с использованием твердой пробы

PgR – прогестероновые рецепторы

PLS-DA – дискриминантный анализ с проекцией на латентные структуры

PC – фосфатидилхолин

PG - фосфатидилглицерин

PE – фосфатидилэтанолламин

PS - фосфатидилсерин

p 16 - белок – супрессор опухолей

p 53 – белок p 53

SM – сфингомиелин

TG – триглицериды

TS – метод распыления мазка

VEGF - сосудисто-эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma—an update //International journal of women’s health. – 2011. – Т. 3. – С. 231.
- [2] Donnez J. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery //New England Journal of Medicine. – 2012. – Т. 366. – №. 5. – С. 409-420.
- [3] Bourdel N. et al. Myomectomie hystéroscopique: récidence et enquête de satisfaction à court et long terme //Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. – 2011. – Т. 40. – №. 2. – С. 116-122.
- [4] Kotani Y. et al. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy //Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2018. – Т. 44. – №. 2. – С. 298-302.
- [5] Tanos V. et al. Prevention and management of complications in laparoscopic myomectomy //BioMed research international. – 2018. – Т. 2018.
- [6] Zimmermann A. et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women //BMC women’s health. – 2012. – Т. 12. – №. 1. – С. 6.
- [7] Козаченко А. В. и др. Гормональная подготовка к хирургическому лечению больных миомой матки репродуктивного возраста //Медицинский совет. – 2019. – №. 13. – С. 29-35.
- [8] Stewart E. A. et al. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review //BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2017. – Т. 124. – №. 10. – С. 1501-1512.
- [9] Duan X. et al. Advances in Treatment of Myoma of Uterus //Medicinal Plant. – 2018. – Т. 9. – №. 6. – С. 97-100.
- [10] Адамян, Л.В. Лапароскопическая миомэктомия с использованием ультразвуковой и электрохирургической энергии / Л.В. Адамян, В.Г. Варданян, О.А. Мынбаев // Новые технологии в обеспечении лапароскопической хирургии: материалы международного конгресса. Москва, 2000.
- [11] Краснова И. А. и др. Органосохраняющее лечение миомы матки и

- репродуктивное здоровье //Хирургическая практика. – 2018. – №. 4. – С. 42-46.
- [12] Калинкина О. Б. и др. Современные представления о факторах риска и теориях развития миомы матки //Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи. – 2017. – С. 135-140.
- [13] Martini R. et al. Predisposing Factors of Uterine Myoma General Hospital //Asian Journal of Applied Sciences. – 2019. – Т. 7. – №. 6.
- [14] Koo Y. J. et al. Highly effective method for myoma excision and suturing in laparoscopic myomectomy //Surgical endoscopy. – 2011. – Т. 25. – №. 7. – С. 2362.
- [15] Козаченко А. В. и др. Клинико-морфологическое обоснование проведения предоперационной подготовки улипристала ацетатом перед органосохраняющими операциями у больных миомой матки с маточными кровотечениями и анемией //Медицинский совет. – 2017. – №. 13.
- [16] Тихомиров А. Л. Миома матки. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения //Изд-во ЗАО «Фарм-Синтез. – 2013. Москва.
- [17] De La Cruz M. S., Buchanan E. M. Uterine fibroids: diagnosis and treatment //Am Fam Physician. – 2017. – Т. 95. – №. 2. – С. 100-107.
- [18] Singh S. et al. Current practices for treatment of uterine fibroids //Journal of mid-life health. – 2017. – Т. 8. – №. 4. – С. 189.
- [19] Donnez J., Donnez O., Dolmans M. M. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? //Fertility and Sterility. – 2014. – Т. 102. – №. 3. – С. 640-648.
- [20] Поротикова И. Е. и др. Особенности хирургического лечения больных миомой матки после ранее перенесенной неэффективной эмболизации маточных артерий и ФУЗ-МРТ абляции //Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22. – №. 3. – С. 45-52.
- [21] Fortin C., Flyckt R., Falcone T. Alternatives to hysterectomy: the burden of fibroids and the quality of life //Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – Т. 46. – С. 31-42.

- [22] Chen R. et al. The effects and costs of laparoscopic versus abdominal myomectomy in patients with uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis //BMC surgery. – 2020. – Т. 20. – №. 1. – С. 1-9.
- [23] Александров М. С. Хирургическое лечение фибромиом матки //М.: Медгиз. – 1958.
- [24] Marín-Buck A. et al. Minimally invasive myomectomy: An overview on the surgical approaches and a comparison with mini-laparotomy //Journal of Investigative Surgery. – 2019. – С. 1-8.
- [25] Zhuyko A. A. et al. Changes of regulatory system adaptive status of patients after application of different approaches for myomectomy //Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2017. – №. 4. – С. 74-77.
- [26] Лисица А. В. и др. Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71. – №. 3.
- [27] De Petris L. et al. A novel method for sample preparation of fresh lung cancer tissue for proteomics analysis by tumor cell enrichment and removal of blood contaminants //Proteome science. – 2010. – Т. 8. – №. 1. – С. 9.
- [28] Wang H. et al. Direct analysis of biological tissue by paper spray mass spectrometry //Analytical chemistry. – 2011. – Т. 83. – №. 4. – С. 1197-1201.
- [29] Hao P. et al. Recent advances in mass spectrometric analysis of protein deamidation //Mass spectrometry reviews. – 2017. – Т. 36. – №. 6. – С. 677-692.
- [30] Dill A. L. et al. Multivariate statistical differentiation of renal cell carcinomas based on lipidomic analysis by ambient ionization imaging mass spectrometry //Analytical and bioanalytical chemistry. – 2010. – Т. 398. – №. 7-8. – С. 2969-2978.
- [31] Zürbig P. et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy //Diabetes. – 2012. – Т. 61. – №. 12. – С. 3304-3313.
- [32] Mischak H. Pro: urine proteomics as a liquid kidney biopsy: no more kidney punctures! //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2015. – Т. 30. – №. 4. – С. 532-537.
- [33] Buhimschi I. A. et al. Protein misfolding, congophilia, oligomerization, and

