

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

На правах рукописи

ГОРДИЕНКО ЮЛИЯ ВИТАЛЬЕВНА

МИОМА МАТКИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ: ПАТОГЕНЕЗ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Иванов Игорь Исаакович
доктор медицинских наук, профессор

Симферополь – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Специфичность миомы матки у женщин репродуктивного возраста.....	15
1.2 Современное представление об этиологии и патогенезе развития миомы матки.....	18
1.3 Стероидные гормоны и белки-регуляторы клеточного цикла в качестве диагностических маркеров миомы матки.....	25
1.4 Методы клинической диагностики миомы матки.....	29
1.5 Современный взгляд на терапию миомы матки.....	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Дизайн исследования.....	41
2.2 Методы клинических и морфологических диагностических исследований пациентов.....	42
2.3 Метод ретроспективного анализа и исследуемые параметры..	51
2.4 Метод проспективного анализа и исследуемые параметры.....	52
2.5 Методы математико-статистической обработки результатов..	53
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ.....	55
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	66
4.1 Оценка состояния экспрессии рецепторов стероидных гормонов в миоматозных узлах и эндометрии.....	66
4.2 Оценка экспрессии стероидных рецепторов и индекса резистентности питающего сосуда в миоматозных узлах.....	72

4.3	Оценка экспрессии маркера ингибитора апоптоза Bcl-2 в миоматозных узлах.....	73
4.4	Оценка экспрессии маркера ингибитора апоптоза Bcl-2 и стероидных гормонов в миоматозных узлах.....	75
4.5	Оценка экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в миоматозных узлах.....	76
4.6	Оценка экспрессии онкопротеина p53 и стероидных рецепторов в миоматозных узлах.....	78
ГЛАВА 5	МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА. ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ.....	81
ГЛАВА 6	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	92
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
	ВЫВОДЫ.....	108
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
	ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	114
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Лейомиома матки является самым распространенным видом доброкачественной опухолевой патологии у женщин репродуктивного возраста и оказывает существенное негативное влияние на здоровье женщин. При этом, несмотря на широкое распространение этой патологии, ее патогенез до сих пор не изучен в полной мере. Несмотря на консервативную терапию, хирургический подход в лечении миомы матки остается методом выбора [17, 85, 140].

Встречаемость миомы матки в мире у женщин фертильного возраста составляет 20–40%, кроме того, от 5 до 10% случаев женского бесплодия связывают с ее наличием [14, 62, 78, 82]. Около 30–50% женщин отмечают симптомы, которые негативно сказываются на их способности работать и требуют обращения за медицинской помощью. К таким симптомам относятся не только аномальные маточные кровотечения и связанные с ними случаи анемии, но также хроническая боль в области таза, боли в спине, учащение мочеиспускания, а также проблемы, связанные с прерыванием беременности и преждевременные роды.

На нынешнем этапе в развитии лечения лейомиомы существует много консервативных способов. К ним относятся фармакологические методы, гормональная терапия, а также различные процедурные техники, такие как эндоваскулярная эмболизация и лечение с использованием лазера [62]. Однако, несмотря на разнообразие консервативных методов, эффективность и долгосрочные результаты нередко оставляют желать лучшего. В настоящее время ведущим методом лечения миомы матки является хирургический метод –миомэктомия, гистерэктомия и другие виды операций. При выполнении оперативных вмешательств на матке по поводу миомы у женщин фертильного возраста не всегда

удается органосохранение, это приводит к снижению кумулятивного коэффициента рождаемости [85, 78].

Учитывая, что миома матки является гормонозависимым образованием, соотношение рецепторов эстрогена и прогестерона в различных миоматозных узлах может меняться.

Таким образом, обилие осложнений миомы матки, снижающих качество жизни и имеющих высокие риски, влияния на женскую фертильность, а также высокие цифры частоты операций с диагнозом миома матки, свидетельствуют об актуальности темы работы для медицины Российской Федерации. Данные факты определили цель настоящего исследования.

Степень разработанности научной темы исследования. Миомы в миометрии возникают в результате принципиально различных патологических процессов, но все они лечатся с помощью довольно стандартизированного подхода, который не принимает во внимание лежащие в основе патогенетические механизмы, а ориентирован на симптомы. Современные варианты лечения миомы матки включают три ключевые стратегии: выжидательное, медикаментозное и хирургическое ведение. Множество авторов, изучая развитие фундаментальных исследований и существующие методы лечения миомы матки, выделяют сферы, требующие дополнительных исследований с целью поиска новых терапевтических подходов и персонализации лечебных стратегий [33, 74, 76, 79, 114].

Определение взаимосвязанных эффектов действия генов, эпигенетики, образа жизни человека и влияния окружающей среды в развитии миомы матки предусматривает направление на персонифицированный лечебно-профилактический подход. Например, некоторые группы пациенток с миомами также страдают от дефицита витамина D, гипертонии, метаболического синдрома, имеют экстрагенитальные онкологические заболевания и определенную мутационную нагрузку [87, 118]. Вполне возможно, что они относятся к группам с различными патогенетическими механизмами образования миомы и требуют разных подходов к

лечению. Актуальна разработка новой модели лечения миомы матки с принципами, варьирующими в зависимости от предполагаемых основных причин ее возникновения. Так, возможность определить рецепторную зависимость миоматозного узла на этапе диагностики заболевания способствует решению этой задачи для определения тактики ведения женщин с миомой матки. Целенаправленное исследование молекулярно-биологических характеристик эндометрия матки с миоматозным узлом предоставляет важные сведения о взаимосвязанных гистофизиологических изменениях в этих тканях и о профилактике возможных осложнений. В данном контексте значительный научный интерес представляют внеклеточный матрикс и цитокины, которые занимают первостепенную роль во взаимодействии клеточных популяций, а также в стимуляции ангиогенеза и прогрессии гладких миоцитов [41, 67, 83, 86].

Поэтому важно продолжать искать основные точки для запуска процесса роста опухолевых узлов, а также развивать доступные методики для их выявления. Это поможет нам выбирать персонализированные и патогенетически обоснованные методы лечения, которые соответствуют репродуктивным задачам каждой пациентки, а также разработать алгоритм наблюдения и лечения, включая сохранение фертильной функции.

Цель исследования – разработать индивидуализированный подход к диагностике рецепторного статуса миомы матки и увеличить эффективность ее лечения у женщин репродуктивного возраста.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить клинико-лабораторную характеристику пациенток репродуктивного возраста с миомой матки.
2. Определить экспрессию рецепторов к женским половым стероидам (эстрогенам и прогестерону) и белкам-регуляторам клеточного цикла (факторы пролиферации Ki-67, апоптоза Bcl-2 и онкомаркер p53) в клетках ткани миоматозных узлов и эндометрии.

3. Определить взаимосвязь между изученными иммуноморфологическими показателями клеток тканей миомы матки и эндометрия.

4. На основе полученных данных разработать патогенетическую терапию миомы матки у женщин фертильного возраста.

5. Оценить эффективность проводимого лечения.

Научная новизна исследования. В процессе проведенного исследования:

Впервые выявлена связь между маркерами клеточного цикла (Bcl-2, p53, Ki-67) в миоматозных узлах и эндометрии. Уровень экспрессии маркеров клеточного цикла впервые сопоставлен с экспрессией рецепторного статуса миомы матки к овариальным стероидам, что позволило выявить закономерность клеточной кинетики узлов, их регрессии и потенциальных точек лечебного воздействия.

Был представлен новый и перспективный алгоритм лечения миомы матки, учитывая рецепторный состав миомы у женщин репродуктивного возраста. Обладая высокой точностью и эффективностью, данный алгоритм позволяет учитывать особенности каждого конкретного случая и назначать индивидуальное лечение в зависимости от показателей рецепторов в эндометрии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Данные научной работы расширяют фундаментальные знания и представление о патогенезе миомы матки. Результаты диссертационной работы позволяют развивать персонализированный подход к диагностике рецепторного компонента миомы матки и консервативному лечению миомы у женщин репродуктивного возраста.

Разработанное в ходе исследования лечение миомы матки Летрозолом + Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом и Мифепристон в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом в зависимости от преобладания стероидных рецепторов, позволяет уменьшить жалобы, размеры миомы матки у пациенток и улучшить качество жизни женщин данной возрастной категории.

Объект исследования – морфологическая и молекулярная характеристика и патогенетическая терапия доброкачественных новообразований женской

репродуктивной сферы.

Предмет исследования – гистофизиологические и молекулярные особенности миомы матки женщин фертильного возраста.

Методология и методы исследования. Клинические исследования выполнены на базе Центра Женского Здоровья «ООО Компания Этель» г. Симферополя в течение 2018–2023 годов, а также на базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Дизайн исследования определен в соответствии с поставленной целью и задачами и включает несколько направлений:

1. Ретроспективный анализ истории болезней за период 2018–2022 годов женщин репродуктивного возраста с миомой матки.

2. Комплекс клинических и диагностических инструментальных методик включает в себя ультразвуковую диагностику с применением доплера, что позволяет определить ключевые характеристики миоматозных узлов – их месторасположение в матке, параметры, тип кровоснабжения, а также индекс резистентности питающего сосуда. Иммуногистохимический анализ эндометрия выполняется на основе гистологического материала, полученного в результате пайпель-биопсии. При оперативном вмешательстве (миомэктомия либо гистерэктомия) осуществляется биопсия миоматозных узлов для их иммуноморфологического изучения.

3. Гистологические и ИГХ методы, метод световой микроскопии, микрофотосъемки и сканирования гистологических препаратов в светлом поле. В Гистологической лаборатории с ИГХ и электронной микроскопией Центральной научно-исследовательской лаборатории при участии врачей и лаборантов выполнены преаналитический и аналитический этап иммуноморфологических исследований. С постановкой ИГХ реакции с маркерами ER, PR, Ki-67, Vcl-2, p53 по

стандартным автоматизированным протоколам на современном уровне и с соблюдением требований к подобным медицинским диагностическим исследованиям. На основании исследований выполнена количественная оценка уровней экспрессии изучаемых белков и математико-статистический анализ полученных данных.

4. Статистические исследования. Расчеты и анализ цифровых данных проведены в программе STATISTICA 10. Уровень экспрессии маркеров ER, PR, Bcl-2 оценивали в баллах в диапазоне 0–8 по шкале Allred, рекомендованной при проведении клинических исследований. В соответствии со шкалой Allred уровень экспрессии данных маркеров оценивается у женщин, как в тканях молочной железы, так и в органах репродуктивной системы. При сравнении средних значений показателей в группах пациентов использован параметрический t- критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни-Уилкоксона применяли при сопоставлении исследуемых групп пациентов. Рассчитаны числовые характеристики показателей: количество женщин в группах (N), средняя величина (M), стандартная ошибка средней величины (m), медиана (Me). Статистически значимыми считали полученные результаты при вероятности ошибки $p < 0,05$. Степень зависимости оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

В проведении исследования приняли участие 202 пациентки детородного возраста с миомой матки. Из них 122 женщины, которым произведено оперативное лечение (гистерэктомия, консервативная миомэктомия) с определением экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, онкопротеина p53, ингибитора апоптоза Bcl-2 и маркера пролиферации Ki-67 в миоматозных узлах и эндометрии.

Критерии включения: небеременные женщины в возрасте 22–39 лет, не применяющие гормональную терапию, с регулярным менструальным циклом, без оперативных вмешательств на матке в анамнезе, давшие письменное информированное согласие.

Критерии исключения: беременные женщины, возраст до 22 лет и старше 40

лет, нежелание участвовать в исследовании, нерегулярный менструальный цикл, гормональная терапия в анамнезе.

5. Проспективный анализ 80 небеременных женщин репродуктивного возраста, которым был поставлен диагноз миома матки с интрамуральной и субсерозной локализацией миоматозных узлов. Для исследования женщин разделили на две подгруппы, исходя из рецепторного компонента узлов (экспрессия рецепторов к стероидным гормонам) и назначены схемы лечения на 6 месяцев в динамике, под контролем УЗИ и пайпель-биопсии эндометрия после отмены лечения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Данные клинического обследования, УЗИ сосудов и гистологических характеристик миоматозных узлов позволяют выделить ряд клинико-гистологических групп миом. Миома матки у женщин фертильного возраста имеет морфогенез миомы с различной рецепторной зависимостью. Большинство миом зависимы от прогестерона, что подтверждается ростом экспрессии его рецепторов в ядре миоцитов. Рост пролиферативной активности коррелирует с ростом зависимости к эстрогенам. Повышение экспрессии рецепторов эстрогена играет основную роль в активации рецепторов прогестерона, что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию миоцитов и рост миоматозного узла.

2. Корреляция прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в миоматозном узле у быстро растущей миомы и бессимптомной миомы составляет 2:1. При этом корреляционная зависимость уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона напрямую обусловлена уровнем экспрессии данных рецепторов в строме и в железистом эпителии эндометрия и имеет положительный характер.

3. При активной пролиферации и интенсификации репликации ДНК в ядре клетки происходит активация белка p53 и рецепторов к эстрогенам. В клетках узлов с высокой экспрессией рецепторов к прогестерону происходит ингибирование апоптотических процессов, что может приводить к росту миоматозного узла и

резистентности к терапии гестагенами.

4. Способность ингибиторов ароматазы сокращать синтез эстрогенов при повышенных показаниях уровня рецепторов эстрогена и прогестерона свидетельствует об их (ингибиторов ароматазы) положительном терапевтическом эффекте. Эффективность назначения антигестагенов при высокой экспрессии прогестероновых рецепторов в миоматозном узле, обоснована подавлением действия самого гормона.

5. Полученные данные позволяют разработать и внедрить алгоритм прогнозирования и патогенетического персонализированного лечения миомы матки у женщин фертильного возраста.

Специальность, которой соответствует диссертационная работа. Работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. акушерство и гинекология по следующим направлениям научных разработок: 1) исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний; 4) разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики гинекологических заболеваний; 6) оптимизация диспансеризации гинекологических больных.

Степень достоверности и апробация результатов. Автор имеет квалификацию врача акушера-гинеколога и опыт работы на протяжении 9 лет на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского ФГАОУ «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополя. Морфологические исследования выполнены в Гистологической лаборатории с иммуногистохимией и электронной микроскопией Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», лицензированной для медицинских исследований по гистологии и ИГХ на оборудовании и с использованием реагентов с регистрационными удостоверениями

для диагностики.

Достоверность результатов и обоснованность выводов подтверждается значительными количественными и качественными характеристиками исследований. Было набрано достаточное количество групп пациентов, мониторинг изменений матки проводили с применением современных медицинских методик морфологического анализа и молекулярных методов иммуноморфологии. Для исследования использовали высокоточную измерительную технику, лицензионное оборудование, инновационные реагенты и технологичное расходное оборудование. Полученные результаты обрабатывали специализированными программами математического и статистического анализа информации.

Результаты исследования представлены автором на обсуждение на тематических научных форумах: Онлайн - конференции с международным участием «Актуальные вопросы женского здоровья» (г. Москва–Ялта, 2022); Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (г. Судак, 2023); Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (г. Судак, 2024), Онлайн - конференции с международным участием «Женское здоровье» (г. Москва–Ялта, 2024).

Работа прошла апробацию на совместном расширенном межкафедральном заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии № 2 и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» протокол № 8 от 16.10.2024 г.

Внедрение результатов работы в практику. Основные положения, вошедшие в диссертационное исследование и выносимые на защиту, внедрены в образовательные программы и используются в учебном процессе студентов, ординаторов, аспирантов кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, акушерства и гинекологии № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский

институт имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Результаты клинической части исследования используются в лечебно-диагностической работе ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом №1», ГБУЗ РК «РКБ имени Н. А. Семашко» СП «Перинатальный центр», ГБУЗ РК «Симферопольская ЦРКБ».

Публикации по теме диссертации. На основе диссертации были опубликованы 4 научные работы, которые отражают основные результаты и выводы данного исследования. Среди них имеется 1 статья, опубликованная в журнале, индексируемом в международных наукометрических базах Web of Science и Scopus, а также 3 статьи, опубликованные в специализированных рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Российской Федерации по профилю защищаемой работы.

Личный вклад автора в исследование. Автор самостоятельно выбрала направления исследуемой работы, совместно с научным руководителем была поставлена цель и детализированы задачи, а также сформирован дизайн исследования. Диссертант самостоятельно провела анализ истории болезней с миомой матки для формирования групп исследования.

Автором была создана база данных для статистической обработки исследования. Все клинические исследования и наблюдения, а также УЗИ, систематизация полученных данных, статистический анализ и обработка результатов проведены автором самостоятельно.

Лабораторные исследования были выполнены при личном участии автора в аналитической части при описании гистологических изменений, получении и анализе морфометрических данных, и оценке уровней экспрессии рецепторов, маркеров клеточного цикла и онкомаркера, по результатам, которых соискателем выполнен математический анализ.

Диссертантом разработан алгоритм оптимизации лечебно-диагностических подходов. Автор самостоятельно оформила публикации и сформулировала

заключение и выводы по результатам своей научной работы.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты проведенных исследований, анализ и обобщение полученных данных, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, содержащий 158 источников (92 зарубежных и 66 отечественных). Общий объем работы составляет 135 страниц машинописного текста, на которых размещены 16 таблиц и 14 рисунков.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Специфичность миомы матки у женщин репродуктивного возраста

В структуре гинекологических заболеваний миома матки является самой распространенной у женщин детородного возраста. По статистике, около 20–50% женщин могут иметь миому, и многие из них даже не подозревают о ее наличии [17, 62, 78, 82, 85, 140]. Согласно множеству исследований, миома диагностируется у 40–50% женщин этого периода, при этом средний возраст пациенток, сталкивающихся с данной патологией, составляет 35 лет [79, 114]. Эта частая патология влияет на фертильную функцию женщин, являясь одной из причин бесплодия (первичного и вторичного), ограничивая репродуктивный потенциал. По данным статистики, у пациенток с миомой матки первичное бесплодие выявляется у 17–25%, вторичное у 30–57%, а привычное невынашивание у 15–20% женщин репродуктивного возраста. Миома часто сопровождается болевым синдромом (что вероятно связано с рецептивной активностью париетальной брюшины и ее производных), дисфункцией органов, расположенных в малом тазу в синтопической близости к матке, кровотечениями и, как следствие, хронической анемией. Также миома при наличии беременности создает угрозу вынашивания и благополучного исхода, нарушает течение, как беременности, так и родов, и раннего послеродового периода [14, 17, 20, 62, 78, 79, 82, 100, 114, 140].

В репродуктивный период злокачественные опухоли из гладкомышечных элементов матки практически не встречаются. В сравнительном ретроспективном исследовании частоты встречаемости разных гистологических вариантов миомы матки, у пациенток репродуктивного возраста и в постменопаузе с анализом

возможных связей между гистологическими вариантами миомы и гормональной активностью у женщин, перенесших миомэктомию или гистерэктомию, зафиксирована статистически значимая разница диагностированной лейомиомы эпителиоидного типа у пациенток 18–40 лет по сравнению с женщинами более старшего возраста – 50–65 лет. Случаи лейомиосаркомы были зарегистрированы только у пациенток в постменопаузе [87].

Помня о том, что хирургическое лечение занимает ведущее место и около 76% всех гистерэктомий, выполняемых в России, приходится на миому матки, становится понятной актуальность органосохраняющих операций у женщин с данной патологией и консервативной терапии, особенно с учетом крайне низкой вероятности малигнизации. В качестве осложнений после проведенной гистерэктомии по причине миомы матки является развитие в среднем через 3–5 лет постгистерэктомического синдрома. Данный синдром проявляется клинически психовегетативными и метаболическими нарушениями. Психовегетативные симптомы проявляются атаками сердцебиения в состоянии покоя, ощущением холода, приступами озноба, онемением и мурашками, «приливами», нарушением сна, проблемами с равновесием, сильным потоотделением, склонностью к отечности и временным повышением артериального давления. Самыми частыми проявлениями психоэмоциональных нарушений являются: повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, вялость, апатия, снижение работоспособности. У 30% женщин после гистерэктомии появляется чувство страха и тревоги распада семьи. Удаление матки в репродуктивном возрасте не редко воспринимается, как инвалидизация, в результате прекращения менструальной функции и нарушение сексуальной жизни. В 40% случаев спустя 5 лет после операции диагностируется тяжелая депрессия. Все эти симптомы крайне негативно влияют не только на качество жизни молодой женщины, но и на ее психоэмоциональное здоровье. У более молодых пациенток после гистерэктомии метаболический синдром развивается намного быстрее и проявляется в виде артериальной гипертензии,

абдоминального ожирения и нарушением углеводно-липидного обмена. Одним из клинических симптомов, связанных с постгистерэктомическим синдромом, является развитие остеопороза. Исследования показывают, что гипоестрогенизм у женщин может вызывать такие симптомы, как зуд, жжение и сухость влагалища. В обзоре литературы об опыте негистероскопической миомэктомии у женщин с миомой матки, стремящихся сохранить репродуктивную функцию в будущем, показана приемлемость хирургического лечения, не зависимо от доступа (лапаротомического, лапароскопического и с использованием роботизированной помощи) с точки зрения сохранения фертильности. Показаны положительные исходы фертильности, включая маркеры овариального резерва, частоту клинической беременности и ее исходы. В целом, более молодой возраст, меньшее количество миом и деформаций полости матки связаны с лучшими репродуктивными исходами после миомэктомии [67, 86, 118].

Не только для врачей, наблюдающих пациенток во время беременности, но и с точки зрения субъективной оценки женщин, беременность с миомой протекает сложнее и вызывает значительный дискомфорт. Также исследования, выполненные китайскими учеными, выявили множество сопутствующей патологии при миоме матки [86]. У беременных с миомой было больше осложнений течения беременности, жалоб, согласно опросникам, миома матки оказывает существенное негативное влияние на качество жизни беременных женщин. Лейомиома достаточно часто сочетается с другими заболеваниями, которые могут осложнить беременность. К ним относятся гипертоническая болезнь (19%), эндокринопатии (4,5%), ожирение (60%) [67]. Разрабатываются разные эффективные стратегии лечения миом, но в случае невозможности их применения у бесплодных женщин позднего репродуктивного возраста с деформирующими полость матки миомами, показана перспективность применения подсадки замороженных эмбрионов [67, 83].

Важным социально-экономическим аспектом нашей работы является то, что репродуктивный период, как правило, совпадает с трудовой и профессиональной

деятельностью женщины, периодом ухода за детьми. Симптомы, осложняющие миому матки, приводят к временной, а иногда и длительной потере трудоспособности.

Таким образом, несмотря на то, что лейомиомы матки являются доброкачественными опухолями, они оказывают значительное влияние на качество жизни женщин репродуктивного возраста, на систему здравоохранения и социально-демографическую сферу. Такая актуальность и значимость данного клинического направления медицины стимулируют исследования в этой области. Появляется всё больше сведений о молекулярных и клеточных особенностях этиопатогенеза миом. Это позволяет разрабатывать современные параллельные пациенториентированные методики лечения данного заболевания.

1.2. Современное представление об этиологии и патогенезе развития миомы матки

Механизмы возникновения и развития различных видов миомы матки находятся в стадии изучения [86]. В некоторых научных публикациях отмечается наследственный фактор в развитии данного заболевания.

В целом теории развития лейомиом можно сгруппировать по таким группам этиологических факторов и патогенезу трансформации ткани миометрия:

- инфекционно-воспалительные [3, 41];
- гормонально зависимые [28, 108];
- мезенхимальные, связанные с микроокружением и стромой [102];
- иммунологические, в том числе аутоиммунизация [22, 26, 30, 32, 34, 48, 52, 55];
- наследственно обусловленные, генетические, связанные с герминальными мутациями [71, 91];
- связанные с соматическими мутациями, возникшими в раннем или позднем

онтогенезе [28].

Комментируя данные направления, важно обозначить роль неспецифического воспаления в пролиферативной активности тканей системы репродукции при участии цитокинов и клеток, инфильтрирующих строму, вызывающих гистогематические нарушения с аутоиммунным компонентом. Гормональная зависимость матки как органа-мишени не вызывает сомнений. С патогенетической точки зрения нарушения деления клеток и появления тканевой атипии при лейомиоме выделяют две противоположные теории: 1) о наличии онтогенетического дефекта клеток с закладкой участков-предшественников миоматозных узлов и 2) о клеточном повреждении в зрелом периоде [13]. Современная наука придерживается разных мнений.

В научной литературе активно обсуждается участие внеклеточного матрикса в патогенезе лейомиомы, а также методы лечения (существующие и перспективные для разработки), прямо или косвенно воздействующие на внеклеточный матрикс. Факторы роста оказывают воздействие на формирование внеклеточного матрикса (TGF- β , активин-А и PDGF), цитокины (TNF- α), стероидные гормоны (эстроген и прогестерон). Ключевыми факторами чрезмерного фиброза при лейомиоме определены TGF- β (1 и 3) и активин-А. Наличие многочисленных миофибробластов в лейомиоме подтверждает её фиброзную (мезенхимальную) особенность. Внеклеточный матрикс можно рассматривать как своеобразный накопитель профибротических факторов роста. Кроме того, он может повышать их активность в результате пролонгирования периода медиаторно-регуляторного действия и обеспечения их стабильности. Потенциальными лекарственными препаратами, направленными на межклеточный матрикс при наличии лейомиомы, являются разнообразные группы веществ. Среди них наиболее перспективными считаются селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, ацетат лейпролида, цетрореликс, мифепристон и витамин D [2, 13, 28, 71, 91, 102, 108].

Интегрированный клеточный и молекулярный подход к исследованию

лейомиом позволяет лучше понять их биологию, молекулярные механизмы развития и прогрессии. Это, в свою очередь, может помочь в разработке новых нехирургических методов лечения, таких как таргетная терапия и терапия, основанная на действиях на конкретные молекулы или пути, связанные с ростом опухолей.

Среди потенциальных причин лейомиомы выделяют воздействие гормонов в ранние периоды онтогенеза, что может привести к перепрограммированию развития посредством эпигенетических изменений, которые сохраняются во взрослом возрасте, приводя к возникновению или прогрессированию заболевания. Мощно развивающиеся разработки в области технологии секвенирования позволяют использовать эти подходы для обнаружения драйверных мутаций, что дает представление и о геномной нестабильности лейомиом. Есть теория о том, что каждая лейомиома возникает в результате клональной экспансии одной трансформированной стволовой клетки миометрия. Хотя современные методы диагностики миом в медицине преимущественно опираются на клиническую визуализацию и гистологическую проверку, молекулярные подходы становятся все более значимыми как альтернативные стратегии во всех областях клинической практики [94, 124]. В результате такого подхода за последнее десятилетие было достигнуто значительное улучшение в понимании возникновения и прогрессирования этого распространенного заболевания.

Несмотря на обширные клинические данные о влиянии гормонов на развитие миомы матки, функциональная роль эстрогенов и прогестерона остается неясной [99, 109, 134, 135]. Раннее наступление менархе характеризуется высоким риском развития миомы, из-за продолжительного воздействия половых гормонов [130, 152, 153, 157]. Во время беременности этого не происходит, несмотря на высокие уровни эстрогенов и прогестерона плацентарного происхождения, поскольку фоновое влияние дифференцировки миометрия делает ткань менее восприимчивой к действию факторов роста и генетических мутаций, которые провоцируют появление

миом [28, 125, 133]. Даже миомы, присутствующие до беременности, уменьшаются в объеме после беременности, что свидетельствует об апоптозе, вызванном послеродовым ремоделированием и ишемией во время родов [125]. Эстроген, активируя свой рецептор (ER), делает лейомиомы чувствительными к прогестерону, индуцируя экспрессию рецептора прогестерона (PR) (Рисунок 1.1). PR связывается с множеством участков ДНК в гладкомышечных клетках лейомиомы, регулируя несколько генов и способствуя пролиферации, выживанию и аномальной продукции внеклеточного матрикса. Это происходит в основном в репродуктивном возрасте, в то время как низкий уровень гормонов из-за менопаузы или лечения аналогами ГнРГ чаще ответственен за дегенерацию опухоли [133].

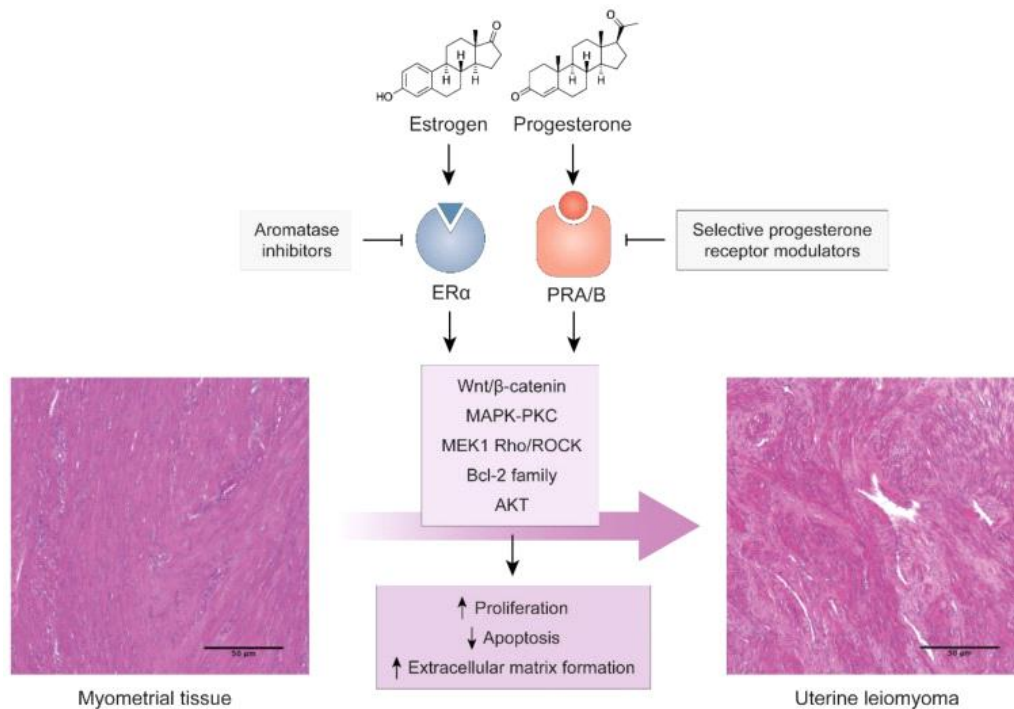


Рисунок 1.1 – Действие гормонов на ткань миометрия как причина развития миомы матки [28]

Высокая экспрессия прогестерона значительно увеличивает риск развития миомы [116], также есть литературные данные, подтверждающие влияние прогестерона на уже растущую миому [126]. Учеными высказано мнение о нескольких путях воздействия прогестерона на ткани миомы матки, таких как

семейство антиапоптотических факторах Bcl-2 [127, 128]. Таким образом, в терапии миомы матки используются препараты, которые непосредственно взаимодействуют с данными рецепторами, а именно – улипристата ацетат, мифепристон [106, 136].

Взаимосвязь между изоформами рецепторов стероидных половых гормонов и различных паракринных путях имеет большое значение в вопросе этиопатогенеза миомы. Прогестерон способен тормозить активность рецепторов эстрогена, а эстрадиол, наоборот, способен активировать синтез некоторых факторов роста, в первую очередь PDGF, тем самым запуская процесс клеточной пролиферации в тканях. Также эстрадиол запускает путь Wnt/ β -катенин через рецепторы к эстрогену, способствуя пролиферации. Сходно с прогестероном, на рецепторы эстрогена можно воздействовать путем назначения группы ингибиторов ароматазы, и тем самым снизить активность эстрогена [101].

Как у всех новообразований, в этиологии и патогенезе миомы матки могут играть значимую роль хромосомные аномалии, мутации, поломки генов (Рисунок 1.2).

Наследственный фактор. Хотя лейомиомы часто появляются спонтанно, в их развитии присутствует наследственный компонент со значениями наследуемости по данным различных авторов от 8% до 70% [80, 123]. Одними из первых таких работ были исследования близнецов, в которых наблюдали более высокие уровни конкордантности между монозиготными близнецами, чем между дизиготными близнецами [28]. Встречаемость лейомиомы у женщин первой линии родства намного выше, чем у пациенток, не имеющих родственные связи [120]. В некоторых исследованиях обнаружены различные локусы восприимчивости в зависимости от расы/этнической принадлежности пациенток, что объясняет различия в показателях заболеваемости между популяциями, такие как повышенный риск миомы у женщин африканского происхождения [131]. Помимо мутаций герминального типа, соматические мутации также способствуют формированию лейомиомы, поскольку влияют на множество генов и геномных областей. Одним из наиболее важных генов,

подверженных соматическим мутациям, является MED12, который мутирует в 50–70% случаев миомы матки.

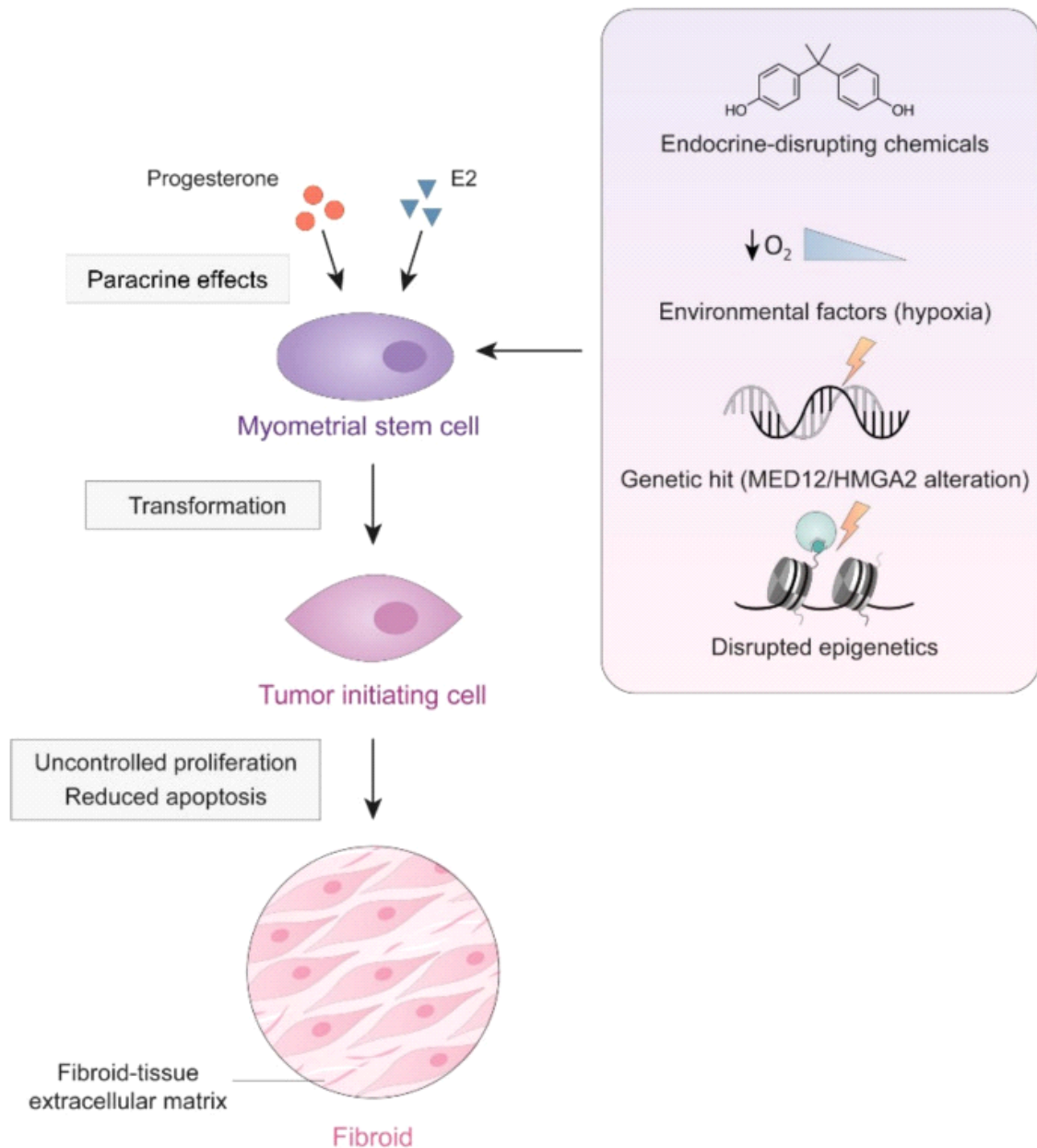


Рисунок 1.2 – Клеточные факторы происхождения миомы матки

В нормальных физиологических условиях ген MED12 относится к модулю медиаторной киназы, которая является регулятором транскрипции, опосредованной РНК-полимеразой II. Для соматических мутаций, как и для герминальных, справедливо то, что одних только точечных изменений может быть достаточно,

чтобы вызвать развитие опухоли.

Специфические генетические изменения могут вызвать трансформацию стволовых клеток миометрия в клетки, инициирующие опухоль, которые за счет неконтролируемой пролиферации и ингибирования апоптоза могут в конечном итоге привести к развитию опухоли [28].

По мнению ряда исследователей, эти мутации, затрагивающие не только отдельные гены, но и целые участки хромосом, могут привести к нестабильности генома, нарушая нормальное функционирование клеток и тканей. Несмотря на то, что исследования в этой области находятся на ранних стадиях, понимание роли хромосомных аномалий в развитии миомы открывает новые горизонты в борьбе с этим распространенным заболеванием [28, 73, 75, 81, 119].

Из тканей миометрия и лейомиомы можно выделить клетки со стволовыми или прогениторными свойствами [89] (Рисунок 1.2). Данные клетки характеризуются малым содержанием рецепторов к стероидным гормонам, но для роста новообразования им необходимы стероиды. Таким образом, можно предположить, что для их трансформации необходим дополнительный паракринный механизм, проявляемый зрелыми окружающими клетками, экспрессирующими эти рецепторы [28]. Как видно, теория опухоли и ее микроокружения для доброкачественных опухолей также актуальна, как и для злокачественных новообразований. В конечном счете, другие экологические и эпигенетические условия, такие как гипоксия матки или aberrантное метилирование, могут играть критическую роль в развитии и росте лейомиомы с точки зрения клеточной теории [28].

Эти стволовые (прогениторные) клетки миометрия являются новыми и мощными потенциальными мишенями для терапевтических или профилактических подходов. На эти опухоли большое влияние оказывают уровни половых гормонов, которые могут вызывать специфические изменения в уже измененной генетической среде. Лейомиомы матки представляют собой сложные генетические образования, включающие в себя различные виды мутаций. Начиная от герминальных мутаций,

которые играют важную роль в формировании миомы, и заканчивая соматическими точечными изменениями в гене MED12, а также хромосомными аномалиями и эпигенетическими модификациями. Эти факторы значительно затрудняют анализ и интерпретацию сигналов, относящихся к данным новообразованиям [89].

В целом, понимание всех механизмов, лежащих в основе развития миомы матки, посредством интеграции дифференциальных клеточных и молекулярных характеристик, может облегчить открытие опухолеспецифических биомаркеров, а также разработку более точной классификации миомы и терапевтических подходов, специально нацеленных на точки нарушения регуляции тканевого и клеточного кинетического гомеостаза.

1.3. Стероидные гормоны и белки-регуляторы клеточного цикла в качестве диагностических маркеров миомы матки

Ранее было отмечено, что определяющими регуляторами клеточных процессов миомы матки являются овариальные эстрогены и эстрогены, синтезированные экстрагенитально (активностью ароматаз). Именно им принадлежит роль в изменении активности рецепторов прогестерона.

Эти ядерные белки широкодоступны для клинических иммуноморфологических исследований, в том числе, в комплексном сопоставлении их экспрессии в миометрии и эндометрии.

Прогестерон (группа С 21-стероидов) оказывает влияние на менструальный цикл, пролонгирование беременности, участвует в производстве других стероидных гормонов. Стимуляция липопротеиновых липаз прогестероном приводит к расщеплению жиров, что способствует накоплению энергии в организме. Увеличивает уровень инсулина, способствуя усвоению глюкозы клетками, это позволяет организму поддерживать стабильный уровень сахара в крови, необходимый для нормального функционирования всех систем. Прогестерон модулирует действие

альдостерона – гормона, регулирующего водный баланс. В результате, прогестерон способствует удержанию воды в организме, что особенно важно во время беременности. Он подавляет продукцию гипоталамических факторов, таких как гонадотропин-рилизинг-гормон. В научной литературе описаны различные последствия влияния прогестерона на органы и системы организма. В первую очередь это касается органов-мишеней овариальных гормонов – репродуктивной системы, молочных желез. При этом прогестерон оказывает влияние на процессы и органы, на первый взгляд не имеющие отношения к деторождению – синаптическую передачу импульсов в периферических отделах нервной системы, головной мозг, кожные покровы [1, 27, 31, 35-37].

Эстрадиол стимулирует выработку рецепторов ER (их наибольшее количество фиксируется на 7–10 день менструального цикла), а прогестерон – рецепторов PR (с пиком уже на 11–14 сутки, в начале лютеиновой фазы). За счет физиологических особенностей кровотока создается феномен локальной гипергормонемии, когда содержание стероидов в сосудах матки выше, чем в периферической крови, он потенцирует рост узлов лейомиомы. Миоматозно измененный миометрий реагирует на колебания уровня овариальных стероидов изменением экспрессии своих рецепторов в основном схожим образом, как это происходит у нормальной ткани [31]. Учитывая количественную экспрессию рецепторов прогестерона и эстрогена, а также их изменения в течение менструального цикла, то миоматозный узел ближе к эндометрию [38]. Изучая литературные данные, можно выделить несколько типов роста миомы: медленную и быстрорастущую, которые напрямую связаны с особенностями локального уровня половых стероидов.

При медленном типе рост миоматозного узла происходит за счет обильного развития его стромы (формирование фиброзированного узла). Если и есть пролиферация в узлах такого типа, то она, как правило, касается трансформации низкодифференцированных стволовых клеток в фибробласты, то есть происходит в фибробластическом, а не миоцитарном диффероне. При быстром росте миомы

увеличение массы ее узлов происходит за счет отека, образующегося в результате расстройств кровообращения, затрагивающего обширные зоны миометрия и распространяющегося на стромально-сосудистый компонент других слоев стенки матки, при этом в опухолевом узле происходят дистрофические, некробиотические процессы.

Наибольшее значение в происхождении миомы матки в современной медицине отводится нарушению рецепции и синтеза прогестерона. На основе подтверждающих фактов можно с уверенностью говорить о подобности процесса развития лейомиомы матки и физиологических процессов, протекающих вследствие воздействия прогестерона. Эффект прогестерона признан многими исследователями определяющей причиной патогенеза миомы матки. Во время секреторной фазы менструального цикла именно прогестерон отвечает за повышение экспрессии гена TFG- β в миометрии. Согласно научным исследованиям, действие прогестерона напрямую зависит от эстрогенов. При нарушении системы прогестерон/эстроген наблюдаются различные патологии матки. Эстрадиол активизирует восприимчивость тканей матки к прогестерону.

Экспрессия рецепторов прогестерона может быть опосредована одним геном, что приводит к образованию двух разных изоформ – А (PRA) и В (PRB). (PRA) и (PRB) обладают уникальными структурными особенностями, но PRB имеет только специфический N- концевой фрагмент из 164 аминокислот, который нельзя найти в PRA. PRB имеет три домена, активирующих транскрипцию (AF-1, AF-2 и AF-3), тогда как PRA имеет только два (AF-1 и AF-2). Каждая из этих изоформ способна связываться с ДНК и стероидными гормонами. Разница в функциях PRA и PRB обусловлена различным типом клеток и фактором активации экспрессии целевого гена. Так, в активации транскрипции более эффективной является изоформа PRB. Изоформа PRA выступает своеобразным трансдоминантным репрессором стероидных рецепторов в качестве реакции на связывание с агонистами. В первую очередь это рецепторы андрогенов, рецепторы эстрогена, а также рецепторы PRB.

В настоящее время основными прогностическо-диагностическими маркерами многих патологий женской репродуктивной системы являются маркер пролиферативной активности Ki-67, ингибитор апоптоза Bcl-2, онкопротеин p53 [86].

Маркер пролиферативной активности Ki-67. Белок Ki-67, самый известный и многообещающий маркер, который считается золотым стандартом для анализа клеточной пролиферации. Gerdes и соавт. в 1983 году были первыми, кто его описал. Экспрессия Ki-67 позволяет обнаруживать и изолировать опухолевые клетки на активной стадии клеточного цикла. Пролиферативная активность играет важную роль в биологическом поведении ранее сформировавшихся опухолей и в механизме злокачественной трансформации клеток. Наиболее значимым признаком, определяющим фенотипы опухолей, существенно влияет на скорость роста самой опухоли. Считается, что наличие высоких уровней гена Ki-67 указывает на агрессивный рост опухолей и связано с повышенным риском рецидива заболевания. Если уровень Ki-67 составляет менее 15 %, то опухоль считается менее агрессивной, а при уровне более 30 % – высокоагрессивной. Гистологическое исследование с использованием методов ИГХ и анализом экспрессии Ki-67 и гладкомышечного актина является ценным и современным способом диагностики, который помогает определять степень пролиферативной активности и анаплазии клеток опухолей, а также прогнозировать течение болезни и предлагать наиболее целесообразные методы лечения.

Ингибитор апоптоза Bcl-2. Сбои в процессе апоптоза являются еще одним потенциальным механизмом возникновения миомы матки. Клетки миометрия имеют свой жизненный цикл, который заканчивается их гибелью [3, 28, 41]. При нормальных условиях функционирования организма этот процесс сбалансирован и не нарушен [28, 102, 108].