- defective amyloid processing in preeclampsia //Science translational medicine. – 2014. – Т. 6. – №. 245.
- [34] Alfaro C. M. et al. Ambient ionization mass spectrometric analysis of human surgical specimens to distinguish renal cell carcinoma from healthy renal tissue //Analytical and bioanalytical chemistry. – 2016. – Т. 408. – №. 20. – С. 5407-5414.
- [35] Борисова А. В. Ранняя диагностика наружного генитального эндометриоза и его рецидивов путем определения липидного профиля методом масс-спектрометрии : дис. – Борисова Анна Валерьевна–М., 2017.–192 с, 2017.
- [36] Сафарова С. М. Морфологическая характеристика миомы матки среди женщин репродуктивного возраста //Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – №. 1.
- [37] Серов В. Н., Сухих Г. Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология //М: ГЭОТАР-Медиа.-4-е изд.-2017. Москва: Проблемы репродукции.
- [38] Miller N. F., Ludovici P. P. On the origin and development of uterine fibroids //American journal of obstetrics and gynecology. – 1955. – Т. 70. – №. 4. – С. 720-740.
- [39] Стрижаков А. Н. и др. Доброкачественные заболевания матки //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – Т. 281.
- [40] Доброхотова Ю. Э., Хачатрян А. С., Ибрагимова Д. М. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии //Доктор. ру. – 2013. – №. 7-1. – С. 29-32., Доктор.Ру. Москва.
- [41] Савельева Г. М. и др. Национальное руководство //Акушерство–М.: Гэотар-Медиа. – 2015.
- [42] Подзолкова Н. М., Коренная В. В., Колода Ю. А. Миома матки //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015.
- [43] Савельева Г. М., Бреусенко В. Г. Гинекология: учебник-4-е изд. – 2012., ГЭОТАР. Москва.
- [44] Линде В. А. и др. К вопросу об этиопатогенезе миомы матки (обзор литературы) //Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – №. 2. –

С. 52-54.

- [45] Чурносов М. И. и др. Способ прогнозирования риска развития миомы матки. – 2018. RU2650990C1.
- [46] Анциферова Ю. С. и др. Молекулярные механизмы регуляции роста лейомиомы матки //Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – №. 4.
- [47] Ciavattini A. et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction //Obstetrics and gynecology international. – 2013. – Т. 2013.
- [48] Козаченко А. В. Клинико-эндокринологические особенности миомы матки у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста : дис. – – М., 1996.–23 с, 1996.
- [49] Щукина Н.А., Шеина Е.Н., Баринова И.В. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин // Российский вестник Акушера-Гинеколога. - 2014. - Т. 14. - №. 5.
- [50] Laganà A. S. et al. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease //Archives of gynecology and obstetrics. – 2017. – Т. 296. – №. 5. – С. 855-867.
- [51] Беженарь В. Ф. и др. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки //Акушерство и гинекология. – 2016. – Т. 1. – С. 80-87.
- [52] Obed J. Y. et al. Uterine fibroids: risk of recurrence after myomectomy in a Nigerian population //Archives of gynecology and obstetrics. – 2011. – Т. 283. – №. 2. – С. 311-315.
- [53] Rizzello A. et al. A proteomic analysis of human uterine myoma //Current Protein and Peptide Science. – 2017. – Т. 18. – №. 2. – С. 167-174.
- [54] Islam M. S. et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Т. 98. – №. 3. – С. 921-934.
- [55] Donnez J., Dolmans M. M. Uterine fibroid management: from the present to the

- future //Human Reproduction Update. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – С. 665-686.
- [56] Wise L. A., Laughlin-Tommaso S. K. Epidemiology of uterine fibroids—from menarche to menopause //Clinical obstetrics and gynecology. – 2016. – Т. 59. – №. 1. – С. 2.
- [57] Pavone D. et al. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids //Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – Т. 46. – С. 3-11.
- [58] Sparic R. et al. Epidemiology of uterine myomas: a review //International journal of fertility & sterility. – 2016. – Т. 9. – №. 4. – С. 424.
- [59] Кузнецова, М. В., Трофимов, Д. Ю., Тихончук, Е. Ю., Согоян, Н. С., Адамян, Л. В., Сухих, Г. Т. Молекулярные механизмы патогенеза миомы матки: анализ мутаций гена MED12 в российской популяции //Акушерство и гинекология. – 2016. – №. 10. – С. 85-90.
- [60] Mäkinen N. et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas //Science. – 2011. – Т. 334. – №. 6053. – С. 252-255.
- [61] Tal R., Segars J. H. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy //Human reproduction update. – 2013. – Т. 20. – №. 2. – С. 194-216.
- [62] Тайц А. Н. и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. – 2019.
- [63] Франциянц Е. М. и др. Факторы роста и система активации плазминогена в опухолях органов женской репродуктивной системы //Молекулярная медицина. – 2017. – Т. 15. – №. 2. – С. 55-59.
- [64] Ибрагимова Д. М., Доброхотова Ю. Э. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11. – №. 2. – С. 37-43.
- [65] Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) //Новое в акушерстве и гинекологии. – 2000., ЭЛБИ. Санкт-Петербург.
- [66] Зайратьянц О. В. и др. Особенности морфогенеза и ангиогенеза лейомиом матки //Архив патологии. – 2005. – Т. 67. – №. 3. – С. 29-31.