Белок Bcl-2 играет решающую роль в регуляции процесса апоптоза, выступая в качестве его медиатора, и считается важным компонентом. Иммуногистохимические

исследования показали более повышенное содержание белка Bcl-2 в миоме, чем в прилежащем миометрии. Использование прогестерона в обработке культуры клеток миомы привело к быстрому увеличению экспрессии Bcl-2 в исследованиях *in vitro* [76].

Онкопротеин p53. Механизм саморазрушения клетки связан с геном p53. При нарушении определенных процессов происходит накопление данного маркера, то в следствии активирует апоптоз [3, 28, 102, 108].

1.4. Методы клинической диагностики миомы матки

Миоматозный узел сохраняет морфологическую структуру миометрия и отличается весьма вариабельным составом пахенхимы и стромы [38, 45].

Как известно, миома матки обладает различными структурными свойствами. Учитывая размер и локализацию, можно выделить варианты миоматозных узлов [49];

- подслизистые – растут в полость матки;
- субсерозные – рост в брюшную полость;
- интерстициальные (интрамуральные) – растут в толще миометрия;

Во многих случаях выявление миомы матки при плановом гинекологическом осмотре может быть случайным. У 50% пациенток при отсутствии клинических жалоб необходимы дополнительные методы диагностики.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является «золотым стандартом» диагностики миомы матки. Данный метод выявляет расположение, форму, размер и структуру миоматозных узлов. Сенситивность УЗИ-метода составляет 80–100% [35].

Определение ультразвуковых характеристик, таких как увеличение размеров матки, изменение ее формы и выявление участков с низким значением волнового сопротивления по сравнению с миометрием, может указывать на наличие лейомиомы.

Гиперпластические процессы эндометрия являются сопутствующей патологией у женщин с пролиферирующим ростом миомы. Ультразвуковые признаки обнаруживают неоднородность структуры эндометрия, эхонегативные и эхопозитивные включения, а также эхоположительные образования разного размера. Гистероскопия – самый информативный инструментальный метод диагностики малого таза с целью выявления подслизистой миомы матки. Информативность этого метода определяется более чем в 90% случаев [35].

Индивидуальный подход должен основываться на клиническом течении заболевания, которое может различаться в зависимости от конкретного пациента. Клинические проявления заболевания ухудшают качество жизни женщины и вызывают необходимость одной или нескольких терапевтических коррекций. Клинические проявления и выбор тактики лечения напрямую зависят от расположения, размеров узлов, количества и степени вторичных изменений тканей матки.

Процесс формирования миоматозного узла проходит 3 стадии:

1 стадия – предполагает образование зоны роста в ткани миометрия, прилегающей к микроциркуляторному руслу. Характерными особенностями этой зоны являются интенсивный обмен веществ и повышенная проницаемость сосудисто-тканевого барьера.

2 стадия – разрастание тканей без дифференциации.

3 стадия – развитие новообразования с созреванием и дифференцировкой тканей.

Разные гистологические типы миом имеют разный пролиферативный потенциал, в результате чего могут иметь различные тактики лечения.

Одним из дополнительных критериев того, что миома является доброкачественной опухолью, является то, что все миомы – p-53-негативные и этим они отличаются от злокачественных новообразований.

ВОЗ выделяет миому, которую в русскоязычной литературе обозначают как

простую (медленнорастущую) миому и ее гистологические варианты (клеточная, митотически активная, эпителиоидная, атипическая, липолейомиома и т.д.) (World Health Organization Classification of Tumors, ВОЗ, 2003).

С развитием миоматозного узла неразрывно связаны и процессы онтогенеза. Они в значительной степени определяют возникновение и развитие миомы матки, характер роста, клинико-морфологические особенности узла – медленнорастущая и быстрорастущая миома.

1.5. Современный взгляд на терапию миомы матки

Выбор тактики лечения лейомиомы является комплексным процессом, требующим учета всех нижеперечисленных факторов:

- возраст пациентки;
- местоположение и размер миоматозного узла;
- тип роста миомы матки;
- наличие детей у пациентки и т. д.

Следует обращать внимание на состояние здоровья пациентки и наличие сопутствующих заболеваний, которые могут осложнить лечение.

Выбор оптимального метода терапии женщины, страдающей миомой матки, сегодня является важнейшим этапом лечебного процесса. Современная медицина предлагает и консервативные, и хирургические методы коррекции данного заболевания.

В рамках консервативного подхода гормонотерапия и другие медикаментозные методы используются для замедления роста опухоли или достижения ее регресса, а также для снижения клинических симптомов, включая обильные кровотечения, болевой синдром, вторичную анемию и прочие проявления. Этот подход действенен и безопасен для пациенток любого возраста, которые не вступили в период менопаузы. В первую очередь, консервативное лечение

рекомендовано для женщин репродуктивного возраста. Основное требование к терапии – комплексность, разноаспектность с учётом диагностированных нарушений и особенностей течения патологического процесса [38].

Современные методики консервативного подхода лечения миомы матки основаны преимущественно на гормонотерапии.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона. Взаимодействуя с рецепторами Гн-РГ, как аГн-РГ, так и Гн-РГ положительно влияют на стимулирование биологических процессов. При этом биологическое воздействие аГн-РГ является более длительным и сильным, а, следовательно, более эффективным. Отмечено, что объём миомы матки при использовании аГн-РГ сократился вдвое. Так, серия проведённых нами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований доказала терапевтический эффект лейпролида ацетата. Больные указывали на существенное ослабление симптомов, ассоциированных с миомой, а ультразвуковая диагностика показала значительное уменьшение объёма матки и миоматозных узлов.

Антагонисты Гн-РГ. 28-дневный курс применения эффективной дозы антагонистов Гн-РГ привёл к уменьшению объёма матки, однако, не изменив при этом параметры миоматозных узлов. Также пациентками было отмечено ослабление меноррагии/дисменореи, притом лабораторные показатели гемоглобина остались прежними.

Модуляторы рецепторов прогестерона. У 90% клеток лейомиомы зафиксирована экспрессия рецепторов прогестерона (RP-A и RP-B). Такая активность их выработки указывает на стимуляцию в клетках лейомиомы факторов роста и ингибитора апоптоза протоонкогена Bcl-2. В секреторную фазу цикла в клетках лейомиомы матки отмечаются дихотомические процессы: происходит увеличение экспрессии маркеров пролиферации и снижение активности апоптоза. Роль модуляторов рецепторов прогестерона заключается в подавлении роста клеток лейомиомы матки, что, в свою очередь, может запускать механизм регрессии опухоли.

Модуляторы рецепторов прогестерона (РП) со множественными вариантами лиганд распределяют на несколько групп:

- антагонисты прогестерона, или антигестагены (мифепристон);
- агонисты прогестерона, или прогестагены;
- вещества, обладающие свойствами, как антагонистов, так и агонистов прогестерона. Это селективные модуляторы рецепторов прогестерона СМРП (улипристала ацетат, азоприснил).

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона. Это современные инновационные лекарственные вещества, главным образом, стероиды. Основные показания к применению – прогрессирующие патологии в прогестерон чувствительных тканях [105, 122]. В клинической практике наиболее распространёнными препаратами этой группы являются улипристала ацетат и азоприснил. Улипристала ацетат – относительно новый препарат, в 2012 г. прошёл европейскую и отечественную регистрацию, показан для лечения различных симптомов миомы матки. Согласно описанию фармакологического действия, данный пероральный синтетический СМРП обладает тканеспецифичным комбинированным эффектом антагониста и агониста прогестерона [122].

Ингибиторы ароматазы также демонстрируют лечебную активность в отношении роста миомы матки, однако на сегодняшний день их исследовано не так много. Принцип действия этих веществ заключается в предотвращении превращения андрогенов в эстрогены. Такие характеристики могут оказаться многообещающими и весьма эффективными в терапии лейомиомы, а также составить конкуренцию группе агонистов ГнРГ, но при этом оказывать менее неблагоприятные эффекты на организм женщины.

Инструкция по применению данных препаратов с подробным описанием фармакологического действия, показаниями и противопоказаниями, схем лечения и другими особыми указаниями достаточно чётко описана в специальной современной литературе.

Большинство авторов считают, что гормональная терапия имеет временный эффект. Эффект является долгосрочным в зависимости от того, как долго пациентка ее принимает, и что прекращение медикаментозной коррекции не предотвращает прогрессирующее развитие опухоли [2].

Именно поэтому гистерэктомия по-прежнему является главным и эффективным методом лечения.

Так, в странах Европы ежегодно проводится около 200 тысяч гистерэктомий по поводу миомы матки, что составляет почти треть от общего количества всех экстирпаций матки. В РФ хирургическое удаление матки с диагностированной миомой проводится в 70% случаев. Накопленный клинический опыт подтверждает достаточно высокую (в отдельных случаях до 80 %) эффективность лечения данной патологии щадящими альтернативными малоинвазивными способами. В первую очередь речь идёт о миомэктомии и эмболизации маточных артерий. Оперативное вмешательство гистерэктомия при диагнозе миома матки показана в таких случаях [2]:

- быстрорастущая миома (рост опухоли на 4 нед. гестации за год);
- миома с менометроррагиями и постгеморрагической анемией;
- нарушения функционирования соседних органов;
- субмукозный узел;
- некротизирование и нарушение трофики узла и т.д.

Гистерэктомия – самый распространенный вид хирургического вмешательства, составляющий 38% от всех оперативных манипуляций [16, 18, 51]. В гинекологии гистерэктомии применяются в 43–52% случаев из всех абдоминальных вмешательств, согласно другим литературным данным [6, 43]. Обобщая доступную информацию, можно сделать вывод о том, что возраст пациенток, подвергающихся гистерэктомии, сократился. Например, есть статистические данные о том, что средний возраст больных, перенёвших оперативное вмешательство по поводу миомы матки, равнялся 40,5 годам. Однако В. В. Дурасов в своём исследовании [19]

приводит другие цифры, указывая возраст почти на 10 лет выше. Так, средний возраст пациенток, оперированных в 2000–2004 годы по поводу миомы матки, по его данным– 50 лет. Следует отметить, что основной процент проводимых гистерэктомий фиксируется у женщин репродуктивного возраста [43]. Это крайне негативно сказывается на эмоционально-психологическом состоянии таких пациенток, поскольку нарушается детородная функция, снижается качество жизни в результате постгистерэктомического синдрома, развивающегося в течение нескольких лет после операции. Сама операция достаточно травматична, её сопровождает массивная кровопотеря. Однако, несмотря на все отрицательные факторы, гистерэктомия приводит к выздоровлению.

Миома матки больших размеров (более 12 недель гестации) является одной из основных причин гистерэктомий. Согласно исследованию Дурасова В. В. (2006), миомы матки больших размеров (12 недель и более) обнаружены в 30,8% случаев при использовании лапароскопической гистерэктомии и в 87,5% случаев при использовании лапаротомии. Меноррагии и, как следствие, вторичная анемия на фоне миомы либо аденомиоза послужили основаниями к хирургическому вмешательству у 68,96% женщин. Среди них у 51,1% миома матки прогрессировала в росте, а сочетание клинических симптомов было зафиксировано в 61,4% случаев [19]. По данным Аракелян А. С. (2010), частота ранних послеоперационных осложнений после гистерэктомии составляет от 5,6% до 25%.

Эндоваскулярная окклюзия маточных артерий (ЭМА) является перспективным методом лечения миомы. С конца 1990-х годов этот вариант терапии широко использовался в Европе как альтернатива гистерэктомии. Желаемый результат эмболизации сосудов, питающих миоматический узел, заключается в достижении терапевтического эффекта, основанного на уменьшении питания как патологических узлов, так и ткани матки. Сосудистая эмболизация широко рассматривается как менее инвазивный и более эффективный метод с меньшей частотой осложнений. Тем не менее, данные о влиянии этой процедуры на репродуктивный цикл женщин

противоречивы и не могут быть универсальными. Имеются исследования, в которых у миомэктомированных пациентов уровень беременности составил 78%, а уровень аборт – 23%. В то же время, после эмболизации данная статистика составила 50% и 64% соответственно [43]. Некоторые авторы не обнаружили негативных изменений в гормональном профиле (эстрадиол и гонадотропины) и состоянии яичников при исследовании влияния эмболизации на функции яичников и эндометрия [7]. В то же время другие исследования указывают на нарушение функции яичников, вплоть до преждевременной менопаузы, однако частота таких осложнений не превышает 2% [97].

Одним из самых современных методов лечения миомы матки является MRgFUS (или MRgHIFU) технология. Положительный терапевтический эффект данной манипуляции основан на применении сфокусированного ультразвука для термической деструкции тканей под контролем магнитно-резонансной томографии. Этот высокоэффективный метод позволяет достигать значительных результатов в терапии лейомиомы. Данный метод позволяет с высокой точностью и оперативностью направлять ультразвуковую энергию на поражённую область организма, не повреждая при этом соседние здоровые ткани.

Технология MRgFUS является одним из наиболее эффективных методов органосберегающего лечения миомы матки. Ее преимущества в сравнении с другими методами весьма значительны. Во-первых, подход MRgFUS является неинвазивным, что означает, что процедура не требует хирургического вмешательства. Это позволяет избежать многих рисков и осложнений, связанных с операцией. Во-вторых, такой метод не оказывает клинически значимого общего воздействия на организм. Пациенту предоставляется возможность сократить риск возникновения нежелательных побочных эффектов. Кроме того, процедура MRgFUS выполняется в условиях амбулаторного лечения, что позволяет пациенту вернуться домой сразу после нее. Это не только удобно, но и экономит время. Еще одним преимуществом является отсутствие необходимости в реабилитационном периоде и временной

нетрудоспособности. После процедуры MRgFUS пациент может без задержек и ограничений возвращаться к своей обычной жизни. Следует отметить, что данная технология целесообразна лишь для типичных, «классических» миом матки. Её клинический эффект может достигать 85–90%, а ремиссия имеет продолжительный период. При деструктивных изменениях миоматозных узлов, а также при так называемых «клеточных» миомах данная процедура не даёт ожидаемого положительного результата. Таким образом, топографо-анатомические особенности и гистологическое строение миом могут служить показаниями к применению MRgFUS-технологии. Несмотря на высокую эффективность данного метода, разнообразие подходов к проведению процедуры, следует просчитывать все риски, выбирать индивидуальный механизм лечения [4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 21, 23-25, 32, 39, 40, 42, 44, 46, 50, 53, 54, 56-61, 63-66, 84, 110, 115, 156].

Значение молекулярных инструментов в клиническом лечении лейомиомы матки. Многообразие молекулярных инструментов позволяет делать персонализированный выбор с учётом наиболее эффективных практик диагностики и лечения лейомиомы матки (Таблица 1.1) [102].

Биомаркеры опухолей могут играть жизненно важную роль в диагностике женщин с повышенным риском быстрого роста лейомиомы, а также обеспечивать дифференциальную диагностику с другими формами злокачественной патологии. Некоторые биомаркеры демонстрируют повышенный уровень в сыворотке у женщин с миомой матки: лептин, VEGF и CA125 [68, 70, 88, 90, 93, 104, 107, 158]. Потенциальные сывороточные биомаркеры миомы включают белки, участвующие в окислительном стрессе, такие как витамин D3 или AOPP [92, 111, 132, 154], воспалительные процессы, такие как YKL-40 [148] и TRADD [150], и ангиогенез, такие как TGF- β и LRG1 [149]. Кроме того, биомаркеры можно использовать при принятии решения о необходимости удаления матки. Дифференциальная диагностика миом и сарком матки может быть основана на уровнях GDF-15 [95] и CA125 [137] в сыворотке, хотя их применимость ограничена. Хотя классификация

миом основана в основном на их локализации и гистопатологических особенностях, идёт работа над созданием новой, более точной системы классификации. Её цель – помочь специалистам в принятии максимально правильных диагностических и выверенных терапевтических решений. Критериями современной молекулярной классификации миом являются мутационные формы (часто диаметрально противоположные) «драйверных генов» – MED12, FN, HMGA2, –разделённые на различные категории [68, 107]. Существуют определённые трудности отнесения некоторых миом к какой-либо категории, поскольку такие «экземпляры» не соответствуют ни одному категориальному критерию. При этом встречаются такие миомы, которые можно отнести к нескольким категориям в силу их разных трансформаций, например, представляя изменения как MED12, так и HMGA2 [88, 90, 104].

Возможные области применения включают обнаружение биомаркеров, классификацию на основе профиля экспрессии генов или выбор таргетной терапии [102].

Подобные варианты усложняют выбор единственно правильного диагностическо-терапевтического решения. Актуальность более чёткого определения признаков подтипов, а также усовершенствования системы классификации миом матки очевидна. Профилирование экспрессии генов можно применять как для раскрытия специфических механизмов патогенеза основных молекулярных подтипов миом, но и для определения новых подгрупп на основе их транскриптомных данных. Есть публикации, что транскриптомный анализ биоптатов тканей можно применять для дифференциальной диагностики опухолей миометрия, чтобы точно отличить лейомиомы от лейомиосарком [70, 158].

Этиология миомы тщательно изучалась с использованием новейших подходов «омики». Для клиницистов существует новая сфера возможностей выбора, когда конкретные молекулярные пути изменяются в каждом случае миомы, возможно, путем выбора конкретного лечения из нового набора молекулярных путей.

Таблица 1.1 – Молекулярные методы в лечении лейомиомы матки

Молекулярные инструменты в клиническом ведении и диагностике миомы матки	Диагностика: предполагаемые биомаркеры	↑уровней в сыворотке			Биомаркеры для дифференциальной диагностики		
		• Лептин	• CA125	• AOPP	• GDF-15		
		• VEGF	• Витамин D3	• LRG1	• CA125		
	• Грелин	• TGF-β	• YKL40	• HLA-G			
	Классификация: профилирование экспрессии генов	Молекулярная классификация			Дифференциальная диагностика		
		Мутационный статус драйверных генов			в сравнении с лейомиосаркомой матки		
		Задействованы сходные клеточные процессы			четко различающиеся транскриптомные профили		
		• MED12			Большое количество задействованных генов		
		• HMGA2			BRCA 2	FOXO1	PAX3
	Таргетная терапия	WNT-β путь катенина		PI3K-AKT путь		TGFβ путь	
↑пролиферация		↑рост		сверхэкспрессия цитокинов			
функция стволовых клеток		участие в развитии		↑рост			
ингибируется витамином D3		Ингибируется аналогами GnRH UPA		Ингибируется аналогами GnRH UPA			

Наиболее важны с терапевтической точки зрения три пути: Wnt/ β -катениновый путь, который регулирует пролиферацию, миграцию и тканевой гомеостаз [93]; путь PI3K/АКТ также часто изменяется при нарушении функции киназ, что может привести к увеличению или неконтролируемому выживанию и росту клеток [148].

Наиболее важными являются цитокины, которые участвуют в росте и дифференцировке ткани миометрия, и к ним относятся трансформирующий фактор роста β -фермент, активирующий клеточную мембрану [117]. В различных исследованиях сообщалось о сверхэкспрессии этого цитокина и изменении пути TGF- β [69, 72, 112, 142, 144]. Соответственно, методы лечения, снижающие передачу сигналов TGF- β , включая аналоги GnRH и улипристала ацетат, успешно снижают рост миомы и симптоматику [69, 72, 112, 142, 144].

Таким образом, современными методами определения драйверных мутаций, аномальных регуляторных программ, ранее неизвестных либо малоизученных подтипов патологий и опухолевых процессов в матке являются молекулярные исследования, в основе которых транскриптомный и геномный анализ [96, 98, 103, 110, 113, 138, 139, 141, 143, 145-147, 155].

При этом следует учитывать, что на развитие и рост миомы матки могут влиять точечные независимые внутриклеточные процессы, не связанные с общими патологическими механизмами. Молекулярная диагностика в ближайшее время будет востребована, а новые методы станут следующим шагом к пониманию патогенеза миом с точки зрения исследователя и клинициста.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования определяется в соответствии с заявленной целью и задачами, включает в себя несколько направлений:

1. Ретроспективный анализ истории болезней за период 2018–2022 годов для определения частоты случаев заболевания миомой матки у женщин репродуктивного возраста, выделения групп пациенток в зависимости от клинического течения заболевания.

2. Комплекс клинических и диагностических инструментальных методик. УЗИ диагностика (цветовое доплерографическое исследование) с целью определения локализации миоматозных узлов, их размеров, изучения типа кровоснабжения и индекса резистентности питающего сосуда. Пайпель-биопсия эндометрия для гистологического и иммуногистохимического исследования. При показаниях к оперативному лечению (миомэктомии или гистерэктомии) выполнено гистологическое и иммуноморфологическое изучение ткани миоматозных узлов на операционном материале.

3. Гистологические и ИГХ методы, метод световой микроскопии, микрофотосъемки и сканирования гистологических препаратов в светлом поле. В Гистологической лаборатории с ИГХ и электронной микроскопией Центральной научно-исследовательской лаборатории при участии врачей и лаборантов выполнены преаналитический и аналитический этап гистологических и иммуноморфологических исследований с последующей постановкой ИГХ реакции с маркерами ER, PR, Ki-67, Vcl-2, p53 по стандартным автоматизированным

протоколам на современном уровне и с соблюдением требований к подобным медицинским диагностическим исследованиям. На основании исследований выполнена количественная гистологическая оценка тканей миоматозных узлов и эндометрия, уровней экспрессии изучаемых белков и корреляция полученных данных.

4. Статистические исследования, обработка полученных результатов.

Для исследования отобраны 122 пациенток репродуктивного возраста с медленно растущей и быстро растущей миомой матки.

Критерии включения: небеременные женщины в возрасте 22–39 лет, которые подписали информированное согласие и были способны ответственно соблюдать положения протокола исследования.

Критерии исключения: беременные женщины, возраст до 22 лет и старше 40 лет, отказ от участия в исследовании, нарушения менструального цикла, гормональная терапия в анамнезе или гистерэктомия, выполненная по поводу опухолей малого таза.

5. Проспективное исследование 80 женщин с субсерозной и интрамуральной локализацией миоматозных узлов, проведение пайпель-биопсии эндометрия. Результаты пайпеля привели к выделению двух отдельных клинических групп по рецепторному компоненту миомы (экспрессия эстрогена и/или прогестерона). В зависимости от экспрессии стероидных рецепторов миомы, назначили консервативную терапию в двух исследуемых группах под контролем УЗИ в динамике.

2.2. Методы клинических и морфологических диагностических исследований пациентов

Общие клинические методы в рамках диагностической работы выполняли при рутинном обследовании пациенток, обратившихся амбулаторно или проходящих

стационарное лечение в Центре Женского Здоровья «ООО Компания Этель» г. Симферополя в течение 2018–2022 годов, а также на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» ЦРКБ Симферопольского района. Они включали сбор анамнеза, осмотр, физикальные методы, УЗИ-диагностику + доплерометрию и пайпель-биопсию эндометрия. Пациентам предоставлена подробная информация о процедуре обследования, после чего они добровольно подписали согласие, которое включало стандартную диагностику и лечение, а также проведение дополнительных методов исследования (ИГХ и аналитические методики по результатам полученных количественных данных).

На основании сотрудничества и запроса от научного учреждения, в гистологической лаборатории ЦНИЛ проводились морфологические исследования с использованием разнообразных методик. В ходе исследования осуществлялся гистологический анализ пайпель-биоптата и операционного материала. Кроме применения стандартных и классических подходов использовалась также молекулярная диагностика для выявления экспрессии маркеров рецепторов овариальных стероидов и клеточного цикла ER, PR, Ki-67, Vcl-2, p53; выполнялась световая микроскопия, проводилось сканирование гистологических препаратов. Сотрудничество морфологов и диссертанта предполагало проведение и соблюдение одного последовательного протокола обследования, алгоритм которого был следующим: УЗИ (с доплерометрией) + пайпель эндометрия → гистология → ИГХ. Всего в рамках данного исследования проанализировано гинекологическое состояние 122 женщин.

Для иммуноморфологического исследования в послеоперационный период образцы подготавливали в соответствии со стандартными методиками [147].

Исследовали образцы миомы матки и эндометрия женщин репродуктивного возраста. Хирургический материал помещали в нейтральный забуференный 10%

раствор формалина (в операционной, в течение 10–20 мин. после поступления) и фиксировали на 18–36 часов. Для вырезания фрагментов использовалась станция резки компании LEEC Ltd (Великобритания), а детали вырезались из фрез. На аппарате LOGOS (Mielstone, Италия) проводили обезвоживание и парафиновую пропитку с использованием автоматического гистопроцессора по протоколу, рекомендованному производителем для данного типа тканей. Окрашивание гематоксилином и эозином проводили по стандартной методике на подготовленных срезах толщиной 4 мкм. С каждого полученного блока проводили окрашивание пяти срезов тканей в пропорции 1:4 – один срез пигментировали гематоксилином и эозином, остальные четыре среза ИГХ-методом (Таблица 2.1).

Постановку реакции на разных этапах проводили согласно рекомендациям производителей реагентов и специального оборудования.

Аналитический этап. Расходные материалы фирмы Биовитрум (Россия), Leica (Германия). Оборудование фирмы Leica: микроскоп Leica MD 2000 с объективами Plan 10x, 40x и цифровой камерой 0,5x; иммуногистостейнер Bond-Max; цифровой сканер гистопрепаратов Aperio CS2.

Этап постановки автоматической ИГХ (Таблица 2.1). Оборудование – иммуностейнер Leica. Антитела и их клоны фирм Leica (Германия) и Novocastra (Великобритания): антитела Ki-67 (клон MM1, RTU; Novocastra), Bcl-2 (apoptosis regulator NCL-L-BCL-2, RTU; Leica), p53 (NCL-L-p53-DO7, разведение 1:800; Novocastra), ER (6F11 RTU; Leica) и PR (16, RTU; Leica).

Этап визуализации. Система обнаружения (выявления) антигена, основанная на полимерах Novolinc Polimer Detection System (Leica). Для регулирования метода реакции проводились с использованием положительных и отрицательных тканей на этапе окрашивания экспериментальных образцов, которые служили маркерами для окрашивания, а также положительные и отрицательные ткани использовались в качестве тестов для измерения.

Таблица 2.1 – Антитела для ИГХ-реакции, способ оценки экспрессии и назначение

Антитело, клон, разведение	Произво- дитель	Назначение, что выявляет	Способ оценки реакции в световом поле, локализация
Ki-67 (RTU)	Leica, Германия	митотическая пролиферативная активность эпителия, количество клеток в G ₁ –фазе митоза	Ядерная локализация подсчитывали количество иммунопозитивных клеток
p53 – (NCL-L- p53-DO7) разведение 1:800	Novocastra, Великобри- тания	белок гена- супрессора опухолевого роста, маркер клетки с поврежденной ДНК, подлежащей элиминации	
ER 6F11 (RTU)	Leica, Германия	рецепторы эстрогена	
PR 16 (RTU)	Leica, Германия	рецепторы эпрогестерона	
bcl-2 (apoptosis regulator NCL- L-BCL-2) (RTU)	Leica, Германия	белок-ингибитор апоптоза, антиапоптотический фактор, антагонист FAS-R	Мембранная и цитоплазматическая локализация. Оценка полуколичественным методом с учётом интенсивности реакции

Реакцию в приготовленных препаратах оценивали после оценки контроля: в отрицательном контроле без специфической и фоновой окраски и в положительном контроле без специфической и фоновой реакции окрашивания.

Этап оценки уровня экспрессии ядерных маркеров. Основные методы анализа маркеров – метод подсчёта иммунопозитивных клеток при увеличении 400х в 10 полях зрения для маркеров Ki-67, p53, ER и PR; полуколичественный метод для Vcl-2 с мембранной и цитоплазматической локализацией.

Для оценки использовалась следующая шкала:

- 0: отсутствие окрашивания или слабое/среднее окрашивание менее чем в 25% клеток;
- 1+: слабоинтенсивное окрашивание более чем в 25% клеток или сильное окрашивание менее чем в 25% клеток;
- 2+: окрашивание средней интенсивности у 25–75% клеток или высокоинтенсивное окрашивание у 25–50% клеток;
- 3+: среднеинтенсивное окрашивание более чем в 75% клеток или высокоинтенсивное окрашивание более чем в 50% клеток.

Протокол ИГХ-исследования. Для процесса ИГХ-реакции использовались парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм, которые были помещены на стекла X-TRA M/Slides (Leica) с высокой адгезией. Постановка ИГХ-реакции осуществлялась в соответствии с предустановленным протоколом в иммуногистостейнере Bond-Max. Процесс депарафинизации срезов длился 10 мин. при температуре 70°C. За основу депарафинизирующего раствора был взят цитратный буфер Bond Dewax Solution (Leica). Высокотемпературная демаскировка антигенов длилась 20 мин. при температуре 96°C. На этом этапе для восстановления антигенной активности использовали растворы либо на основе EDTA-буфера, имеющего уровень pH 8,9 BondEpitopeRetrieval 2 (Leica), либо цитратного буфера с уровнем pH 5,9–6,1 BondEpitopeRetrieval 1 (Leica).

Первичные антитела, полученные из каталога и разведённые согласно

инструкции производителя, берут для инкубации, которая длится 15 мин. в условиях комнатной температуры. Антитела разбавляют в растворе, содержащем трис-буфер Bond Primary Antibody Diluent (Leica). Блокировка эндогенной пероксидазы происходит при комнатной температуре на протяжении 5 мин. На следующем этапе визуализации используют несколько компонентов: вторичные антитела, которые инкубируют 8 мин. при комнатной температуре; полимер, время инкубации которого составляет также 8 мин.; хромоген – инкубация в течение 10 мин. Затем проводят контрастирование ядер с помощью гематоксилина в течение 5 мин. Весь процесс осуществляется с использованием набора реагентов для выявления антигена на основе полимера Bond Polymer Refine Detection [DS9800]. В состав полимера входят вторичные кроличьи антимышьи антитела (класс IgG), антикроличьи антитела (класс IgG) с полимерной меткой, блокатор пероксидазы, ДАБ и раствор гематоксилина. Промывка среза проводится после каждого этапа ИГХ. Отмывочный раствор изготавливают на основе трис-буфера с уровнем pH 7,7 и BondWashSolution 10X Concentrate (Leica), разведённого в соотношении 1:10.

Гистологическая интерпретация изменений, а также отработка методик исследования осуществлялась в соответствии с рекомендованной номенклатурой и специализированными методическими пособиями.

Препараты сканировали на цифровом сканере микропрепаратов AperioLeicaScanScore CS2 для светлого поля (Leica, Германия). Изображения обрабатывали при помощи программного обеспечения AperioImageScope (v.12.3.2.5030). В каждом срезе исследовали 10 случайных полей зрения (Рисунок 2.1) площадью 0,1 мм². Экспрессию маркеров ER, PR, Vcl-2 оценивали по 8-балльной шкале Allred, рекомендованной при проведении клинических исследований (Таблица 2.2). Существует несколько способов оценки качественной реакции антиген-антитело в ткани для перевода ее в количественные показатели. На сегодняшний день метод оценивания по шкале Allred является наиболее информативным и эффективным для определения уровня экспрессии маркеров ER,

PR, Vcl-2 у женщин, как в тканях молочной железы, так и в органах репродуктивной системы. Оценивали два параметра: 1) количество клеток с окрашенными ядрами для ER и PR, а для Vcl-2 – с окрашенной кариолеммой или цитоплазмой; 2) яркость окраски в этих структурах, присваивая данному участку определённое количество баллов в зависимости от степени распространённости реакции (от 0 до 5 баллов) и меры выраженности реакции (0 до 3 баллов). Среднюю арифметическую величину препарата в целом определяли как сумму баллов отдельных участков, делённую на их количество.

Уровень экспрессии маркеров Ki-67 и p53 выражали в процентах. Для этого среди ста клеток препарата определяли количество только положительно окрашенных.

В ряде образцов наблюдали очаговый характер окрашивания, вызванный неоднородностью ткани опухоли и уплотнением ее на срезе, что провоцировало задержку хромогена. В данных участках оценка не проводилась, их оценивали как артефакты. Шкала оценки экспрессии приведена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Шкала Allred для оценки экспрессии маркеров ER, PR, Vcl-2

Количество окрашенных клеток, %	Количество баллов, ед.	Яркость окраски (полуколичественно)	Количество баллов, ед.
0	0	0	0
>1	1	слабая (weak)	1
1–10	2	средняя (medium)	2
11–33	3	сильная (strong)	3
34–66	4		
67–100	5		



Рисунок 2.1 – Общий вид среза после постановки ИГХ реакции с пометкой участков (случайных полей зрения) для оценки экспрессии антигенов

Данное исследование проведено с определением уровней экспрессии белков в клетках миом с различной локализацией, определяемой визуально и гистологически – субмукозной (n=31), интрамуральной (n=68) и субсерозной (n=23).

Для исследования выбраны парные или сгруппированные маркеры, отражающие взаимосвязанные патогенетические процессы.

I группа. Маркеры клеточного цикла и белков, влияющих на него.

Маркер митотической активности Ki-67 – является ядерным и позволяет идентифицировать клетки, находящиеся в G, G₂ и S-фазе митоза, прямо отражая уровень пролиферативной активности миометрия. Для оценки интенсивности процессов клеточного обновления использован индекс пролиферации

(экспонирование клетками Ki-67 антигена) как процентное отношение числа ИГХ+ миоцитов к общему числу подсчитанных миоцитов.

Внутриклеточный регулятор апоптоза Bcl-2 (apoptosisregulator Bcl-2) – регулирует процесс гибели клеток за счет контроля проницаемости мембран митохондрий и предотвращает выход цитохрома из них. Он ингибирует каспазы (активаторы апоптоза), а также связывает фактор, отвечающий за активацию апоптоза (APAF1).

p53 онкопротеин – белок, способный универсально экспрессироваться в любой клетке. На запуск экспрессии влияет всякое генетическое повреждение, в противном случае он реактивен. Активация p53, в свою очередь, ведёт к повреждению ДНК, и сигналы, вызывающие такое повреждение, указывают на то, что клетка не в хорошем состоянии. Также очевидно увеличение его экспрессии в фиброзной ткани. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза. Функция белка p53 – устранение потенциально онкогенных клеток из пула реплицирующихся (охрана генома).

II группа. Маркеры рецепторов стероидных гормонов.

Эстрогеновые рецепторы (ER) – регуляция активности генов для полового созревания, репродуктивных циклов, гестации и лактации выступает несколько внутриклеточных белков, активацию которых запускает 17β-эстрадиол. Регуляция активности генов происходит после транслокации в ядро клетки и связывания с 17β-эстрадиолом.

Рецепторы прогестерона (PR) – это определённый набор внутриклеточных белков, активаторами которых является прогестерон. Они выполняют функцию, схожую с ER, будучи сами активированными необходимым гормональным стимулом, они экспрессируют в клеточном ядре гены для реализации репродуктивной функции в комплексе с эстрогенами.

В нашем случае ядерные маркеры – это разнообразные по локализации

структуры, которые проявляют полиморфизм. Изменения данных рецепторов могут свидетельствовать о преимущественной чувствительности ткани узла к определенному виду овариальной стимуляции. Определяли эстроген-прогестероновый индекс (ER/PR), равный отношению абсолютных показателей экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону.

Расчеты производили в программах «ImageJ» и «ImageScore».

2.3. Метод ретроспективного анализа и исследуемые параметры

Собраны данные из Центра женского здоровья ООО «Этель» и клинической базы кафедры акушерства и гинекологии № 2, ЦНИЛ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» в периоды с 2018 по 2022 годы для разработки нового алгоритма.

Выполнен статистический анализ диагностических заключений – гистологического исследования пайпель-биоптатов эндометрия и патоморфологического послеоперационного исследования, проведенных самостоятельно автором данной работы. Тип исследования: региональное ретроспективное. Критерии включения: женщины с диагнозом миома матки в репродуктивном возрасте, обратившиеся в период с 01.01.2018 г. по 31.07.2022 г. Критерии исключения: беременность, возраст старше 40 лет, прием гормональной терапии.

Согласно поставленной цели диссертационной работы, пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от клинического темпа роста миоматозных узлов:

– подгруппа I – женщины с быстрорастущим типом роста миомы матки (более 4 недель гестации в течение года):

– подгруппа II – женщины с медленным темпом роста миомы матки (в течение 5–7 лет).

За весь период, выполнено 122 исследования, включающих взятие пайпель-биоптатов и оперативные вмешательства.

2.4. Методы проспективного анализа и исследуемые параметры

Проведено обследование 80 женщин репродуктивного возраста. Главное условие – отсутствие беременности, а также миома матки в анамнезе. При этом темп роста миоматозного узла был клиническим, а локализация опухоли разноплановой (интрамуральная, субсерозная).

Наблюдение за состоянием исследуемых больных в период разработки алгоритма проводилось на базе Центра женского здоровья ООО «Этель» и на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Учитывая прямую связь между рецепторами эндометрия и миоматозных узлов, по результатам полученных нами исследований, данные пациентки были разделены на две подгруппы в зависимости от роста миоматозного узла и экспрессии рецепторов в нем. В двух подгруппах были назначены разные схемы лечения:

Подгруппа I – женщины, у которых преобладал быстрорастущий тип роста миоматозных узлов (более 4 нед. гестации за год), а по данным пайпель-биопсии эндометрия была повышена экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону.

Подгруппа II – женщины с медленным типом роста миомы (в течение 5–7 лет), с повышенной экспрессией к рецепторам прогестерона, по результатам пайпель-биопсии.

Были проанализированные такие данные:

Согласно назначенному лечению в двух исследуемых группах оценили размеры миоматозных узлов до и после лечения, определили индекс резистентности питающего сосуда и клиническую картину на фоне проводимой терапии.

Тип исследования: региональное проспективное.

За весь период наблюдения, выполнено 80 исследования, включающих 80 пайпель-биоптатов.

2.5. Методы математико-статистической обработки результатов

Расчеты и анализ цифровых данных проведены в программе STATISTICA 10. Уровень экспрессии маркеров ER, PR, Vcl-2 оценивали в баллах в диапазоне 0–8 по шкале Allred, рекомендованной при проведении клинических исследований. В соответствии со шкалой Allred уровень экспрессии данных маркеров оценивается у женщин, как в тканях молочной железы, так и в органах репродуктивной системы. t-критерий Стьюдента применяли при нормальном распределении, в противном случае использовали U-критерий Манна-Уитни, при сравнении групп – критерий Уилкоксона. Рассчитаны числовые характеристики показателей: количество женщин в группах (N), средняя (M), стандартная ошибка средней величины (m), медиана (Me). Статистически значимыми считали полученные результаты при вероятности ошибки $p < 0,05$. Степень зависимости оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Для проведения соответствующих научно-медицинских исследований использовались средства измерительной техники. В подразделениях ЦНИЛ проводятся регламентные работы по аттестации и техническому обслуживанию всех приборов и оборудования, проходящих метрологическую поверку, а также проходят испытания средства измерений. 25 июля 2018 года выдано официальное уведомление Росздравнадзора, подтверждающее готовность лабораторий к проведению исследований в области гистологии, организации здравоохранения и общественного здравоохранения, клинической лабораторной диагностики и лабораторной генетики в соответствии с государственными нормативами – Государственными стандартами проведения исследований на общественных

началах. Здравоохранение, научные приборы и технологии (Росетстрахнадзор № 82.01.01.000.М.001709.07.18.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Под нашим наблюдением находились 202 женщины репродуктивного возраста с миомой матки. Данные научные исследования проходили в несколько этапов. На первом этапе было обследовано 122 пациентки (группа А), которые подверглись хирургическому лечению по поводу миомы матки. На втором этапе исследования набрано 80 женщин с миомой матки фертильного возраста (группа В), которым было проведено консервативное лечение в зависимости от рецепторов стероидных гормонов. Клинические исследования проводились на базе Центра женского здоровья “ООО Компания Этель” г. Симферополя в период с 2018 по 2023 года.

У 202 пациенток, находящихся под наблюдением, был определён диагноз миома матки различных видов: субсерозная, субмукозная, интрамуральная. Распределение исследуемых групп больных по возрасту выглядело следующим образом: от 22 до 30 лет – 85 женщин (42%), от 31 до 39 лет – 117 женщины (58%). Как видим, наибольшее количество пациенток имели возраст от 31 до 39 лет (58%) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Распределение женщин репродуктивного возраста с миомой матки по возрасту в клинических группах

Группа	Возраст от 22 до 30 лет	Возраст от 31 до 39 лет
Оперативное лечение (А)	31 (25,4%)	91 (74,6%)
Консервативное лечение (В)	54 (67,5%)	26 (57,5%)

У всех обследованных тщательно изучался общий и гинекологический

анамнез; соматические, гинекологические заболевания; менструальная функция.

Основными жалобами при обращении у пациенток были: у 97 женщин на обильные менструации (48%), у 48 (24%) пациенток были жалобы на диспареунию. У 29 (14,3%) – на обильные менструации и боли в поясничной области, в 3 (1,5%) случаях заболевание протекало бессимптомно. Заболевания мочевыделительного компонента мочеполовой системы проявлялись частым болезненным мочеиспусканием у 10 пациенток (4,5%). Первичным бесплодием страдали 6 женщин (3%), а вторичное бесплодие диагностировано у 9 пациенток (4,4%). 123 женщины (60,8%) с миомой матки отмечали влияние на сексуальную жизнь в виде болезненности при половом акте, а 79 (39,1 %) жаловались на снижение трудоспособности (Рисунок 3.1)

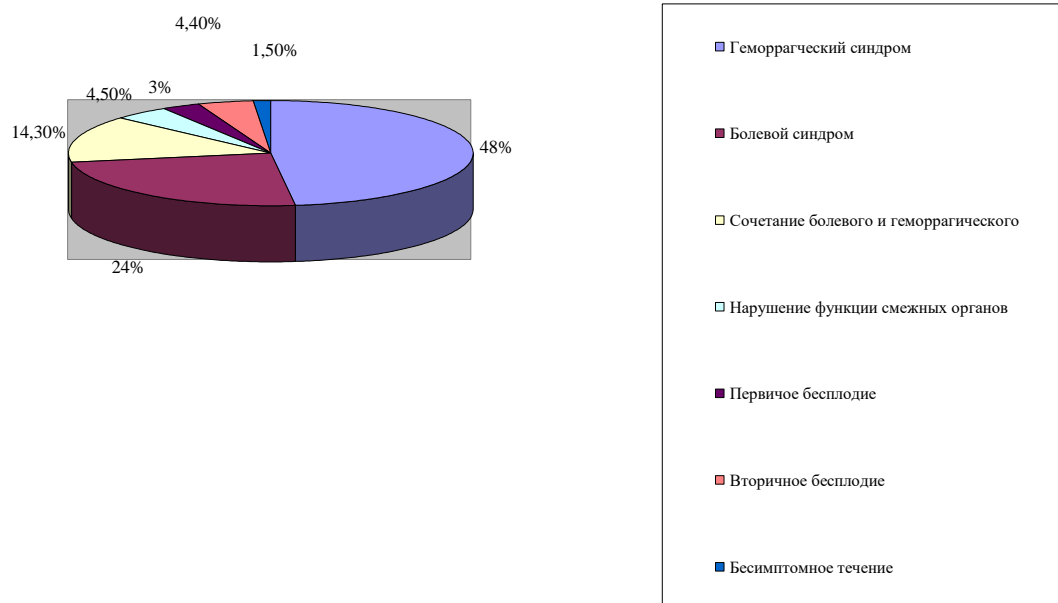


Рисунок 3.1 – Структура клинических проявлений миомы матки

Как видно из рисунка 3.1, у женщин с миомой матки преобладал геморрагический и болевой синдромы.

Подавляющее количество случаев 190 (94%), когда была диагностирована миома матки, было зарегистрировано во время визита пациенток к врачу-гинекологу. Профилактический осмотр позволил выявить опухолевые процессы в матке у 12 (6%) пациенток.

Изучение анамнеза данной патологии в группе А показало различную динамику роста миомы матки. Так, быстрый рост (1–4 года) зафиксирован у 89 (72,9%) женщин; медленный рост (5–7 лет) – у 33 (27,1%) женщин. Стоит отметить, что чётко прослеживался наследственный фактор развития миомы матки у больных данной группы – в 95 случаях (77,8%) миома матки была у кровных родственников.

В группе В (консервативное лечение) быстрый рост миомы был у 31 (38,7%) женщин в течении 1–3 лет, а у 49 (61,3%) рост миомы матки наблюдался в течении 5–7 лет. В данной группе миома матки также отмечалась у родственниц в 36 (45%) случаях. Среди клинических проявлений на первое место выходил геморрагический и болевой синдромы: 40/21 (50% / 26,2%) соответственно.

Анализ анамнестических данных женщин с миомой матки показал высокий индекс заболеваемости острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) у всех 202 женщин (100%). Из перенесенных детских инфекций корь отмечали 3 (1,5%) человека, ветряной оспой переболели 125 (61,8%). У пациенток часто встречалась постгеморрагическая анемия вследствие меноррагий – 130 женщин (64,3%). Среди сопутствующей соматической патологии на первом месте доброкачественные заболевания молочной железы. Фиброзно-кистозная мастопатия у 37 женщин (18,3%). Сахарный диабет не диагностирован ни у одной из женщин, заболевания желудочно-кишечного тракта у 25 женщин (12,3%), из них язва желудка у 16 (64%), язва 12-ти перстной кишки у 9 (36%). Артериальная гипертензия I степени у 23 (11,3%), хронический тонзиллит – 7 женщин (3,5%), хронический пиелонефрит – 10 женщин (5%). При обследовании щитовидной железы по данным УЗИ у 12 (6%) пациенток был выявлен диффузно-узловой нетоксический зоб. Узловое образование 1,5 см в диаметре обнаружено у 13 (6,4%) пациентки с миомой матки. Объем щитовидной железы был увеличен в среднем до $12,7 \pm 0,6 \text{ см}^3$.