- [67] Доброхотова Ю. Э. и др. Эмболизация маточных артерий— постэмболизационный синдром //Рос. вестн. акуш.-гин. – 2005. – №. 2. – С. 44-46.
- [68] Bohlmann M. K. et al. High-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids—potential impact on fertility and pregnancy outcome //Geburtshilfe und Frauenheilkunde. – 2014. – Т. 74. – №. 02. – С. 139-145.
- [69] Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E. E. Epidemiology and management of uterine fibroids //International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2020. – Т. 149. – №. 1. – С. 3-9.
- [70] Кудрина Е. А., Бабурин Д. В. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция) //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2016. – Т. 3. – №. 1.
- [71] Chen Y. J. et al. Medical treatment for heavy menstrual bleeding //Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – Т. 54. – №. 5. – С. 483-488.
- [72] Genazzani A. D. et al. Medical Treatment of Myomas //Frontiers in Gynecological Endocrinology. – Springer, Cham, 2016. – С. 141-149.
- [73] Al-Hendy A., Myers E. R., Stewart E. Uterine fibroids: Burden and unmet medical need //Seminars in reproductive medicine. – Thieme Medical Publishers, 2017. – Т. 35. – №. 06. – С. 473-480.
- [74] Gracia M., Carmona F. Uterine myomas: Clinical impact and pathophysiological bases //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2020.
- [75] Адамян Л. В. Состояние репродуктивной системы у больных доброкачественными опухолями внутренних гениталий и принципы восстановительного лечения: Дис.... д-ра мед. наук //Москва. – 1985. Москва.
- [76] Gurusamy K. S. et al. Medical therapies for uterine fibroids—a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials //PloS one. – 2016. – Т. 11. – №. 2.
- [77] Emery E. L. M. et al. Laparotomy Myomectomy: Epidemiology, Indications and Prognosis at Loandjili General Hospital (Republic of Congo) //Journal of

- Gynecology and Obstetrics. – 2019. – Т. 7. – №. 5. – С. 145.
- [78] Поротикова И. Е., Гаврилова Т. Ю., Адамян Л. В. Современные методы лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста (Обзор литературы) //Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14. – №. 2. – С. 215-224.
- [79] Поротикова И. Е. и др. Лейомиома тела матки у женщин репродуктивного возраста после ранее перенесенной эмболизации маточных артерий, фокусированной ультразвуковой абляции под контролем МРТ и миомэктомии: молекулярные, морфологические и клинические особенности //Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22. – №. 2. – С. 44-50.
- [80] Doridot V. et al. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy //The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. – 2001. – Т. 8. – №. 4. – С. 495-500.
- [81] Ю.Е.Караваяев, С.И.Аскольская, Е.А.Коган. Прогностические критерии рецидива лейомиомы матки после реконструктивно-пластических операций //Акушерство и гинекология. – 2013. – №. 5. – С. 54-57.
- [82] Коган Е. А. и др. Соотношение процессов пролиферации и апоптоза в разных гистологических типах лейомиомы матки //Архив патологии. – 2005. – Т. 67. – №. 4. – С. 32-36.
- [83] Li MH, Leng JH, Shi JH, Jia SZ, Lang JH. Comparison of postoperative residue, recurrence and pregnancy outcome between laparoscopic and transabdominal myomectomy. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2011 Sep;46(9):669-73.
- [84] Hirschelmann A., De Wilde R. L. Plastic and reconstructive uterus operations by minimally invasive surgery? A review on myomectomy //GMS Interdisciplinary plastic and reconstructive surgery DGPW. – 2012. – Т. 1.
- [85] Wen K. C. et al. A case-control study to compare the outcome of women treated by two minimally invasive procedures-ultraminilaparotomy myomectomy and laparoscopic myomectomy //Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Т. 57. – №. 2. – С. 2.
- [86] Jacobson G. F. et al. Changes in rates of hysterectomy and uterine conserving