У остальных 97 (48%) женщин не было выявлено соматической патологии. Вредные привычки в виде курения отметили 35 женщин (17,3%).

У 53 женщин (26,2%) была произведена аппендэктомия, у 18 (8,9%)

аденоидэктомия. Гемотрансфузии все пациентки группы А отрицают. При анализе аллергического статуса женщин отмечается аллергия в виде сыпи на витамины группы В у 4 женщин (2%), у остальных 198 (98%) человек аллергический анамнез не отягощен.

Дефицит массы тела был диагностирован у 5 пациенток (2,5%), лишний вес у 10 (4,9%), а в пределах нормы у 187 пациенток (92,6%).

При оценке полового развития у всех исследуемых пациенток наблюдался женский фенотип. 8 (4%) имели раннее менархе (средний возраст менархе $10,0 \pm 0,5$ лет). Менархе наступило своевременно у 184 (91%), средний возраст наступления менархе составил $12,4 \pm 0,3$ лет, позднее наступление – у 10 (5%), средний возраст менархе $14,5 \pm 1,2$ лет. Цикл установился сразу в 181 случаях (89,6%), у 21 (10,4%) нарушения менструальной функции наблюдались, начиная с менархе, из них: аномальными маточными кровотечениями (АМК) страдали 10 женщин (47,6%), вторичной аменореей 1 женщина (4,8%), олигоменареей 10 женщин (47,6%). На момент обследования нарушения менструальной функции, которые проявлялись аномальными маточными кровотечениями (АМК), были зафиксированы у 97 женщин (48%).

Средний возраст начала половой жизни составил $17,0 \pm 2,0$ лет. В структуре методов контрацепции, применяемых пациентками с миомой матки, преобладал барьерный метод – 138 (68,4%), 24 (11,8%) – не предохранялись, 40 (19,8%) использовали внутриматочный контрацептив, содержащий левоноргестрел.

Роды срочные были у 152 пациенток (75,2%), из них: первые роды у 76 (50%), вторые у 54 (35,5%) и третьи у 22 женщин (14,5%). Преждевременные роды в этой группе составили 11 (5,4%) в сроке 28–29 недель у 1 женщины (9%), в 30–32 недели гестации у 7 (63,8%) и в 33–34 недели у 3 пациенток (27,2%). У 24 женщин (15 %) в раннем послеродовом периоде возникло гипотоническое кровотечение, у 11 (6,6%) диагностировали послеродовый эндометрит, в 12 случаях (7,3%) послеродовый период осложнился маститом. У 116 женщин (71,1%) послеродовый период

протекал без осложнений. Замершая беременность диагностирована у 5 (2,6%), эктопическая беременность у 4 женщин (2%). Диагноз первичное бесплодие был установлен 6 (3%) женщинам, вторичное бесплодие зарегистрировано в 9 (4,4%) случаях. Между определением первичного и вторичного бесплодия длительность диагноза составляла $3,4 \pm 1,2$ года. Процедура ЭКО не имела места ни в одном случае.

Гинекологический анамнез выявил наиболее распространённую патологию женской репродуктивной системы – хронические воспалительные заболевания, которые были выявлены в 44 (21,7%) случаях, из них сальпингоофориты у 13 (29,5%), которые были пролечены консервативно с эффектом. Кольпиты диагностированы у 31 (15,3%), проведена терапия согласно выявленному возбудителю, с улучшением микрофлоры влагалища.

При объективном осмотре состояние всех женщин было удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, без высыпаний и расчесов. Видимые слизистые без патологических изменений. У 23 (11,3 %) женщин с диагнозом гипертоническая болезнь АД (артериальное давление) было 140/90 мм рт. ст. у 13 пациенток (6,4%), 150/100 мм рт. ст. у 10 женщин (4,9%). Отеки у данных пациенток не наблюдались, суточный диурез был в пределах нормы. Все 23 женщины проконсультированы врачом-терапевтом. Получено заключение: артериальная гипертензия I степени. Назначенная гипотензивная терапия имела положительную динамику.

Состояние молочных желез пациенток при пальпации на момент исследования было следующим: большинство женщин 165 (81,7%) не имели никаких патологий, фиброзно-кистозная мастопатия диагностирована у 37 человек (18,3%). Пациентки были проконсультированы маммологом и назначен препарат, содержащий ламинарии слоевища на 1 месяц, под контролем УЗИ молочных желез в динамике.

Наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу у всех женщин.

При осмотре в зеркалах патология шейки матки была выявлена у 38 пациенток (18,8%). Из них у 5 (13,2%) эктопия цилиндрического эпителия на фоне дрожжевого

кольпита, у 2 (5,3%) полип цервикального канала на фоне I степени чистоты влагалища, у 3 (7,8%) – рубцовая деформация шейки матки после родов в сочетании с бактериальным вагинозом. Всем 10 (26,3%) пациенткам проведена соответствующая терапия: санирован дрожжевой кольпит – 5 (13,2%), проведена полипэктомия – 2 (5,3%), восстановлен биоценоз влагалища у 3 женщин (7,8%). Дополнительно всем 10 пациенткам проведен тест на ВПЧ, который в 10 (100%) оказался отрицательным.

У остальных 28 (73,7%) была выявлена цервикальная интраэпителиальная неоплазия II степени (CIN II). Из них: у 10 женщин (35,7%) выявлен вирус папилломы человека на фоне влагалищных мазков I-II степени чистоты, у 18 (64,3%) ВПЧ не обнаружен, но выявлены кольпиты, по поводу которых была проведена санация влагалища.

Все 28 женщин (100%) наблюдались у онкогинеколога и проходили плановые обследования согласно клиническим протоколам ведения пациенток с патологией шейки матки. В динамике наблюдения ни у кого из них не было выявлено ухудшения состояния шейки матки и инвазивных раков. Состояние шейки матки осталось прежним, в связи, с чем объем оперативного лечения у этих пациенток был расширен до экстирпации матки.

При бимануальном обследовании пациенток матка увеличена до 11–12 недель гестации у 79 женщин (39,1%), до 9–10 недель гестации у 70 (34,6%), до 8–9 недель гестации у 53 женщин (26,3%). Матка при пальпации плотная, с четкими контурами в 177 случаях (87,7%), бугристые контуры определялись в 25 случаях (12,3%), безболезненная. Придатки не определяются. Своды влагалища свободные.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) помогло определить средние параметры матки и локализацию миоматозных узлов. Так, величинные показатели матки были следующие: длина – 103,4 [102,3; 104,8] мм, ширина – 91,0 [89,1; 92,1] мм. Средний размер миоматозного узла – 62,2 [61,1; 63,4] мм. Месторасположение миоматозных узлов в матке позволило охарактеризовать их следующим образом: наибольшее

количество выявленных случаев 110 (54,4%) – интрамуральные, затем по частоте встречаемости 61 (30,2%) – субсерозные, в 31 случае (15,4%) миоматозные узлы были субмукозными (Рисунок 3.2). Анатомическая локализация миоматозных узлов у большинства женщин была по задней стенке 138 (68,3%), по передней – у 36 женщин (17,8%), в области дна – у 28 (13,9%).

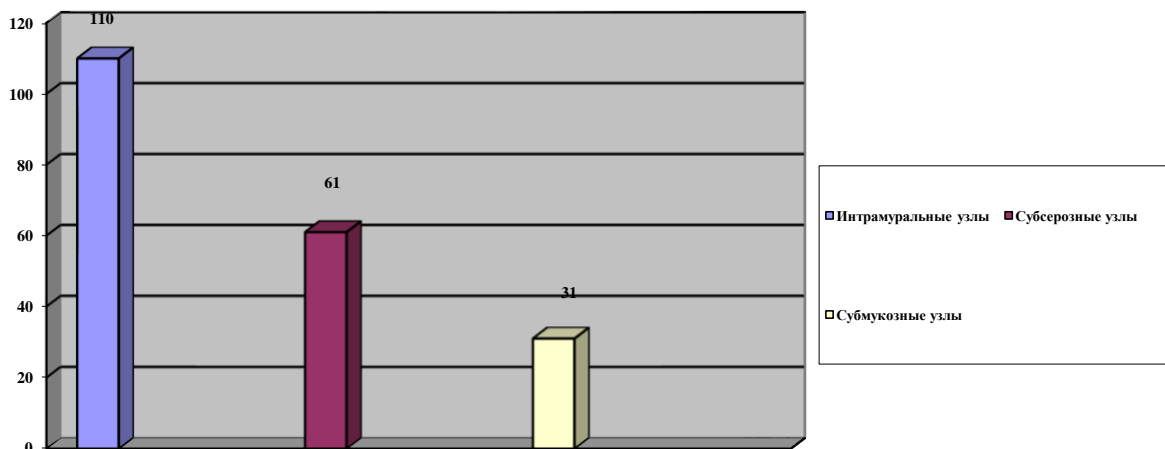


Рисунок 3.2 – Локализация миоматозных узлов

Распределение пациенток по количеству миоматозных узлов показало, что из 202 (100%) женщин наблюдался единичный миоматозный узел в 43,7% (88/202), от двух до четырех миоматозных узлов у 45% (91/202), 5 и более узлов в 11,3% случаев (23/202).

Как видно из рисунка 3.2, преобладала интрамуральная локализация узлов миомы матки.

По результатам доплерометрии у медленно растущих миом фиксировался внутриопухолевый кровоток с единичными цветовыми сигналами по периферии. Среднее значение индекса резистентности (ИР) у миом матки с медленным типом роста составило 0,60 [0,59; 0,61].

При быстрорастущей миоме кровоток регистрировался по периферии узла и в

центре, имел высокую плотность цветовых сигналов и хаотичное расположение сосудов. Оценивая особенности внутриопухолевого кровотока, средний показатель индекса резистентности по периферии узла составил 0,52 [0,51; 0,54], а в центре миомы – 0,47 [0,46; 0,49]. Среднее значение индекса резистентности у миом матки с быстрым типом роста составило 0,50 [0,49; 0,52] $p=0,02$.

Таким образом, скорость кровотока при быстрорастущих миомах матки выше по периферии узла и имеет тенденцию к снижению в центре. Снижение индекса резистентности в маточных артериях свидетельствует о повышении кровотока в сосудистом бассейне матки, что приводит к быстрому росту миоматозных узлов.

При медленно растущих миомах кровотоки точечный и менее выражен по периферии миоматозного узла, соответственно индекс резистентности значительно не изменен.

Средняя толщина эндометрия по данным УЗИ составила 12–14 мм у 70 женщин (34,7%), а 6–7 мм у 132 пациенток (65,3%).

Гиперпластические процессы эндометрия были выявлены у 70 пациенток (34,7%). Из них: у 28 женщин (40%) по данным УЗИ определена средняя толщина эндометрия 13 мм [12; 14], в связи с чем проведена диагностическая гистероскопия и гистологическое исследование пайпель-биоптата. Патология эндометрия не выявлена. В заключениях гистологического исследования преобладала фаза пролиферации эндометрия.

У 28 женщин (40%) по результатам гистологии выявлена железистая гиперплазия эндометрия. Высота эндометрия составила в среднем 14 [13; 15] мм.

У 9 (13%) выявлен железисто-фиброзный полип эндометрия в сочетании с гиперплазией, по поводу чего также проведена резектоскопия и фракционное выскабливание полости матки.

В 5 (7%) случаях при гистероскопии и результатам гистологического исследования диагностирована атипичная железистая гиперплазия эндометрия. В результате выставленной атипичной гиперплазии эндометрия был расширен объем

оперативного лечения до экстирпации матки без придатков.

При исследовании общего анализа крови отмечено, что у 72 женщин (35,7%) показатели гемоглобина были в пределах физиологической нормы; у 130 больных (64,3%) была выявлена анемия I степени. В общем анализе мочи у 5 (2,5%) пациенток была обнаружена протеинурия $0,033 \pm 0,023$ г/л. Глюкоза крови – $4,1 \pm 0,2$ ммоль/л. По результатам мазков на флору определяется степень чистоты влагалища II у 156 женщин (77,2%), а I степень у 46 (22,8%).

При определении уровня гормонов в периферической крови среднее значение составило: прогестерона – 6,9 [6,0; 7,2] нг/мл; эстрадиола – 125,6 [124,5; 126,7] пг/мл. Что соответствует физиологической норме гормонов крови в репродуктивном периоде по данным литературы.

У 107 женщин (87,7%) группы А в течении наблюдения была назначена консервативная терапия лечения миомы матки внутриматочной системой с левоноргестрелом. Однако на фоне проводимой терапии в течение года наблюдения положительной динамики от лечения не было.

Остальные 15 женщин (12,3%) данной группы отказались от консервативного лечения миомы матки. Учитывая отсутствие положительной динамики от проведенной терапии, пациентки прошли стандартное предоперационное обследование и были прооперированы.

Хирургическая операция была проведена в случае достаточно крупного размера доброкачественной опухоли (11–12 недель гестации), при геморрагическом синдроме, а также при отсутствии положительной динамики от консервативного лечения.

В 33 случаях (27%) проведена гистерэктомия, из них в 28 (84,8%) случаях объем операции был расширен до гистерэктомии по поводу патологии шейки CIN II и в 5 (15,2%) объем операции был увеличен на фоне атипичической железистой гиперплазии эндометрия.

Надвлагалищная ампутация матки без придатков была выполнена в 43 (35,3%)

случаях. Из них более трети больных – 16 (37,2%) имели показания к операции по признаку быстрорастущей миомы (в течение года свыше 4 недель гестации), у 11 (25,5%) на фоне выраженного геморрагического синдрома, в 10 случаях (23,3%) на фоне нарушения функции смежных органов и в 6 (14%) на фоне отсутствия положительной динамики от консервативного лечения.

В 46 (37,7%) случаях проведена консервативная миомэктомия.

Послеоперационный период протекал без осложнений, все пациентки были выписаны на 7 сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Средний объем кровопотери при гистерэктомии и ампутации матки составил 350 ± 100 мл. Средний объем кровопотери при консервативной миомэктомии составил 200 ± 100 мл.

По результатам гистологического исследования миоматозных узлов в группе А (оперированные женщины) было определено, что медленно растущая миома матки проявлялась в виде белесоватого волокнистого материала с ясными очертаниями и плотной текстурой.

По своей морфологии эти миомы отличались четко выделенными группами гладкомышечных клеток. Паренхиматозная часть опухоли, представленная гладкомышечными клетками, была связана с доминирующим стромальным (соединительнотканым) элементом. У медленно растущих миом преобладала синтетическая функция над пролиферирующей. Сосудистая сеть медленно растущих миом была выражена слабо. Сосуды синусоидного типа были представлены в ограниченном количестве, и признаки пролиферирующих миоцитов, окружающих данные сосуды, практически отсутствовали.

При быстрорастущих миомах отмечалась иная гистологическая характеристика: узлы имели более мягкую текстуру, а на разрезе отмечалось множество сосудов. Миоциты, обладающие ярко выраженной способностью к сокращению, способны к стремительной гиперплазии и пролиферации, однако отличаются относительно низким уровнем синтетической активности. Строма в

областях пролиферации представляла собой слегка выраженную рыхлую соединительную ткань.

Таким образом, по литературным данным Giuliani E (2020), наиболее часто миома матки диагностируется в возрасте 31–39 лет. По нашим наблюдениям основными клиническими проявлениями заболевания являются геморрагический и болевой синдромы. У женщин с диагнозом миома матки довольно часто наблюдаются гиперпластические процессы эндометрия, а также патология шейки матки CIN II. Уровень стероидных гормонов (эстрадиол, прогестерон) в периферической крови у пациенток был не изменен. По данным доплерометрии среднее значение индекса резистентности (ИР) при медленно растущей миоме матки составило 0,60 [0,59; 0,61] $p=0,03$.

Среднее значение индекса резистентности у миом матки с быстрым типом роста составило 0,50 [0,49; 0,52] $p=0,02$.

Оценивая особенности внутриопухолевого кровотока при быстром типе роста миомы матки, средний показатель индекса резистентности по периферии узла составил 0,52 [0,51; 0,54], а в центре миомы – 0,47 [0,46; 0,49].

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В соответствии с целью и поставленными задачами исследования гинекологическое обследование прошли 202 женщины с детородным потенциалом, которым был определён диагноз миома матки. Основным видом исследования было морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое). В результате по количеству наблюдаемых пациенток было изучено 202 образца тканей миомы матки различной локализации – субмукозной, интрамуральной, субсерозной.

Первый этап включал изучение группы А (оперированные женщины) (n=122) для определения уровня экспрессии стероидных рецепторов (эстроген/ прогестерон) в миоматозных узлах и эндометрии с целью выявить взаимосвязь между ними. А также определение маркера пролиферации Ki-67, маркера ингибитора апоптоза Bcl-2, и онкопротеина p53 в миоматозных узлах и их взаимосвязь с рецепторами. По результатам проведенного исследования выявить меняется ли рецепторный компонент миомы матки в зависимости от клинического типа роста миомы.

На втором этапе в группе В (консервативное лечение) (n=80), опираясь на результаты первого этапа, устанавливали уровень рецепторов эстрогена и прогестерона в пайпель-биоптате эндометрия, с целью подбора индивидуализированного медикаментозного лечения для каждой женщины, принимая во внимание рецепторы, присутствующие в эндометрии.

4.1. Оценка состояния экспрессии рецепторов стероидных гормонов в миоматозных узлах и эндометрии

В результате проведенных иммуноферментных исследований наблюдаемых

женщин (n=202) фертильного возраста с миомой матки определили экспрессию рецепторов к стероидным гормонам в миоматозных узлах и эндометрии. Результаты проведенных исследований на определение экспрессии рецепторов стероидных гормонов приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Состояние рецепторов миоматозных узлов и эндометрия у наблюдаемых женщин (n=202)

Стероидные рецепторы	Группа А (n=122)		Группа В (n=80)
	Миоматозный узел (баллы)	Пайпель эндометрия (баллы)	Пайпель эндометрия (баллы)
Эстроген (ER)	4 [3; 5]	3 [2; 3]	3 [1; 6]
Прогестерон (PR)	6 [4; 7] *	5 [4; 6] *	6 [1; 8] *

Примечание – * – достоверность между уровнями эстрогена и прогестерона – $p < 0,05$

Оценка экспрессии рецепторов стероидных гормонов осуществлялась в балльной системе по шкале оценки Allred и была от 3 до 6 баллов.

Как видно из таблицы 4.1, у женщин репродуктивного возраста с миомой матки в двух исследуемых группах преобладали прогестерон зависимые миомы.

В группе А (оперированные пациентки) средняя экспрессия рецепторов эстрогена составила в ткани миомы матки 4 балла по шкале Allred, что является повышенной степенью экспрессии. Экспрессия эстрогена в эндометрии у пациенток группы А составила 3 [2; 3] балла по шкале оценки Allred.

В группе В (консервативное лечение женщин с миомой матки) средняя экспрессия к рецепторам эстрогена в пайпель-биоптате эндометрия составила 3 [1; 6] балла.

Уровень экспрессии прогестероновых рецепторов группы А в ткани миомы матки фиксировали в 6 [4; 7] баллов, а в эндометрии – 5 [4; 6] баллов по шкале по Allred. Данные показатели являются высоким уровнем экспрессии.

В группе В рецепторы прогестерона в эндометрии также экспрессировали достаточно высоко – 6 [1; 8] баллов.

В зависимости от клинического типа роста миомы матки (быстрорастущие, медленнорастущие) в анамнезе заболеваниями также определили рецепторный статус. Полученные результаты представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Модальность рецепторов миоматозных узлов и эндометрия у наблюдаемых женщин в зависимости от типа роста миомы матки (n=202)

Тип роста миомы	ER (узел) баллы	ER (эндометрий) баллы	PR (узел) баллы	PR (эндометрий) баллы
Подгруппа I Быстрорастущая (n=120)	5 [4; 8] *	4 [3; 6] #	7 [4; 8] *	6 [5; 8] #
Подгруппа II Медленнорастущая (n=82)	2 [2; 3]	1 [1; 2]	4 [4; 5]	3 [1; 4]

Примечания

1 * – достоверное отличие ER/PR между быстро- и медленнорастущими миомами – p<0,01

2 # – достоверное отличие ER/PR между МУ и эндометрием – p<0,02

Как видно из таблицы 4.2, в зависимости от быстрого или медленного типа роста, миоматозные узлы имеют различный рецепторный статус.

У женщин с быстрым типом роста миомы матки преобладала экспрессия рецепторов эстрогена 5 [4; 8] и прогестерона 7 [4; 8] баллов в ткани миомы по шкале

Allred, $p < 0,01$. Показатели рецепторов эстрогена в 5 и прогестерона – 7 баллов являются высокой степенью экспрессии. Причем количество рецепторов прогестерона было в 1,4 раза выше рецепторов эстрогена в миоме матки.

При медленном типе роста миомы матки определялись существенные отличия в рецепторном статусе миоматозных узлов. Экспрессия рецепторов к эстрогену в этих миомах составила 2 [2; 3] балла, что является низкой степенью экспрессии, а к рецепторам прогестерона 4 [4; 5] балла по шкале Allred, $p < 0,02$.

Экспрессия прогестероновых рецепторов в 4 балла является высокой. У медленно растущих миом матки количество прогестероновых рецепторов в 2 раза превышает количество эстрогеновых рецепторов в ткани миомы. Данные результаты доказывают влияние прогестерона на пролиферацию клеток миоцитов и рост миомы матки.

Иммуногистохимический анализ эндометрия к уровню экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов показал корреляционные отношения с миоматозными узлами.

Так, при быстрорастущей миоме уровень экспрессии рецепторов эстрогена в эндометрии по шкале Allred был определен в 4 [3; 6] балла, а прогестероновые рецепторы оценены в 6 [5; 8] баллов по Allred, $p = 0,001$. Как видно из этих данных, рецепторный компонент эндометрия соответствует рецептивности ткани миомы матки в зависимости от типа роста миомы. При повышении экспрессии эстрогена и прогестерона в миоме повышается количество стероидных рецепторов и в эндометрии.

Состояние рецепторов эндометрия при медленном типе роста миомы матки отличалось от быстрорастущей. При медленном типе роста миомы матки у женщин фертильного возраста уровень эстрогеновых рецепторов составил 1 [1; 2] балла, а прогестероновых – 3 [1; 4] балла по шкале Allred в эндометрии, $p = 0,001$. То есть, соотношение уровня экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов равнялось 1:3 в сторону увеличения вторых.

Таким образом, специфика экспрессивного потенциала рецепторов женских половых гормонов в период репродуктивной фазы на фоне миомы матки состоит в повышении их экспрессии к прогестерону.

Однако, согласно результатам ИГХ, рост миоматозных узлов происходит не только за счёт доминирования экспрессии прогестерона, но также при участии эстрогеновых рецепторов. Можно предположить, что в большей степени на развитие и рост миомы матки влияет не отдельно эстроген или прогестерон, а их комплексное взаимодействие друг с другом.

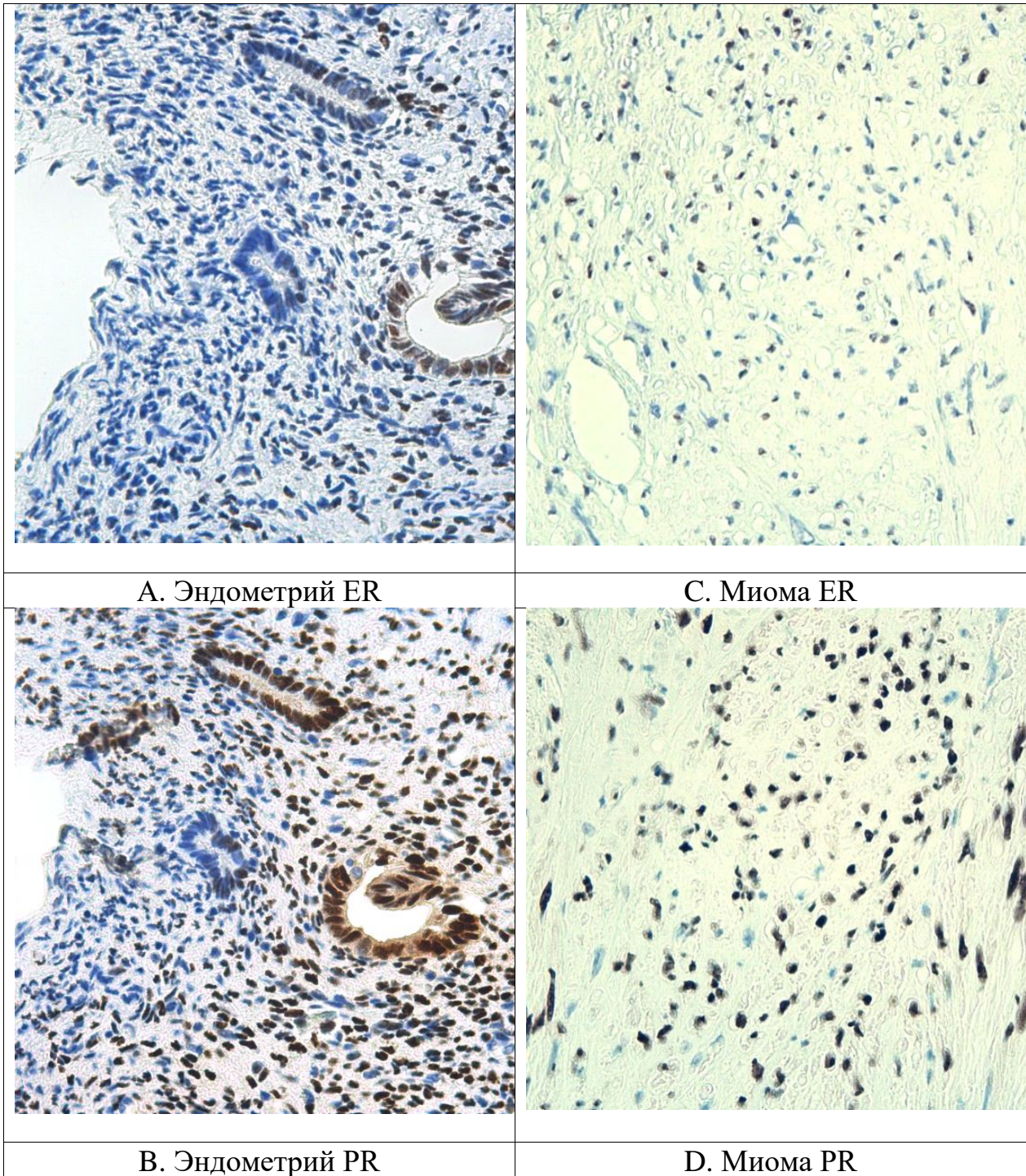
Рецепторный компонент миом в зависимости от типа клинического роста миомы различен. У быстрорастущих миом преобладают и эстрогеновые, и прогестероновые рецепторы, в отличие от медленно растущих, где повышены только прогестероновые рецепторы.

Сопоставление динамики роста и размеров миомы, а также уровня экспрессии рецепторов клеток эндометрия к половым стероидным гормонам с помощью статистического анализа по методу Спирмена выявило следующую закономерность: экспрессия эстрогенов и прогестерона в миоме матки имеет положительную линейную корреляционную зависимость от степени экспрессии в строме эндометрия ($r = 0,6$) $p = 0,02$.

Таким образом, экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона имеет прямую линейную связь в миометрии и строме эндометрия в одной и той же матке.

На рисунке 4.1 визуализирована экспрессия в разных участках матки.

Анализ проведенных исследований позволил сделать вывод о том, что определение рецептивности стероидных гормонов эндометрия может служить диагностическим критерием для оценки рецептивного компонента миомы матки.



А. Участок эндометрия. Реакция на ER средней интенсивности;

В. Участок эндометрия. Реакция высокой интенсивности на PR;

С. Участок интрамуральной миомы. Реакция слабой интенсивности на ER;

Д. Участок интрамуральной миомы. Реакция средней интенсивности на PR

Рисунок 4.1 – Фрагменты матки женщины. Парафиновые срезы. Ув. 400х.

Иммуногистохимическая реакция с антителом к ER и PR рецепторам

4.2. Оценка экспрессии стероидных рецепторов и индекса резистентности питающего сосуда в миоматозных узлах

В последние годы значительное внимание уделяется ультразвуковой доплерометрии для более точного определения характера функциональных расстройств разных органов и систем. Этот метод позволяет регистрировать и детально изучить показатели скорости кровотока в различных участках сосудистой системы.

Многочисленные исследования показывают, что применение цветового доплеровского картирования (ЦДК) и трехмерной энергетической доплерографии в маточных сосудах позволяет обнаруживать сосуды микроциркуляции.

Эти методы позволяют наглядно отличать нормальный и патологический кровотоки, а также анализировать расположение, архитектурные особенности и параметры кровоснабжения в новообразованных сосудах (И. С. Сидорова, 2006).

С помощью доплера мы оценили показатели кровотока в питающих сосудах миомы матки и сравнили их с рецептивностью миомы. Полученные результаты представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Значение ИР питающего сосуда в зависимости от рецептивности миомы матки

Тип роста миомы матки	Экспрессия рецепторов		ИР питающего сосуда
	ER (узел) баллы	PR (узел) баллы	
Подгруппа I Быстрорастущая (n=120)	5 [4; 8] *	7 [4; 8] *	0,50 [0,49; 0,52] *
Подгруппа II Медленнорастущая (n=82)	2 [2; 3]	4 [4; 5]	0,60 [0,59; 0,61]

Примечание – * – достоверное отличие ИР питающего сосуда между быстро- и медленнорастущими миомами – $p < 0,02$

Как видно из таблицы 4.3, есть отличия и в системе кровоснабжения питающих сосудов миомы матки в зависимости от типа и рецепторного компонента миомы.

В ходе проведения доплерометрии при сравнении индекса резистентности питающего сосуда у быстрорастущих и медленно растущих миом матки отмечалась отрицательная зависимость. У быстрорастущих миом на фоне повышенного уровня экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона (5:7) баллов по шкале Allred этот индекс был снижен – 0,50 [0,49; 0,52], а у медленно растущих миом на фоне повышенного уровня экспрессии рецепторов прогестерона по отношению к эстрогену в 2 раза (2:4) балла по шкале Allred индекс резистентности питающего сосуда наоборот был повышен – 0,60 [0,59;0,61].

Разница индекса резистентности питающего сосуда между быстро- и медленно растущей миомы матки составила – 0,10.

Во всех исследованных нами случаях фиксировался периферический тип кровоснабжения миомы.

4.3. Оценка экспрессии маркера ингибитора апоптоза Bcl-2 в миоматозных узлах

У здоровых женщин уровень экспрессии продуктов внутриклеточного белкового фактора – регулятора апоптоза Bcl-2 в клетках миометрия остаётся неизменным на протяжении всего менструального цикла. В свою очередь, возможно влияние на процессы апоптоза половых гормонов, которое происходит посредством изменения уровня экспрессии замедляющего апоптоз Bcl-2. Увеличение экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 свидетельствует о снижении апоптотической активности в тканях.

С помощью иммуногистохимического исследования, мы определили уровень ингибитора апоптоза в тканях миомы матки у женщин репродуктивного возраста в

зависимости от клинического течения. Оценка экспрессии данного маркера осуществлялась по шкале Allred в балльной системе. Данные результаты отображены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Экспрессия ингибитора апоптоза Bcl-2 в зависимости от клинического типа роста миомы матки (n=122)

Тип роста миомы	Bcl-2 (миоматозный узел) баллы
Подгруппа I Быстрорастущая (n= 90)	4 [3; 6] *
Подгруппа II Медленнорастущая (n= 32)	2 [1; 3]

Примечание – * – достоверное отличие Bcl-2 между быстро- и медленнорастущими миомами – $p < 0,01$.

Как видно из таблицы 4.4, маркер ингибитора апоптоза Bcl-2 был повышен у быстрорастущих миом матки 4 [3; 6] балла по шкале Allred, $p=0,00002$. Повышение маркера Bcl-2 указывает на нарушение процесса апоптоза в тканях миомы, что, в свою очередь, приводит к нарушению клеточного цикла, запуску процесса пролиферации миоцитов и более быстрому росту миоматозного узла.

По результатам иммуногистохимии в медленнорастущих миомах ингибитор апоптоза Bcl-2 имел слабую степень экспрессии и по шкале Allred оценивался в 2 [1; 3] балла, $p=0,002$.

4.4. Оценка экспрессии маркера ингибитора апоптоза Bcl-2 и стероидных гормонов в миоматозных узлах

Учитывая разные клинические типы роста миомы матки, мы сравнили полученные показатели Bcl-2 и стероидных гормонов в тканях миомы матки. Сравнительный анализ экспрессии данных маркеров представлен в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Состояние рецепторов миоматозных узлов и Bcl-2 у наблюдаемых женщин в зависимости от типа роста миомы матки (n=122)

Тип роста миомы	ER (миоматозный узел) баллы	PR (миоматозный узел) баллы	Bcl-2 (миоматозный узел) баллы
Подгруппа I Быстрорастущая (n= 90)	5 [4; 8] *	7 [4; 8] *	4 [3; 6] *
Подгруппа II Медленнорастущая (n= 32)	2 [2; 3]	4 [4; 5]	2 [1; 3]

Примечание – * – достоверное отличие Bcl-2 в зависимости от рецепторов миомы – $p=0,05$

На основании полученных результатов мы определили положительную линейную зависимость средней силы ($r=0,62$, $p=0,05$) между ингибитором Bcl-2 и рецепторами к PR в миоматозных узлах. Как видно из таблицы 4.5, при повышении уровня экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (5:7 баллов) у быстрорастущих миом повышается и уровень экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2.

Данные результаты показывают определяющую роль уровня стероидных гормонов в увеличении размеров миомы. Так, создаётся своеобразная цепочка причинно-следственных процессов: в клетках миомы матки и эстроген, и

прогестерон обуславливают существенное повышение экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2, вследствие чего апоптотическая активность клеток снижается, а результатом этого снижения становится более активный рост миоматозных узлов и более выраженная клиническая симптоматика заболевания.

4.5. Оценка экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в миоматозных узлах

Маркер пролиферации Ki-67 является диагностическим критерием роста новообразования. При Ki-67 менее 15% опухоль считается менее агрессивной, а при показателях Ki-67 30% и выше – опухоль расценивается как высоко агрессивная (Matsuo H., Maruo T.).

С учетом того, что уровень активности маркера клеточной пролиферации варьируется в зависимости от менструального цикла, его показатели значительно возрастают в секреторной фазе (Рощина М. О., Башмакова Н. В).

В целом по нашим результатам, индекс пролиферативной активности в тканях миомы низкий. Диапазон его показателей от 0 до 15%. Результаты полученных данных представлены в таблице 4.6.

Как видно из таблицы 4.6, вектор интенсивности процессов клеточного обновления в миоматозных узлах в целом минимальный и составил 1,5%, что подтверждает доброкачественный рост миомы. Показатели пролиферативной активности клеток в миоме матки достоверно не отличались в зависимости от клинического типа роста узлов.

Состояние рецепторов и маркера пролиферации Ki-67 и Bcl-2 в зависимости от типа роста миомы матки отражены в таблице 4.7.

Как видно из таблицы 4.7, индекс пролиферативной активности клеток у быстрорастущих миом составил 1,5% [1,4; 1,6], а у медленно растущих – 1,4% [1,1; 1,5], $p=0,9$.

Таблица 4.6 – Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в зависимости от клинического типа роста миомы матки

Тип роста миомы	Ki-67 (миоматозный узел) %
Подгруппа I Быстрорастущая (n= 90)	1,5 [1,4; 1,6]
Подгруппа II Медленнорастущая (n= 32)	1,4 [1,1; 1,5]

Таблица 4.7 – Состояние рецепторов миоматозных узлов и Ki-67 и Vcl-2 у наблюдаемых женщин в зависимости от типа роста миомы матки (n=122)

Тип роста миомы	ER (миоматозный узел) баллы	PR (миоматозный узел) баллы	Vcl-2 (миоматозный узел) баллы	Ki-67 (миоматозный узел) %
Подгруппа I Быстрорастущая (n= 90)	5 [4; 8] *	7 [4; 8] *	4 [3; 6] *	1,5 [1,4; 1,6]
Подгруппа II Медленнорастущая (n= 32)	2 [2; 3]	4 [4; 5]	2 [1; 3]	1,4 [1,1; 1,5]

Примечание – * – достоверность значений рецепторов и Vcl-2 в двух подгруппах – $p < 0,05$

Экспрессия стероидных гормонов влияет на процесс запрограммированной

гибели клетки и не оказывает значение на их пролиферацию. Таким образом, изменение уровня Ki-67 не зависит от типа роста миомы матки.

4.6. Оценка экспрессии онкопротеина p53 и стероидных рецепторов в миоматозных узлах

Все миомы матки являются p53 негативными, чем и отличаются от злокачественных гладкомышечных опухолей. В зависимости от типа роста миоматозных узлов определили уровень экспрессии маркера p53. Результаты маркера оценивались в %.

Полученные результаты экспрессии протеина p53 в тканях миомы матки у исследуемых женщин представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Экспрессия онкопротеина p53 в зависимости от клинического типа роста миомы матки

Тип роста миомы	p53 (миоматозный узел) %
Подгруппа I Быстрорастущая (n= 90)	0,8 [0,3; 0,9]
Подгруппа II Медленнорастущая (n= 32)	1,0 [0,9; 1,1]

Как видно из таблицы 4.8, экспрессия маркера p53 в группе А была слабой в двух сравниваемых подгруппах роста миомы матки (медленно- и быстрорастущая).

У быстрорастущих миом данный показатель составил 0,8 [0,3; 0,9], а у медленнорастущих – 1,0 [0,9; 1,1], p= 0,6.

Таким образом, на основании полученных нами результатов нет достоверных отличий в экспрессии данного маркера в миоме матки у женщин репродуктивного возраста.

Состояние рецепторов миоматозных узлов и онкопротеина p53 в зависимости от типа роста миомы матки представлено в таблице 4.9.

Как видно из таблицы 4.9, нет достоверной связи в экспрессии p53 в миоматозных узлах быстро- и медленно растущей миомы, $p = 0,6$ в группе А. Соответственно, по нашим результатам, можно сделать вывод, что изменение уровня онкопротеина в тканях миомы матки не зависит от уровня стероидных гормонов.

Таблица 4.9 – Состояние рецепторов миоматозных узлов и p53 у наблюдаемых женщин в зависимости от типа роста миомы матки (n=122)

Тип роста миомы	ER (миоматозный узел) баллы	PR (миоматозный узел) баллы	P53 (миоматозный узел) %
Подгруппа I Быстрорастущая (n= 90)	5 [4; 8] *	7 [4; 8] *	0,8 [0,3; 0,9]
Подгруппа II Медленнорастущая (n= 32)	2 [2; 3]	4 [4; 5]	1,0 [0,9; 1,1]

Примечание – * – достоверность значений ER и PR в двух подгруппах – $p < 0,05$

Таким образом, данный маркер не может быть использован, как диагностический критерий дифференцировки для определения типа роста миомы матки.

На основании собственных методов исследования установлено, что миома матки у женщин репродуктивного возраста может иметь морфогенез, как быстро, так и медленно растущей миомы, обладать различной рецепторной зависимостью. Все

случаи исследованных миом являются прогестерон зависимыми опухолями с очень высоким показателем экспрессии рецепторов к данному гормону.

Основываясь на полученных в результате исследований данных, можно утверждать, что при клинически быстром типе роста миоматозных узлов повышается экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона – (5:7) баллов по шкале Allred. При медленном типе роста миомы матки уровень рецепторов эстрогена значительно ниже, по сравнению с прогестероновым и рецепторами. Тем самым рост миомы матки напрямую зависит от рецепторного компонента миомы.

При быстрорастущем типе роста миомы матки увеличивается и экспрессия ингибитора апоптоза Bcl-2, что подтверждает влияние стероидных гормонов на процесс снижения апоптоза и тем самым роста миоматозного узла. Однако по полученным нами результатам не определилась связь между маркером апоптоза Bcl-2 и p53 и Ki-67, тем самым использовать данные маркеры для диагностики роста миомы матки нецелесообразно.

Нами установлено, что имеется прямая линейная связь между уровнем экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона между эндометрием и миоматозными узлами. Таким образом, рецепторный статус эндометрия можно расценивать, как диагностический критерий рецепторности миомы матки.

ГЛАВА 5

**КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ**

На основании полученных нами результатов о том, что существует прямая линейная связь между рецепторами эндометрия и миоматозными узлами, мы разработали подход к лечению миомы матки в зависимости от рецепторного статуса эндометрия у женщин с миомой матки фертильного возраста.

Во II этап исследования было отобрано 80 женщин с детородным потенциалом (группа В). Основным диагнозом у всех пациенток поставлена миома матки разных видов, кроме субмукозной. Участниц исследования распределили поровну на две подгруппы (в каждой подгруппе $n=40$). Критерием распределения послужила клиническая картина заболевания. В подгруппе I наблюдали быстрорастущий тип миомы (более 4 недель гестации за год), в подгруппе II медленно растущий тип (за 5–7 лет).

Средний возраст пациенток в I подгруппе составил $36\pm 3,0$ года. В анамнезе заболевания из жалоб преобладали тянущие боли внизу живота и гиперменорея у 30 женщин (75%), 10 пациенток отмечали метроррагию (25%). Нарушения функций смежных органов не отмечалось ни у одной из женщин.

Из анамнеза жизни в подгруппе I преобладали острые респираторные вирусные инфекции дыхательных путей у 28 женщин (70%) из 40. Ветряной оспой переболели 34 пациентки (85%). Аллергоанамнез у всех пациенток данной подгруппы «спокоен».

Постгеморрагическая анемия I степени в подгруппе I диагностирована была у 16 пациенток (40%). Средний уровень Hb в общем анализе крови составил 112 г/л.

Из сопутствующей экстрагенитальной патологии преобладала фиброзно-

кистозная мастопатия молочных желез у 14 женщин (35%), гастрит в анамнезе у 2 пациенток (5%), хронический пиелонефрит у 1 (2,5%). Оперативные вмешательства и гемотрансфузии пациентки данной подгруппы отрицают.

Из гинекологического анамнеза: менархе наступили согласно возрасту у всех пациенток. Средний возрастной показатель наступления менархе составил $11,5 \pm 0,5$ лет. Цикл установился сразу. На момент обследования нарушения менструальной функции в виде аномальных маточных кровотечений отмечали 4 пациентки (10%) этой подгруппы.

Средний возраст начала половой жизни составил $16,0 \pm 2,0$ лет. Барьерными методами контрацепции пользовались 26 женщин (65%), а прерванный половой акт у 6 пациенток (15%), остальные 8 (20%) не предохранялись.

Из гинекологического анамнеза у женщин на первое место выходили хронические воспалительные заболевания репродуктивной системы у 24 (60%) пациенток, из них сальпингоофориты у 10 (41,6%), которые были пролечены консервативно с эффектом. Кольпиты диагностированы у 15 (62,5%), проведена терапия согласно выявленному возбудителю, с улучшением микрофлоры влагалища.

Наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу у всех женщин.

Осмотр шейки матки в зеркалах позволил определить у 18 женщин (45%) патологические изменения в виде эктопии цилиндрического эпителия на фоне дрожжевого кольпита у 13 человек (72,3%) и дискератоза у 5 человек (27,7%).

Бимануальное исследование дало следующие результаты: 30 человек (75%) имели размер матки 8–9 недель, 10 человек (25%) до 10 недель. У всех пациенток данной подгруппы матка при пальпации была плотная, болевой синдром не проявлялся, придатки не определялись.

На 5–7 день менструального цикла пациенткам I подгруппы проведено УЗИ, в ходе которого были определены средние параметры матки – длина $89,1 \pm 1,2$ мм, ширина $76,0 \pm 1,5$ мм, а также показатели миоматозных узлов. По местоположению

миоматозные узлы были интрамуральные – 28 человек (70%) и субсерозные – 12 человек (30 %); средний диаметр узлов – 50,7 [49,6; 51,8] мм.

Допплерометрическое исследование показало среднее значение индекса резистентности питающего сосуда (ИР) – 0,50 [0,49; 0,52]. Кровоток регистрировался по периферии миоматозных узлов.

При иммуногистохимическом определении экспрессии к рецепторам эстрогена и прогестерона в эндометрии преобладали и эстрогеновые и прогестероновые рецепторы (4:6) баллов по шкале Allred (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Состояние рецепторов эндометрия у наблюдаемых женщин с быстрорастущей миомой матки (n=40)

Тип роста миомы	ER (эндометрий) баллы	PR (эндометрий) баллы
Подгруппа I Быстрорастущая (n=40)	4 [3; 6]	6 [5; 8] *

Примечание – * – достоверность рецептивности в зависимости от типа роста миомы – $p < 0,05$

Как видно из таблицы 5.1, у быстрорастущих миоматозных узлов диагностируется повышение количества рецепторов эстрогена и прогестерона, причем уровень прогестерона выше, по сравнению с уровнем экспрессии эстрогенов в 1,5 раза [4: 6] баллов по шкале Allred.

Таким образом, можно сделать вывод, что на клинический тип роста миоматозных узлов влияет уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, что согласуется с данными литературы.

Учитывая высокую экспрессию эстрогена и прогестерона, пациенткам в I группе были назначены следующие препараты: ингибитор ароматазы (ИА) Летрозол

в дозировке 2,5 мг (1 таблетка в сутки) и биологически активная добавка (БАД) Индол-3-карбинол + Эпигаллокатехин-3-галлат 300 мг 2 раза в день, в течение 6 месяцев.