- procedures for treatment of uterine leiomyoma //American journal of obstetrics and gynecology. – 2007. – Т. 196. – №. 6. – С. 601.
- [87] Nishiyama S. et al. High recurrence rate of uterine fibroids on transvaginal ultrasound after abdominal myomectomy in Japanese women //Gynecologic and obstetric investigation. – 2006. – Т. 61. – №. 3. – С. 155-159.
- [88] Yoo E. H. et al. Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy //Journal of minimally invasive gynecology. – 2007. – Т. 14. – №. 6. – С. 690-697.
- [89] Rothmund R. et al. Clinical and pathological characteristics, pathological reevaluation and recurrence patterns of cellular leiomyomas: a retrospective study in 76 patients //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2013.
- [90] Shin D. G. et al. Recurrence factors and reproductive outcomes of laparoscopic myomectomy and minilaparotomic myomectomy for uterine leiomyomas //Obstetrics & gynecology science. – 2017. – Т. 60. – №. 2. – С. 193-199.
- [91] Вихляева Е. М., Ходжаева З. С., Фанченко Н. Д. Клинико-генеалогическое изучение семейной предрасположенности к заболеванию миомой матки //Акушерство и гинекология. – 1998. – №. 2. – С. 27-30.
- [92] Адамян Л. В., Спицын В. А., Андреева Е. Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. – 2008., Медицина. Москва.
- [93] Commandeur A. E., Styer A. K., Teixeira J. M. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth //Human reproduction update. – 2015. – Т. 21. – №. 5. – С. 593-615.
- [94] Polley M. Y. C. et al. An international Ki67 reproducibility study //Journal of the National Cancer Institute. – 2013. – Т. 105. – №. 24. – С. 1897-1906.
- [95] Dowsett M. et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group //Journal of the National cancer Institute. – 2011. – Т. 103. – №. 22. – С. 1656-1664.
- [96] Kirsch D. G., Kastan M. B. Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis //Journal of clinical oncology. – 1998. – Т. 16. – №. 9.

– С. 3158-3168.

- [97] Comparative analysis of AKT and the related biomarkers in uterine leiomyomas with MED12, HMGA2, and FH mutations. Jia Xie, Julianne Ubango, Yanli Ban, Debabrata Chakravarti, J Julie Kim, Jian-Jun Wei. *Genes Chromosomes and Cancer*. Vol.57. 2018. P.485-494.
- [98] Lebedeva Y. A. et al. The role of vitamin D deficiency in the risk for uterine fibroids relapse after laparoscopic conservative myomectomy in women of reproductive age // *Gynecology*. – 2019. – Т. 21. – №. 5. – С. 20-24.
- [99] Третьякова Н. В., Рыскельдиева В. Т., Гурьянов В. Г. Рецидив лейомиомы матки у женщин: частота и прогноз. – 2018.
- [100] Лебедев А. Масс-спектрометрия в органической химии. – Litres, 2020.
- [101] Писарев Д. И. и др. Масс-спектрометрия: история и перспективы использования // *Молодой ученый*. – 2012. – №. 10. – С. 99-104.
- [102] Фурина Р. Р. и др. Метаболомические исследования в медицине // *Казанский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 95. – №. 1.
- [103] Полунина Т. А. и др. Масс-спектрометрия в медицине и биотехнологии // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2013. – №. 5.
- [104] Ding X. et al. Differences in mitochondrial proteins in the eutopic endometrium of patients with adenomyosis and endometriosis identified using surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry // *Journal of International Medical Research*. – 2010. – Т. 38. – №. 3. – С. 987-993.
- [105] Pourfarzam M., Zadhoush F. Newborn screening for inherited metabolic disorders; news and views // *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. – 2013. – Т. 18. – №. 9. – С. 801.
- [106] Pauling L., Robinson A.B., Teranishi R., Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gasliquid partition chromatography // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 1971. — Vol. 68. — P. 2374–2376.
- [107] Aksenov A. A. et al. Global chemical analysis of biology by mass spectrometry // *Nature Reviews Chemistry*. – 2017. – Т. 1. – №. 7. – С. 1-20.
- [108] Yang Y. et al. Single-cell analysis by ambient mass spectrometry // *TrAC Trends in*

- Analytical Chemistry. – 2017. – Т. 90. – С. 14-26.
- [109] Beger R. D. et al. Metabolomics enables precision medicine: “a white paper, community perspective” //Metabolomics. – 2016. – Т. 12. – №. 9. – С. 149. .
- [110] Yin L. et al. Recent advances in single-cell analysis by mass spectrometry //Analyst. – 2019. – Т. 144. – №. 3. – С. 824-845.
- [111] Xia J. et al. Translational biomarker discovery in clinical metabolomics: an introductory tutorial //Metabolomics. – 2013. – Т. 9. – №. 2. – С. 280-299.
- [112] Abo R. et al. Merging pharmacometabolomics with pharmacogenomics using 1000 Genomes’ single-nucleotide polymorphism imputation: selective serotonin reuptake inhibitor response pharmacogenomics //Pharmacogenetics and genomics. – 2012. – Т. 22. – №. 4.
- [113] Грунина М. В., Лябин М. П. Многомерная биология как основа персонализированной медицины и медицины XXI века //Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11: Естественные науки. – 2018. – Т. 8. – №. 2.
- [114] Gibbons H., O’Gorman A., Brennan L. Metabolomics as a tool in nutritional research //Current opinion in lipidology. – 2015. – Т. 26. – №. 1. – С. 30-34.
- [115] Bandu R., Mok H. J., Kim K. P. Phospholipids as cancer biomarkers: mass spectrometry-based analysis //Mass spectrometry reviews. – 2018. – Т. 37. – №. 2. – С. 107-138.
- [116] Узбеков М. Г., Гурович И. Я., Иванова С. А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода //Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26. – №. 1.
- [117] Сергеева Н. С., Маршутина Н. В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии //Практическая онкология. – 2011. – Т. 12. – №. 4. – С. 147-154.
- [118] Веренчиков А. Н., Краснов Н. В., Галль Л. Н. Тандемные масс-спектрометры в биохимии //Научное приборостроение. – 2004. – Т. 14. – №. 2.
- [119] Bantscheff M. Proteomics in Medicine and Pharmacy //Conference Book. – 2019. – С. 60.