Согласно специальной современной литературе, высокая эффективность ингибиторов ароматазы обусловлена их антиэстрогенным действием, в первую очередь, относительно уменьшения объёма миомы матки. По своей эффективности ингибиторы ароматазы не уступают аналогам ГнРГ, хотя при этом и сохраняется устойчивый уровень циркулирующего эстрогена, однако их применение приводит к гораздо меньшим побочным реакциям.

Негормональное средство Индол-3-карбинол + Эпигаллокатехин-3-галлат применяется в качестве биологически активной добавки. Тем не менее, оно обладает свойством снижать в тканях-мишенях общее число эстрогеновых рецепторов, вследствие чего сдерживается рост эстроген-зависимых опухолей; кроме того, данный препарат оказывает влияние на инсулиноподобные (IGF) и сосудисто-эндотелиальный факторы роста (VEGF). Всё это приводит к запуску процесса апоптоза в клетках миоматозных узлов и снижению интенсивности их роста.

Во II подгруппе средний возраст пациенток составил – $33 \pm 3,0$ лет.

В анамнезе заболевания преобладали жалобы на тянущие боли внизу живота у 31 женщины (77,5%), а 9 пациенток отмечали бессимптомное течение заболевания (22,5%).

Из анамнеза жизни в подгруппе II острые респираторные вирусные инфекции диагностированы у 22 женщин (55%). Ветряной оспой переболели 25 пациенток (62,5%), корью – 3 (7,5%). Аллергоанамнез у всех пациенток данной подгруппы также «спокоен».

Из сопутствующей экстрагенитальной патологии фиброзно-кистозная мастопатия молочных желез у 9 женщин (22,5%), гастрит в анамнезе у 1 пациентки (2,5%). Оперативные вмешательства и гемотрансфузии пациентки данной подгруппы отрицают.

Из гинекологического анамнеза: менархе наступили согласно возрасту у всех пациенток. Средний возрастной показатель наступления менархе составил $12,5 \pm 0,5$ лет. Цикл установился сразу. На момент обследования нарушения менструальной функции пациентки не отмечали.

Средний возраст начала половой жизни составил $16,5 \pm 1,5$ лет. Барьерными методами контрацепции пользовались 16 женщин (40%), а прерванный половой акт практиковали 10 человек (4%), остальные 14 (35%) не предохранялись.

Из гинекологического анамнеза: преобладание хронических воспалительных заболеваний репродуктивной системы у 26 (65%) человек, в том числе сальпингоофориты у 9 (36%), которые были пролечены консервативно с эффектом. Кольпиты диагностированы у 17 (68%), проведена терапия согласно выявленному возбудителю, с улучшением микробиоценоза влагалища.

Наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу у всех пациенток данной подгруппы.

Осмотр шейки матки в зеркалах позволил определить у 5 женщин (12,5%) патологические изменения в виде эктопии цилиндрического эпителия у 4 человек (89%) и дискератоза у 1 пациентки (20%).

Бимануальное исследование дало следующие результаты: 17 человек (42,5%) имели размер матки до 8 недель, 23 человека (57,5%) до 10 недель гестации. У всех пациенток данной подгруппы матка при пальпации была плотная, с чёткими контурами, болевой синдром не проявлялся, придатки с обеих сторон не определялись.

На 5–7 день менструального цикла пациенткам II подгруппы проведено УЗИ, в ходе которого были определены средние параметры матки – длина $98,3 \pm 4,2$ мм, ширина $80 \pm 2,9$ мм, а также показатели миоматозных узлов. По местоположению миоматозные узлы были интрамуральные – 30 человек (75 %) и субсерозные – 10 человек (25%); средний диаметр узлов – $49,8 [49,5; 50,8]$ мм.

Доплерометрическое исследование показало среднее значение индекса

резистентности питающего сосуда (ИР) – 0,60 [0,59; 0,61]. Периферический тип кровоснабжения миоматозных узлов был зафиксирован в двух подгруппах.

Результаты иммуногистохимии эндометрия во II подгруппе пациенток показали, что у женщин с медленным типом преобладала экспрессия рецепторов прогестерона в отличие от рецепторов эстрогена (3:1) (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Состояние рецепторов эндометрия у наблюдаемых женщин с медленно растущей миомой матки (n=40)

Тип роста миомы	ER (эндометрий) баллы	PR (эндометрий) баллы
Подгруппа II Медленнорастущая (n=40)	1 [1; 2]	3 [1; 4] *

Примечание – * – достоверность рецептивности в зависимости от типа роста миомы – $p < 0,05$

Женщинам II подгруппы был назначен Мифепристон в дозировке 50 мг (1 таблетка в сутки) и Индол-3-карбинол + Эпигаллокатехин-3-галлат 300 мг 2 раза в день, в течение 6 месяцев.

Основным механизмом действия Мифепристона, как антигестагена, является блокирование связывания рецепторов прогестерона с активным прогестероном, что будет способствовать остановке роста миомы матки.

Комплекс препаратов Индол-3-карбинол + Эпигаллокатехин-3-галлат также будет эффективен у женщин II подгруппы за счёт индифференцирования процессов апоптоза в клетках миоматозных узлов, воздействия на факторы роста (инсулиноподобные факторы роста (IGF) и сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF)).

В результате проведенного лечения по истечении 6 месяцев всем пациенткам

было проведено влагалищное исследование, УЗИ и доплерометрия. Результаты представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Данные ультразвукового исследования в группах до и после лечения (Me)

Группа	Размер узлов до лечения (мм)	Размер узлов после лечения (мм)	ИР питающего сосуда до лечения	ИР питающего сосуда после лечения	Тип кровоснабжения
Подгруппа I	50,7 [49,6; 51,8]	41,7 [41,5; 41,9] *	0,50 [0,49; 0,52]	0,60 [0,59; 0,63] *	Периферический тип
Подгруппа II	49,8 [49,5; 50,8]	42,8 [42,1; 43,1] *	0,60 [0,59; 0,61]	0,60 [0,59; 0,61] *	Периферический тип

Примечание – * – различие статистически значимо по сравнению с соответствующими показателями до лечения

Как видно из таблицы 5.3, по результатам лечения отмечалось уменьшение клинической симптоматики и размеров миоматозных узлов в двух подгруппах исследуемых пациенток.

Из клинической картины гиперменорея в подгруппе I стала менее выраженной у 23 женщин (57,5%), еще 10 женщин (25%) отмечали уменьшение болей внизу живота. У 7 пациенток не отмечалось изменения клинической симптоматики (17,5%). Общее состояние у женщин этой подгруппы было удовлетворительное, побочных эффектов от лечения не отмечалось.

При влагалищном исследовании размеры матки составили 8–9 недель гестации. Матка при пальпации плотная, безболезненная, придатки не увеличены с

двух сторон.

Размеры узлов в этой подгруппе по данным УЗИ уменьшились на 13,4% (9 мм) у 33 женщин (82,5%), у 7 пациенток (17,5%) не отмечалось изменений. Средний размер миомы после терапии равнялся 41,7 [41,5; 41,9] мм.

Индекс резистентности питающего сосуда увеличился до показателя 0,60 [0,59; 0,63]. Тип кровоснабжения не изменился, продолжал быть периферическим.

Как и в I подгруппе, во II подгруппе у участниц исследования наблюдалась положительная динамика, где терапия проводилась Мифепристоном 50 мг (1 раз в сутки) в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом 300 мг (2 раза в день).

Миоматозные узлы уменьшились в своем размере у 29 женщин (72,5%) на 7 мм (11,4%), в 11 (27,5%) случаях не отмечалось изменения размеров узла. Клинические жалобы в виде снижения тянущих болей внизу живота диагностированы у 14 женщин из 31 (45,1%).

При бимануальном исследовании размеры матки составили до 9 недель гестации, матка плотная, безболезненная, придатки не определяются у всех женщин. Средний размер миомы по УЗИ после терапии равнялся 42,8 [42,1; 43,1] мм.

Индекс резистентности питающего сосуда составил 0,60 [0,59; 0,61]. В данной подгруппе тип кровоснабжения не изменился.

Таким образом, в результате проведенного лечения отмечается положительный эффект воздействия Летрозола в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом и комплекса Мифепристон с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом в терапии миомы матки.

В двух исследуемых подгруппах диагностировано уменьшение размеров миоматозных узлов в среднем на 12,4% от первоначального размера миомы. Уменьшение геморрагического и болевого синдрома отметили 47 пациенток (58, 7%) из 80.

Тип кровоснабжения в подгруппе I с быстрорастущим типом роста миомы

приблизился к показателям ИР – 0,60 [0,59; 0,63] при проведении доплерометрии. Учитывая антиэстрогенный эффект Летрозола, снижение эстрогенов в ткани миомы матки приводит к снижению вазодилатации питающих сосудов миомы, что, по нашему мнению, говорит о положительном терапевтическом эффекте.

В подгруппе II с медленным типом роста на фоне проводимой терапии Мифепристоном с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом индекс резистентности питающего сосуда составил 0,60 [0,59; 0,61].

В рамках контроля лечения, спустя 6 месяцев, была проведена пайпель-биопсия эндометрия на 9–10 день цикла, с последующим определением рецептивности к стероидным гормонам.

Иммунофенотипический профиль эндометрия (исследованы пайпель-биоптаты) в результате лечения не претерпели существенных изменений. Данные результаты представлены на рисунках 5.1 и 5.2.

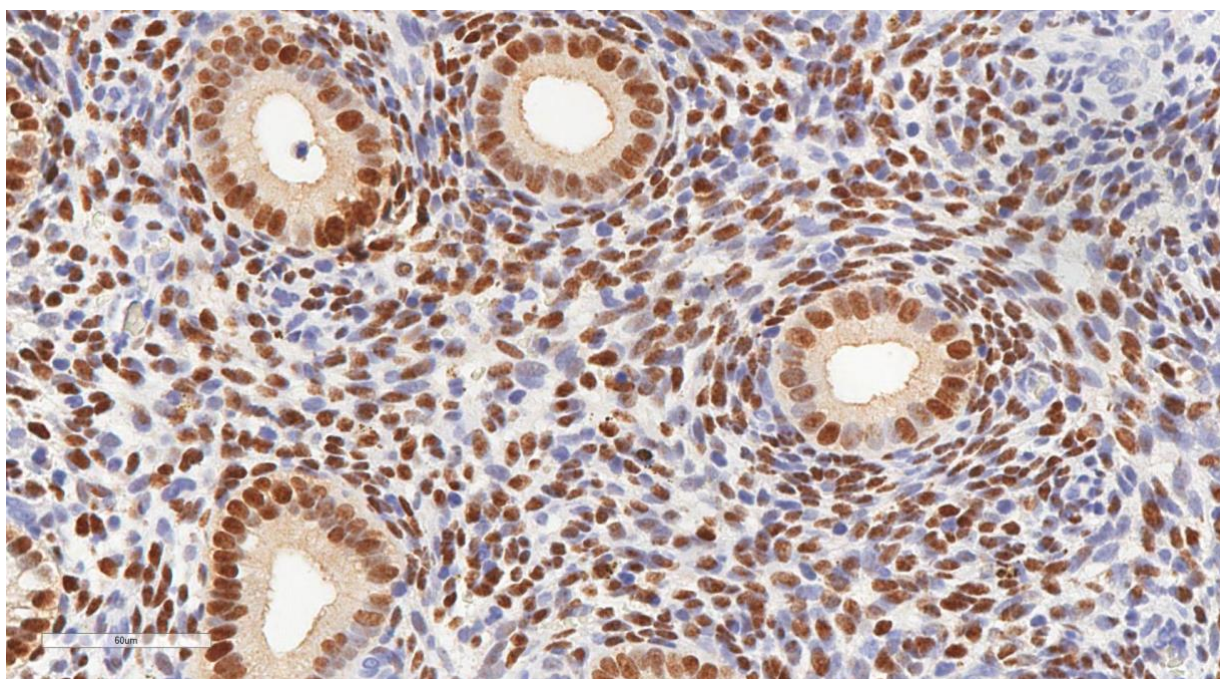


Рисунок 5.1 – Фрагмент эндометрия матки группа I. Парафиновые срезы. Ув. 400х. Иммуногистохимическая реакция с антителом к ER рецепторам. Реакция на ER средней интенсивности в эпителии и строме

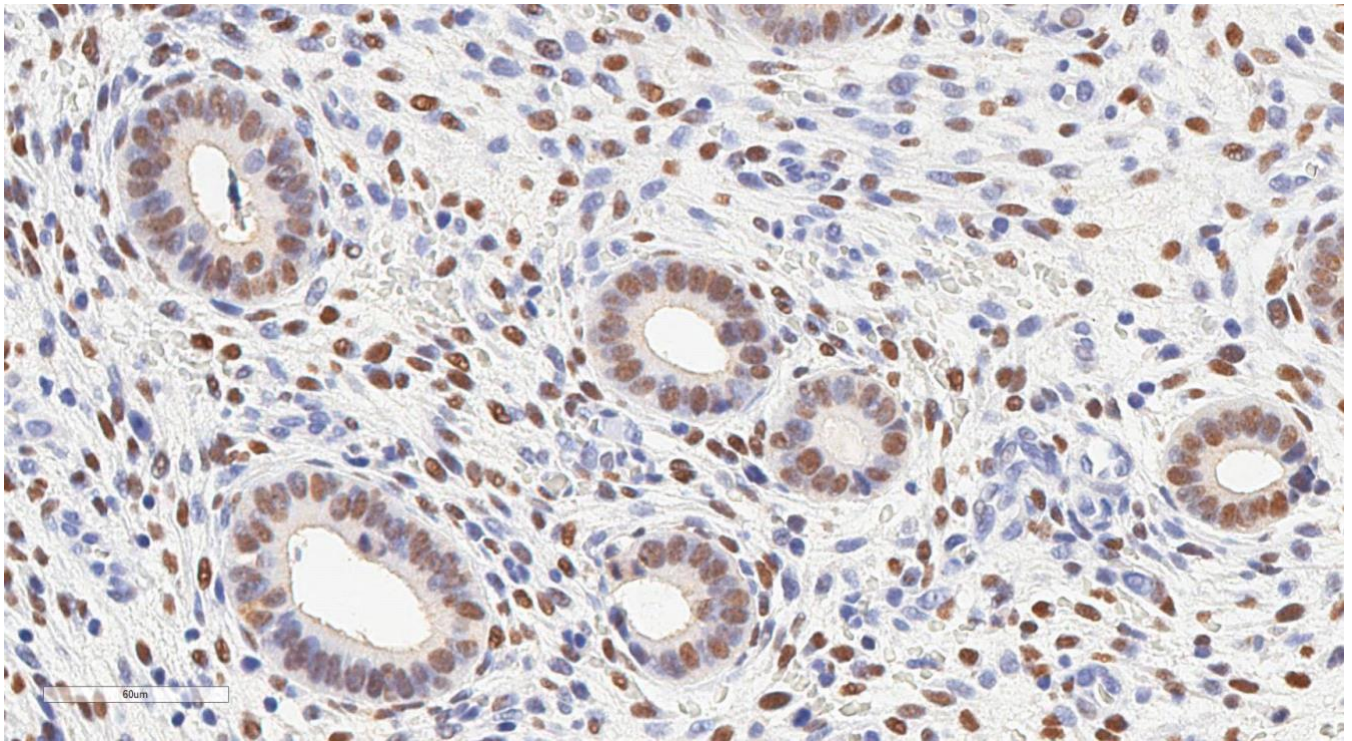


Рисунок 5.2 – Фрагмент эндометрия матки группа I. Парафиновые срезы. Ув. 400х.
Иммуногистохимическая реакция с антителом к ER рецепторам. Реакция на ER
средней интенсивности в эпителии и слабой – в строме

После проведенной терапии не отмечается изменения уровня рецепторов к эстрогену и прогестерону в эндометрии в двух исследуемых подгруппах.

Не отмечается прироста экспрессии эстрогеновых рецепторов в подгруппе I после приема препарата в сравнении до лечения из группы ингибиторов ароматазы (4 балла). В подгруппе I отмечается высокий уровень экспрессии рецепторов к прогестерону, как и до лечения (6 баллов).

Во II подгруппе по результатам терапии также не наблюдалось сдвигов в уровне экспрессии эстроген/ прогестерона. Так, согласно шкале Allred, уровень экспрессии прогестерона составил 3 балла.

Исследование выявило положительную линейную корреляционную зависимость между уровнем экспрессии эстрогенов и прогестерона в миоме матки и уровнем экспрессии рецепторов клеток эндометрия к половым стероидным

гормонам. Эндометрий позволяет выявить периферическую финальную гормональную точку сбоя регуляторной оси «гипоталамус-гипофиз-яичники».

Хотя после терапии ингибитором ароматазы и Мифепристоном в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом женщины не подвергались оперативному лечению, и миоматозные узлы не были изучены методом ИГХ, можно предположить, что в узлах высокий уровень экспрессии к прогестерону и эстрогену сохранится. Об этом свидетельствует положительный терапевтический эффект.

ГЛАВА 6**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Миома матки – доброкачественное новообразование женской репродуктивной системы, которое может возникнуть в репродуктивном возрасте и оказывать негативное влияние на фертильную функцию женщины.

При том, что существует множество теорий развития лейомиомы, в каждой из которых рассматривают влияние различных процессов на формирование и рост миомы матки, этиология и патогенез данного заболевания не имеет четко сформированного мнения.

В зависимости от клинической картины течения заболевания лечение миомы может включать прием гормональных препаратов, противовоспалительных средств для купирования болевого симптома. В большинстве случаев консервативная терапия не дает положительного эффекта в связи с тем, что препараты назначаются «вслепую», не определяя рецепторного статуса миомы и соответственно подбирая неэффективную группу препаратов. Учитывая отсутствие эффекта от лечения, пациентки подвергаются оперативному лечению, что крайне негативно влияет на дальнейшее качество жизни и фертильную функцию. Таким образом, поиск новых методов лечения и алгоритма ведения пациенток с миомой матки репродуктивного возраста остается весьма актуальным на данный момент.

Цель исследования – разработать дифференцированный подход к диагностике рецепторного состава миомы матки и повысить эффективность лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить клинико-лабораторную характеристику пациенток репродуктивного возраста с миомой матки.

2. Определить экспрессию рецепторов к женским половым стероидам (эстрогенам и прогестерону) и белкам-регуляторам клеточного цикла (факторы пролиферации Ki-67, апоптоза Bcl-2 и онкомаркер p53) в клетках ткани миоматозных узлов и эндометрии.

3. Определить взаимосвязь между изученными иммуноморфологическими показателями клеток тканей миомы матки и эндометрия.

4. На основе полученных данных разработать патогенетическую терапию миомы матки у женщин фертильного возраста.

5. Оценить эффективность проводимого лечения.

У 202 пациенток репродуктивного возраста, находящихся под наблюдением, был определён диагноз миома матки различных видов. Исследование проходило в два этапа. На 1 этапе выделено 122 пациентки (группа А) – женщины, которым в соответствии с диагнозом проведено оперативное вмешательство (консервативная миомэктомия, гистерэктомия).

На 2 этапе исследования была сформирована группа из 80 женщин с диагнозом миома матки (группа В), которым было проведено консервативное лечение в зависимости от рецепторного статуса стероидных гормонов. Клинические исследования проводились в период с 2018 по 2023 года на базе Центра женского здоровья «ООО Компания Этель» г. Симферополя.

Клинико-лабораторное обследование пациенток проводилось согласно стандартам протоколов обследования.

Для определения рецепторов клеток к стероидным половым гормонам, маркерам клеточной пролиферации Ki-67, а также апоптоза Bcl-2, онкопротена p53 использовали метод ИГХ в парафиновых срезах. Уровень эстриола и прогестерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «STATISTICA 10». Достоверным различием между полученными результатами считали значение

$p < 0,05$.

В данном исследовании была изучена клиническая особенность миомы матки исходя из типа роста и рецепторного аппарата миомы. Выполнено сопоставление клинических симптомов основного заболевания у пациенток, которым в дальнейшем были проведены хирургические вмешательства. Исследованы особенности рецепторного аппарата (рецепторы ER и рецепторы PR) миомы матки и эндометрия.

Средний возраст пациенток с миомой матки в группе А составил $36 \pm 0,3$ лет, в группе В $35 \pm 0,3$ лет. При сравнении с данными более ранних исследований в отношении возраста женщин, которым диагностирована миома матки, была выявлена тенденция к «омоложению» возрастных показателей.

Основными клиническими проявлениями быстрорастущих миом были геморрагический синдром в 120 случаях (100%), болевой синдром с локализацией внизу живота в 48 случаях (40%), а также нарушение функций смежных органов – в 10 случаях (8,3%). У пациенток с медленно растущими миомами преобладали геморрагический синдром в 40 случаях (50%) и болевой синдром в 21 случае (26,2%). В группе с быстрым типом роста миомы у всех пациенток была диагностирована постгеморрагическая анемия легкой и средней степени тяжести.

Согласно научным публикациям по вопросам женского здоровья, миома матки является причиной бесплодия у каждой пятой женщины. В нашем исследовании для женщин фертильного возраста с миомой матки диагноз бесплодие был диагностирован в группе с быстрым ростом лейомиомы в 7,5% случаев.

Многие авторы отмечают бессимптомное течение заболевания. В обследуемых нами группах женщин бессимптомное течение заболевания отмечалось в группе с медленным ростом миомы в 25% случаев. Основными жалобами наших пациенток были симптомы, связанные с общим самочувствием: слабость, частые головокружения, снижение работоспособности, быстрая утомляемость.

Кроме того, выявлены сопутствующие заболевания, среди которых лидировали фиброзно-кистозная мастопатия в 37 случаях (18,3%), артериальная

гипертензия I степени – 23 случая (11,3%), хронический пиелонефрит – 10 человек (5%), хронический тонзиллит – 7 человек (3,5%).

При обследовании щитовидной железы по данным УЗИ у 12 (6%) пациенток был обнаружен диффузно-узловой зоб.

Проведены лабораторные исследования крови, в частности, зафиксированы показатели онкомаркеров СА 12–15,1 ед/мл; СЕА – 0,62 ед/мл, что соответствует референсным значениям. Также в пределах нормы был уровень стероидных гормонов, содержащихся в периферической крови. С отклонениями от допустимых значений были показатели концентрации гемоглобина, что стало основанием для определения диагноза постгеморрагическая анемия I степени у 130 пациенток с миомой матки.

Консервативная терапия с использованием внутриматочной системы, содержащей левоноргестрел, дидрогестерон 20 мг, была предложена пациенткам обеих групп – А и В. Однако, 21,4% больных группы А по собственному желанию от лечения отказались. Оперативное лечение в группе А было проведено всем 122 пациенткам.