- [120] Meng Q. H. Mass spectrometry applications in clinical diagnostics // *J Clin Exp Pathol.* – 2013. – Т. 6.
- [121] Jansson J. et al. Metabolomics reveals metabolic biomarkers of Crohn's disease // *PloS one.* – 2009. – Т. 4. – №. 7.
- [122] Denkert C., Budczies J., Kind T. et al. Mass spectrometry-based metabolic profiling reveals different metabolite patterns in invasive ovarian carcinomas and ovarian borderline tumors // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66. — P. 10 795– 10 804.
- [123] Karlsson R. et al. Discovery of species-unique peptide biomarkers of bacterial pathogens by tandem mass spectrometry-based proteotyping // *Molecular & Cellular Proteomics.* – 2020. – Т. 19. – №. 3. – С. 518-528.
- [124] Миронов А. Ю. Газовая хроматография и масс-спектрометрия в диагностике анаэробов // *Альманах клинической медицины.* – 2012. – №. 26.
- [125] Борисова А. В. и др. Сравнительный анализ липидного состава перитонеальной жидкости и плазмы крови у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и миомой матки // *Акушерство и гинекология.* – 2017. – №. 6. – С. 74-82.
- [126] Netea-Maier R. T., Smit J. W. A., Netea M. G. Metabolic changes in tumor cells and tumor-associated macrophages: a mutual relationship // *Cancer letters.* – 2018. – Т. 413. – С. 102-109.
- [127] Balog J. et al. Identification of biological tissues by rapid evaporative ionization mass spectrometry // *Analytical chemistry.* – 2010. – Т. 82. – №. 17. – С. 7343-7350.
- [128] Zhang W. et al. Ambient ionization and miniature mass spectrometry systems for disease diagnosis and therapeutic monitoring // *Theranostics.* – 2017. – Т. 7. – №. 12. – С. 2968.
- [129] Cooks R. G. et al. New ionization methods and miniature mass spectrometers for biomedicine: DESI imaging for cancer diagnostics and paper spray ionization for therapeutic drug monitoring // *Faraday discussions.* – 2011. – Т. 149. – №. 1. – С. 247-267.
- [130] Guenther S. et al. Spatially resolved metabolic phenotyping of breast cancer by

- desorption electrospray ionization mass spectrometry //Cancer research. – 2015. – Т. 75. – №. 9. – С. 1828-1837.
- [131] Ashizawa K. et al. Construction of mass spectra database and diagnosis algorithm for head and neck squamous cell carcinoma //Oral oncology. – 2017. – Т. 75. – С. 111-119.
- [132] Kerian K. S., Jarmusch A. K., Cooks R. G. Touch spray mass spectrometry for in situ analysis of complex samples //Analyst. – 2014. – Т. 139. – №. 11. – С. 2714-2720.
- [133] Kerian K. S. et al. Differentiation of prostate cancer from normal tissue in radical prostatectomy specimens by desorption electrospray ionization and touch spray ionization mass spectrometry //Analyst. – 2015. – Т. 140. – №. 4. – С. 1090-1098.
- [134] St John E. R. et al. Rapid evaporative ionisation mass spectrometry of electrosurgical vapours for the identification of breast pathology: towards an intelligent knife for breast cancer surgery //Breast Cancer Research. – 2017. – Т. 19. – №. 1. – С. 59.
- [135] Jamaluddin M. F. B. et al. Proteomic analysis identifies tenascin-C expression is upregulated in uterine fibroids //Reproductive Sciences. – 2019. – Т. 26. – №. 4. – С. 476-486.
- [136] Heinonen H. R. et al. Global metabolomic profiling of uterine leiomyomas //British journal of cancer. – 2017. – Т. 117. – №. 12. – С. 1855-1864.
- [137] Heinonen H. R. et al. Multiple clinical characteristics separate MED12-mutation-positive and-negative uterine leiomyomas //Scientific reports. – 2017. – Т. 7. – №. 1. – С. 1-7.
- [138] Laughlin-Tommaso S. K. Alternatives to hysterectomy: management of uterine fibroids //Obstetrics and Gynecology Clinics. – 2016. – Т. 43. – №. 3. – С. 397-413.
- [139] Стрижаков А. Н. и др. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2. – №. 3. – С. 5-9.
- [140] Kurman R. J. (ed.). Blaustein's pathology of the female genital tract. – Springer Science & Business Media, 2013.

- [141] World Health Organization Classification of Tumors. WHO, 2003-14, P. 53-58.
- [142] Munro M. G. et al. 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 //International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2018.
- [143] Munro M. G. et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age //International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2011. – Т. 113. – №. 1. – С. 3-13.
- [144] Киселев С. И. Современные подходы к хирургическому лечению больных миомой матки: дис. – Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2003.
- [145] Шишкина Ю. С. и др. Выбор операционного доступа при миомэктомии–критерии принятия решения //Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. – 2020. – №. 3-4. – С. 59-62.
- [146] Поротикова, И.Е. Клинико-морфологический подход к хирургическому лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста после проведения эмболизации маточных артерий и фокусированной ультразвуковой абляции: дис. ...канд. мед. наук // Москва. – 2016.
- [147] Cezar C. et al. Laparoscopy or laparotomy as the way of entrance in myoma enucleation //Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2017. – Т. 296. – №. 4. – С. 709-720.
- [148] Semm K. New methods of pelviscopy (gynecologic laparoscopy) for myomectomy, ovariectomy, tubectomy and adnectomy //Endoscopy. – 1979. – Т. 11. – №. 02. – С. 85-93.
- [149] Tinelli A., Malvasi A. (ed.). Uterine myoma, myomectomy and minimally invasive treatments. – Springer International Publishing, 2015. – С. 1-281.
- [150] Fava V. et al. Laparoscopic myomectomy in 10 steps //Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2019. – Т. 26. – №. 6. – С. 1009-1010.
- [151] Martinez M. E. G., Domingo M. V. C. Size, type, and location of myoma as predictors for successful laparoscopic myomectomy: A Tertiary Government

- Hospital experience //Gynecology and minimally invasive therapy. – 2018. – Т. 7. – №. 2. – С. 61.
- [152] Кондратович Л.М. Клинико-морфологические особенности спаек в брюшной полости у больных миомой матки репродуктивного возраста//Москва. – 2016.
- [153] Ahmad G. et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – №. 4.
- [154] Mettler L., Deenadayal-Mettler A., Alkatout I. Uterine Fibroids and Effect on Fertility //Uterine Fibroids. – Springer, Cham, 2018. – С. 49-86.
- [155] Ji L., Jin L., Hu M. Laparoscopic myomectomy with temporary bilateral uterine artery occlusion compared with traditional surgery for uterine myomas: blood loss and recurrence //Journal of minimally invasive gynecology. – 2018. – Т. 25. – №. 3. – С. 434-43.
- [156] Mazzon I. et al. Resectoscopic myomectomy //Minerva Ginecologica. – 2016. – Т. 68. – №. 3. – С. 334-344.
- [157] Ceci O. et al. Office myomectomy //Minerva Ginecologica. – 2016. – Т. 68. – №. 3. – С. 321-327.
- [158] Hoshino T. et al. Useful technique for submucous myomectomy under direct transcervical resectoscope observation //Gynecology and minimally invasive therapy. – 2017. – Т. 6. – №. 3. – С. 120-122.
- [159] Roy K. K. et al. A prospective randomized study comparing unipolar versus bipolar hysteroscopic myomectomy in infertile women //Journal of human reproductive sciences. – 2017. – Т. 10. – №. 3. – С. 185.
- [160] Sinha R., Raje S., Rao G. Dealing with Submucous Myoma //Mastering the Techniques in Hysteroscopy. – 2017. – С. 329.
- [161] Mazzon I. et al. Is cold loop hysteroscopic myomectomy a safe and effective technique for the treatment of submucous myomas with intramural development? A series of 1434 surgical procedures //Journal of minimally invasive gynecology. – 2015. – Т. 22.
- [162] Vilos G. A. et al. The management of uterine leiomyomas //Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2015. – Т. 37. – №. 2. – С. 157-178.

- [163] Neuwirth RS. A new technique for and additional experience with hysteroscopic resection of submucous fibroids. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1978 May 1;131(1):91-4.
- [164] Hallez J. P. Single-stage total hysteroscopic myomectomies: indications, techniques, and results // *Fertility and Sterility*. – 1995. – Т. 63. – №. 4. – С. 703-708.
- [165] Di Spiezio Sardo A. et al. Cold loops applied to bipolar resectoscope: A safe “one-step” myomectomy for treatment of submucosal myomas with intramural development // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2015. – Т. 41. – №. 12. – С. 1935-1941.
- [166] Гришин И. И. и др. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: актуальный подход в современных реалиях // *PMЖ. Мать и дитя*. – 2018. – Т. 1. – №. 2.
- [167] Keung J. J., Spies J. B., Caridi T. M. Uterine artery embolization: a review of current concepts // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2018. – Т. 46. – С. 66-73.
- [168] Weaver A. L. et al. artery embolization vs focused ultrasound surgery. – 2019.
- [169] Ravina JH , Herbreteau D, Ciraru-vigieron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, Merland JJ. Arterial embolization to treat uterine myomata. *Lancet*1995;346:671–672.
- [170] de Bruijn A. M. et al. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2016. – Т. 215. – №. 6. – С. 745.
- [171] Matsunaga T. O., Unger E. C. Microbubble-Enhanced FUS for more Efficient Therapy for Uterine Fibroids. – 2018.
- [172] Patel A. et al. Alternative therapies in management of leiomyomas // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Т. 102. – №. 3. – С. 649-655.
- [173] Younas K. et al. A review of evidence-based management of uterine fibroids // *The Obstetrician & Gynaecologist*. – 2016. – Т. 18. – №. 1. – С. 33-42.

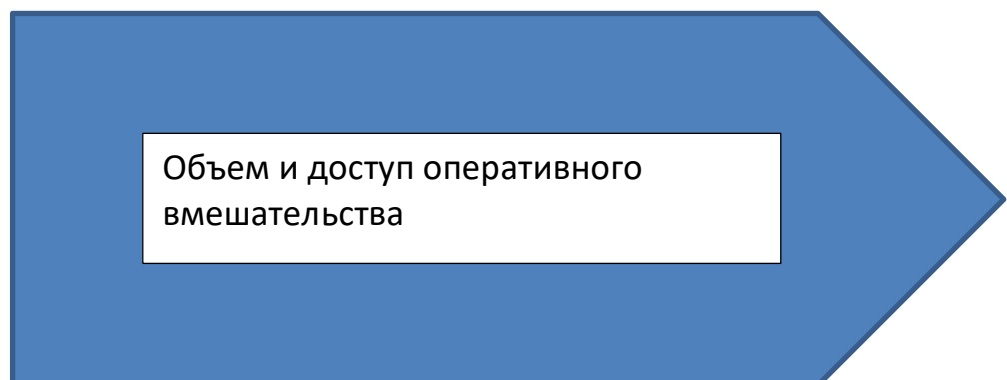
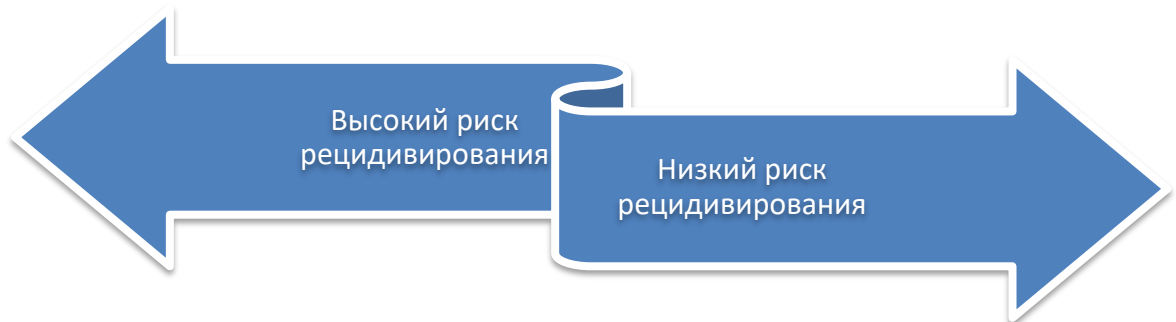
- [174] Shen S. H. et al. Image-guided thermal therapy of uterine fibroids // *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. – WB Saunders, 2009. – T. 30. – №. 2. – C. 91-104.
- [175] Kwan K. G., Matsumoto E. D. Radiofrequency ablation and cryoablation of renal tumours // *Current Oncology*. – 2007. – T. 14. – №. 1. – C. 34.
- [176] Jiang X. et al. Ultrasound-guided transvaginal radiofrequency myolysis for symptomatic uterine myomas // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2014. – T. 177. – C. 38-43.
- [177] Bergamini V. et al. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation: a new approach to symptomatic uterine myomas // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2005. – T. 192. – №. 3. – C. 768-773.
- [178] Zupi E. et al. Nonsurgical alternatives for uterine fibroids // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2016. – T. 34. – C. 122-131.
- [179] Folch J., Lees M., Stanley G. H. S. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues // *Journal of biological chemistry*. – 1957. – T. 226. – №. 1. – C. 497-509.
- [180] G. Chagovets, V., Wang, Z., Kononikhin, A., Starodubtseva, N., Borisova, A., Salimova, D., Popov, I., Kozachenko, A., Chingin, K., Chen, H., Frankevich, V., Adamyan, L., Sukhikh, A Comparison of Tissue Spray and Lipid Extract Direct Injection Electrospray Ionization Mass Spectrometry for the Differentiation of Eutopic and Ectopic Endometrial Tissues (2018) *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 29 (2), pp. 323-330.
- [181] G. T. Chagovets, V.V., Wang, Z., Kononikhin, A.S., Starodubtseva, N.L., Borisova, A., Salimova, D., Popov, I.A., Kozachenko, A.V., Chingin, K., Chen, H., Frankevich, V.E., Adamyan, L.V., Sukhikh, Endometriosis foci differentiation by rapid lipid profiling using tissue spray ionization and high resolution mass spectrometry (2017) *Scientific Reports*, 7 (1), № 2546.
- [182] Koelmel J. P. et al. LipidMatch: an automated workflow for rule-based lipid identification using untargeted high-resolution tandem mass spectrometry data // *BMC bioinformatics*. – 2017. – T. 18. – №. 1. – C. 331.
- [183] Fahy E. et al. LipidFinder on LIPID MAPS: peak filtering, MS searching and

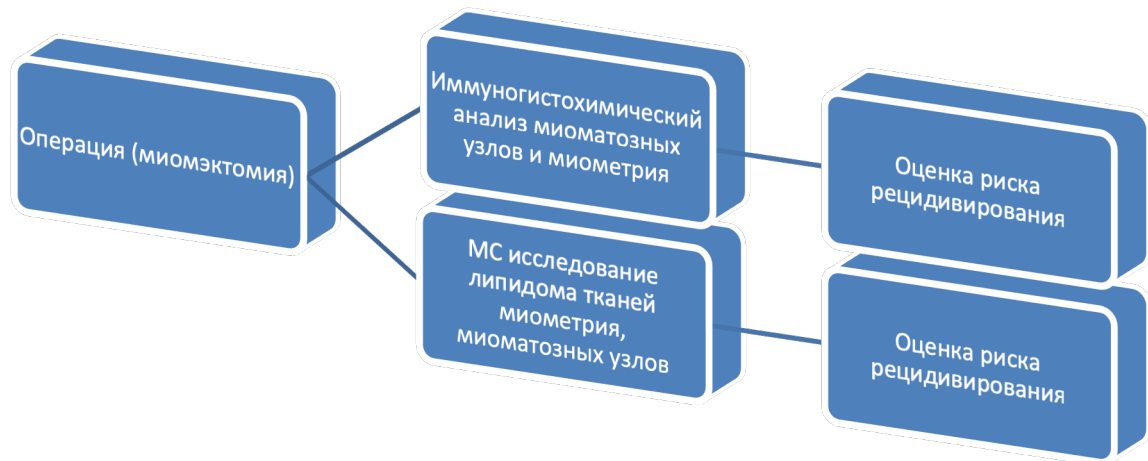
- statistical analysis for lipidomics //Bioinformatics. – 2019. – T. 35. – №. 4. – C. 685-687.
- [184] Kuhn E. et al. TP53 and MED12 mutations in uterine smooth muscle tumors. – 2012.
- [185] Hakverdi S. et al. Chromosome imbalances and alterations in the p53 gene in uterine myomas from the same family members: familial leiomyomatosis in Turkey //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2013. – T. 14. – №. 2. – C. 651-658.
- [186] Shiota M. et al. Recurrence of uterine myoma after laparoscopic myomectomy: What are the risk factors? //Gynecology and Minimally Invasive Therapy. – 2012. – T. 1. – №. 1. – C. 34-36.
- [187] Tian Y. C. et al. Improved fertility following enucleation of intramural myomas in infertile women //Chinese medical journal. – 2017. – T. 130. – №. 14. – C. 1648.
- [188] Hanafi M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy //Obstetrics & Gynecology. – 2005. – T. 105. – №. 4. – C. 877-881.
- [189] Fedele L. et al. Recurrence of fibroids after myomectomy: a transvaginal ultrasonographic study //Human Reproduction. – 1995. – T. 10. – №. 7. – C. 1795-1796.
- [190] Stewart E. A. et al. Predictors of subsequent surgery for uterine leiomyomata after abdominal myomectomy //Obstetrics & Gynecology. – 2002. – T. 99. – №. 3. – C. 426-432.
- [191] Aksoy R. T. et al. Effect of pregnancy on recurrence of symptomatic uterine myomas in women who underwent myomectomy //Hippokratia. – 2018. – T. 22. – №. 3. – C. 122.
- [192] Ming X. et al. Risk of recurrence of uterine leiomyomas following laparoscopic myomectomy compared with open myomectomy //Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2020. – T. 301. – №. 1. – C. 235-242.
- [193] Şükür Y. E. et al. Clinical and histopathologic predictors of reoperation due to recurrence of leiomyoma after laparotomic myomectomy //International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2015. – T. 129. – №. 1. – C. 75-78.
- [194] Liao X. H. et al. ER α inhibited myocardin-induced differentiation in uterine fibroids

- //Experimental cell research. – 2017. – Т. 350. – №. 1. – С. 73-82.
- [195] Eulálio Filho W. M. N. et al. Evaluation of KI-67 expression in uterine leiomyoma and in healthy myometrium: a pilot study //Revista da Associação Médica Brasileira. – 2019. – Т. 65. – №. 12. – С. 1459-1463.
- [196] Сидорова И. С., Рыжова О. В., Репин А. Б. Роль апоптоза и клеточной пролиферации в патогенезе гладкомышечных опухолей матки //Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. – 2001. – №. 3-4.
- [197] Nisolle M. et al. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy //Human reproduction. – 1999. – Т. 14. – №. 11. – С. 2844-2850.
- [198] Коненков В. И. и др. Сывороточные уровни факторов роста гемопоэза и ангиогенеза (IL-5, IL-7, IL-9, FGF- β , G-CSF, VEGF И PDGF) у женщин с миомой матки //Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – №. 5.
- [199] Тюрина А. А. и др. Роль прогестерона и тканевых факторов роста в патогенезе миомы матки //Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – №. 6. .
- [200] Довжикова И. В., Андриевская И. А., Петрова К. К. Рецепторы прогестерона: репродуктивная роль //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – №. 70.
- [201] Atkins K. A. et al. The use of p16 in enhancing the histologic classification of uterine smooth muscle tumors //The American journal of surgical pathology. – 2008. – Т. 32. – №. 1. – С. 98-102.
- [202] Коган Е. А. и др. Лейомиомы матки больших размеров: патогенетические механизмы роста //Клиническая практика. – 2016. – №. 1 (25).
- [203] Islam M. S. et al. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics //Human reproduction update. – 2018. – Т. 24. – №. 1. – С. 59-85.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Предоперационный этап



Послеоперационный этап

Критерии высокого риска рецидива миомы матки у больных репродуктивного возраста на основании клинико-анамнестических данных, выявленных биологических маркеров.