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ): средние размеры матки составили: длина – 103,4 [102,3; 104,8] мм, ширина – 91,0 [89,1; 92,1] мм. Средний диаметр узлов в группе А составил 62,2 [61,1; 63,4] мм, в группе В это значение составило 50,2 [49,5; 51,8] мм. По локализации преобладали интрамуральные узлы 118 случаев (58,4%), субсерозные – 63 (31,1%), а субмукозные в 21 случае (10,4%). Толщина эндометрия в группе А – 8–9 мм, в группе В – 6–7 мм. Достоверных отличий в толщине эндометрия в двух исследуемых группах нами не было определено.

Наблюдая с помощью доплерометрии за типом кровоснабжения в миоматозных узлах, мы обнаружили, что во всех 202 случаях миом матки был зафиксирован периферический тип кровоснабжения. Однако у пациенток с быстрым ростом миоматозных узлов было отмечено снижение индекса резистентности

питающего сосуда (ИР) – 0,50 [0,49; 0,52], у медленнорастущих миом ИР – 0,60 [0,59; 0,61]. Периферический тип кровоснабжения характерен для доброкачественных новообразований. На снижение индекса резистентности могут влиять стероидные гормоны, повышение эстрогенов усиливает вазодилатацию сосудов питающих миому. Учитывая повышение экспрессии эстрогенов у быстро растущих миом, это объясняет снижение индекса резистентности сосудов и может служить диагностическим критерием для определения типа роста миомы матки в репродуктивном возрасте.

Оценивая результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов стероидных гормонов в миоматозном узле и эндометрии, нами также получены достоверные данные о преобладающем влиянии уровня прогестероновой экспрессии на образование и развитие миоматозных узлов. Так, в подавляющем количестве образцов ИГХ именно прогестероновые рецепторы получали 7–8 баллов из 8 по шкале оценки Allred (Рисунок 6.1).

Эстрогеновые рецепторы при медленном типе роста миомы матки экспрессируются слабо (Рисунок 6.2).

При быстро растущем типе миомы матки экспрессия эстрогеновых рецепторов по шкале оценки Allred экспрессировала высоко – 4 балла. Другими словами, функциональной специфичностью экспрессии рецепторов стероидных гормонов миомы матки у женщин в период фертильности является повышенная активация экспрессии рецепторов к прогестерону и в меньшей степени к эстрогенам (эстроген-прогестероновый индекс 0,375).

Таким образом, специфика экспрессивного потенциала рецепторов женских половых гормонов в период репродуктивной фазы на фоне миомы матки состоит в повышении их экспрессии к прогестерону.

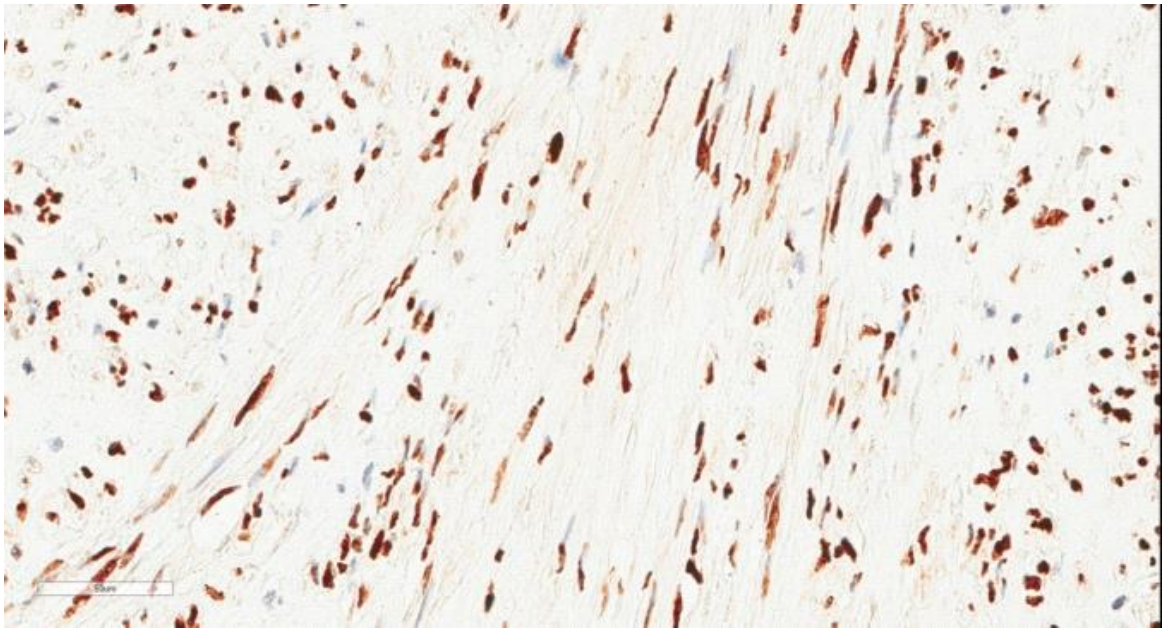


Рисунок 6.1 – Фрагменты матки женщины. Парафиновые срезы. Ув. 400х.
Иммуногистохимическая реакция с антителом к PR рецепторам

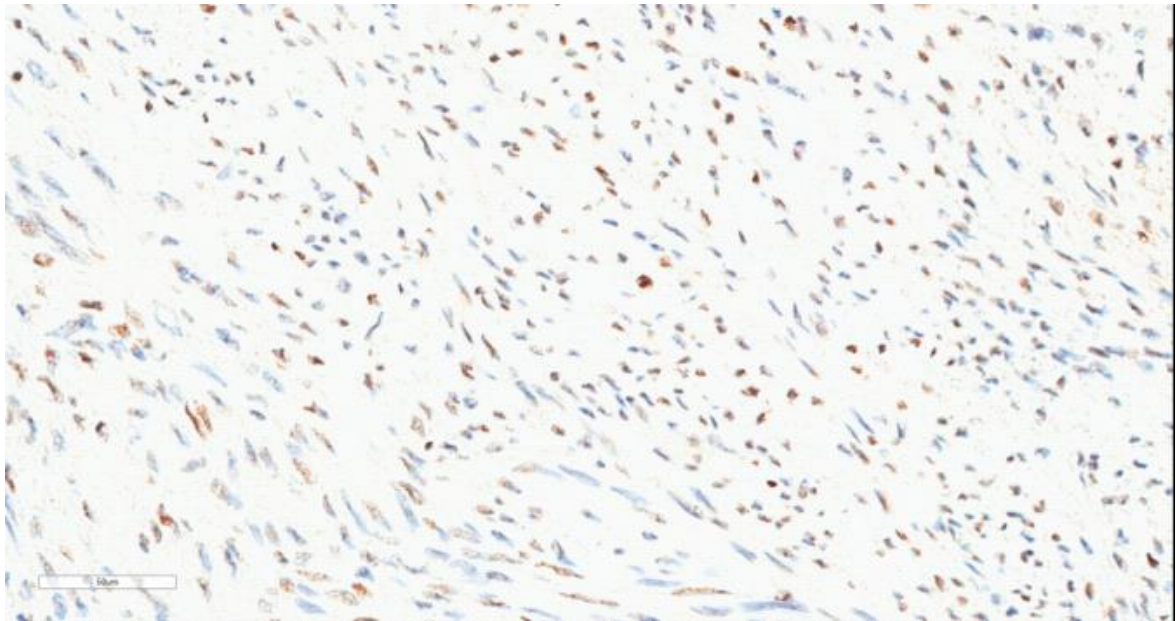


Рисунок 6.2 – Фрагменты матки женщины (участок интрамуральной миомы).
Парафиновые срезы. Ув. 400х. Иммуногистохимическая реакция с антителом к ER
рецепторам

Несмотря на преобладание экспрессии прогестерона, на дальнейший рост узлов влияет как прогестерон, так и эстроген, что доказывают результаты иммуногистохимии. Можно предположить, что в большей степени на развитие и рост миомы матки влияет не отдельно эстроген или прогестерон, а их комплексное взаимодействие друг с другом в формировании зачатка роста миомы матки.

При оценке экспрессии рецепторов эстроген/прогестерона в пайпель- биоптате эндометрия быстрорастущих миом отмечалось повышение экспрессии эстрогеновых рецепторов 4 [3; 6] по шкале оценки Allred, прогестерон экспрессировал в 6 баллов. Медленнорастущие миомы имели другой рецепторный статус: эстроген – 1 [1; 2] по шкале оценки Allred, прогестерон – 3 [1; 4] по шкале Allred. Обобщая полученные данные, можно заключить, что между уровнем экспрессии эстрогенов и прогестерона в миоме матки и уровнем экспрессии рецепторов клеток эндометрия к половым стероидным гормонам существует положительная линейная корреляционная зависимость ($r=0,6$) ($p=0,001$). То есть, уровень экспрессии соразмерной интенсивности фиксируется в миометрии, эпителии эндометрия медленно- и быстрорастущей миомы.

Исследование маркеров клеточного цикла, а также воздействующих на него белков выявило минимальную предрасположенность к активации процессов клеточного обновления (Ki-67) в миоматозных узлах (Рисунок 6.3).

Маркер пролиферации экспрессировал слабо – до 15% и не зависел от локализации миоматозных узлов. Маркер клеточной пролиферации не имел достоверных отличительных значений в зависимости от типа роста миомы, по результатам наших исследований. Таким образом, не имея достоверных отличительных результатов, данный маркер использовать как диагностический критерий не информативно.

Другой маркер ингибитора апоптоза Bcl-2 достоверно повышался в группах пациенток с быстрорастущим типом роста миомы (Рисунок 6.4).

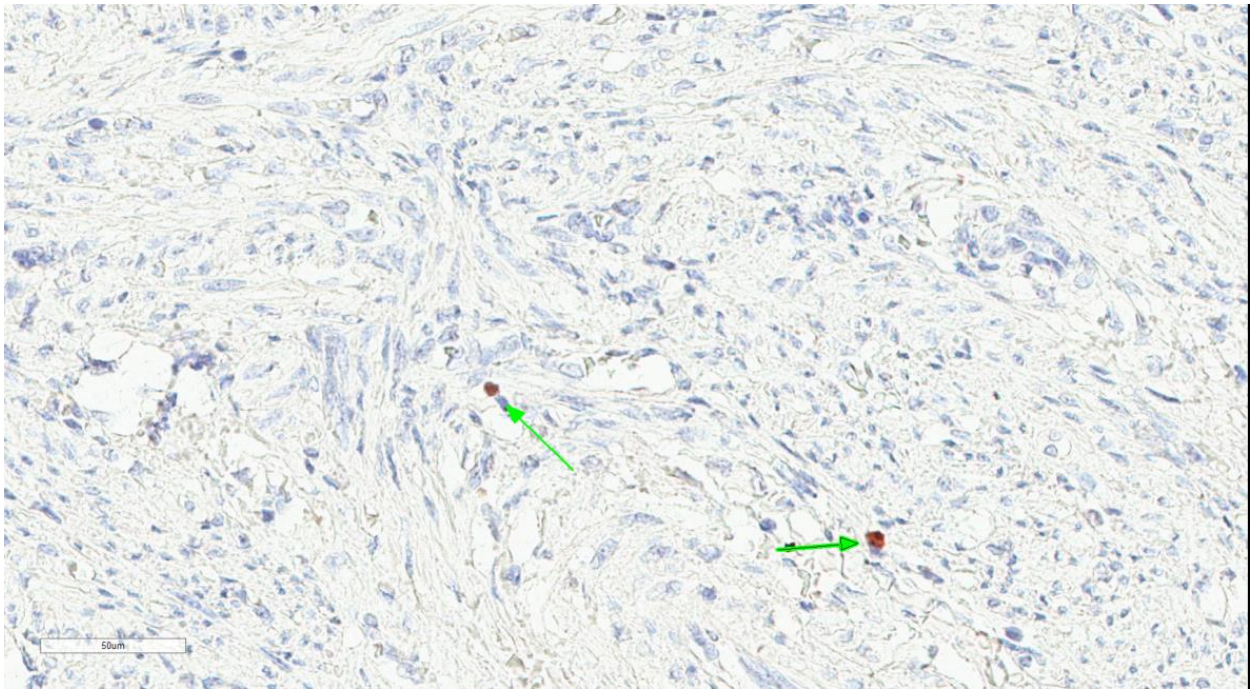


Рисунок 6.3 – Фрагменты матки женщины. Парафиновые срезы. Ув. 400х.
Иммуногистохимическая реакция с антителом к Ki-67 маркеру пролиферации

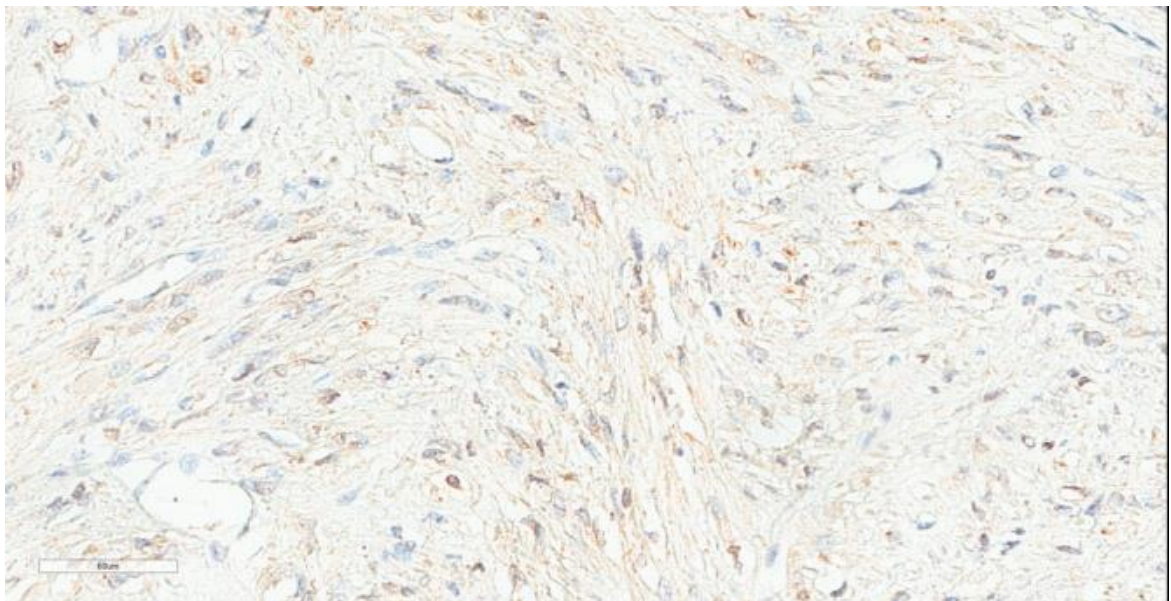


Рисунок 6.4 – Фрагменты матки женщины. Парафиновые срезы. Ув. 400х.
Иммуногистохимическая реакция с антителом к Bcl-2 ингибитору апоптоза. Участок интрамуральной миомы. Локализация белка в цитоплазме клеток, в основном в продольно ориентированных пучках

Данный маркер также оценивался с помощью подсчета результатов по шкале Allred по бальной системе. Повышение Bcl-2 было достоверно отмечено у быстрорастущих миом матки – 4 [3; 6], у медленно растущих миом данный маркер экспрессировал слабее – 2 [1; 3]. Соответственно изменение экспрессии Bcl-2 зависит от клинического типа роста.

По-нашему мнению, повышение Bcl-2 говорит о нарушении запрограммированного жизненного цикла клетки. В результате нарушения гибели клетки она продолжает свой цикл и может способствовать формированию миоматозного зачатка и, как следствие, роста миомы матки. Данный маркер можно использовать на этапе диагностики роста миомы матки.

В нашем исследовании в тканях миомы матки отмечалась слабая экспрессия маркера p53 (онкомаркер) и не имела достоверных отличий у женщин репродуктивного возраста. Латентный (неактивный) белок p53 локализуется чаще в цитоплазме (Рисунок 6.5) (в большинстве стадий клеточного цикла).

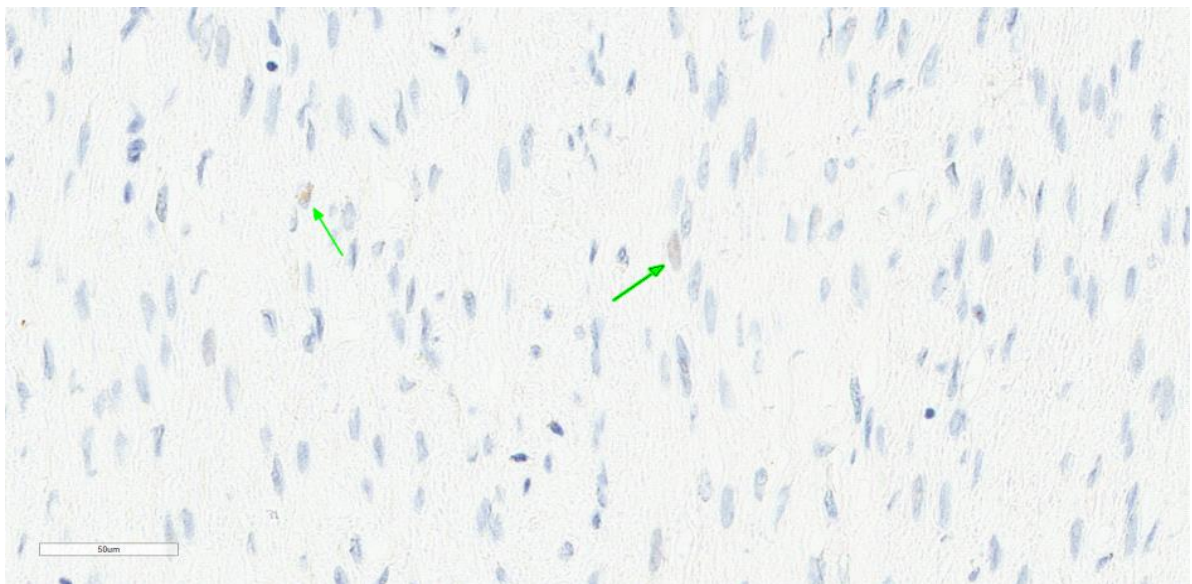


Рисунок 6.5 – Фрагменты матки женщины. Парафиновые срезы. Ув. 400х. Иммуногистохимическая реакция с антителом к p53 онкопротеину. Участок интрамуральной миомы. Латентный (неактивный) белок p53 локализуется в цитоплазме

По-нашему убеждению, гиперэкспрессия p53 указывает на развивающуюся предраковую патологию. Известно, что онкопротеин p53 теряет свои функции супрессора, либо отражает гетерогенность клеток опухоли уже на стадии развития злокачественных новообразований.

Современная медицина располагает большим количеством различных средств и подходов для достаточно успешной терапии аномальных маточных кровотечений, спровоцированных миомой. К таковым относятся применение внутриматочной системы с левоноргестрелом, использование селективных модуляторов рецепторов прогестерона, аналогов гонадотропин-рилизинг гормона, приём оральных контрацептивов, прогестинов и даназола. Но не всегда медикаментозная терапия подходит женщинам и имеет положительный терапевтический эффект. Ввиду отсутствия последнего женщины идут на радикальные меры в виде хирургического лечения.

Гистерэктомия – метод лечения, который считается наиболее эффективным, особенно в случаях, когда в анамнезе заболевания преобладают выраженные клинические симптомы миомы. Несмотря на то, что удаление матки приводит к улучшению качества жизни пациенток, ввиду отсутствия клинических симптомов заболевания, спустя определенный временной период у таких женщин возникает постгистерэктомический синдром. Этот синдром может проявляться различными физическими и эмоциональными симптомами, среди которых наиболее распространены: перепады настроения, депрессия, приливы жара, ночная потливость, остеопороз, артериальная гипертензия и нарушение сна.

Причины развития постгистерэктомического синдрома связаны с изменениями в гормональном фоне. Удаление матки может повлечь за собой снижение уровня эстрогенов, что, в свою очередь, влияет на множество процессов в организме женщины. Эти гормональные изменения иногда требуют дополнительного вмешательства, такого как гормональная терапия.

Для эффективного лечения лейомиомы матки у женщин необходимо тщательно учитывать различные факторы. В первую очередь, это вид и размер миомы, возраст пациентки, её приоритеты в сохранении репродуктивной функции. Кроме того, следует принимать во внимание доступность терапии, а также опыт предыдущего лечения. Если для женщины критически не важно сохранение фертильности и/или матки, возможен вариант альтернативного, окончательного лечения миомы с симптомами – гистерэктомия с использованием наименее инвазивного подхода. При этом обязательной является предварительная консультация по альтернативам и рискам, а также получение от пациентки информированного добровольного согласия на хирургическое медицинское вмешательство. Этот метод также связан с высоким уровнем удовлетворенности пациентов.

Гистероскопическая миомэктомия, с другой стороны, должна рассматриваться как первый шаг в консервативной хирургической терапии для лечения симптоматических внутриматочных миом. В отдельных случаях пациенткам с симптоматической миомой матки, которым важно сохранить орган, может быть предложен способ по окклюзии маточных артерий хирургическим методом либо эмболизацией. В таком случае также необходимо проинформировать пациентку о возможных рисках данной окклюзии в отношении последующей способности женщины к деторождению.

Медикаментозное лечение лейомиомы основано на применении некоторых видов препаратов – группы аГнРГ, селективных модуляторов прогестероновых рецепторов.

Ингибиторы ароматазы менее изучены в консервативной терапии лейомиомы, однако данная группа препаратов представляет в настоящее время перспективное и изучаемое направление в терапии миомы. Данная группа препаратов обладает антиэстрогеновым эффектом, тем самым снижая рост миомы матки. Таким образом, эту группу можно назначать женщинам репродуктивного возраста в целях

консервативного лечения, при повышении экспрессии рецепторов эстрогена в ткани миомы.

Комплекс Индол-3-карбинол и Эпигаллакатехин-3-галлат влияет на процессы апоптоза, активируя его, тем самым тормозя рост миомы матки, а также процессы пролиферации.

Мифепристон, как антигестаген целесообразно назначать при повышении экспрессии рецепторов к прогестерону.

На втором этапе исследования было отобрано 80 пациенток репродуктивного возраста с миомой матки субсерозной и интрамуральной локализацией. Учитывая, что существует положительная корреляционная связь между рецепторами эстрогена и прогестерона в ткани миомы и эндометрии, по результатам рецепторного статуса мы разделили пациенток на группу с повышением экспрессии эстрогенов и прогестерона (быстрорастущие) и слабой экспрессией эстрогенов/повышенной экспрессией прогестерона (медленнорастущие). Учитывая соотношение стероидных рецепторов у быстрорастущих миом, назначили Летрозол в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом на 6 месяцев, медленнорастущие миомы – Мифепристон + комплекс Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом на 6 месяцев.

В группе В у пациенток с быстрорастущими миомами и рецепторной экспрессией эстроген /прогестерон – 4/6 балла по шкале Allred проведено УЗИ, в ходе которого были определены средние параметры матки – длина $89,1 \pm 1,2$ мм, ширина $76,0 \pm 1,5$ мм, а также средний диаметр миоматозных узлов – $50,7$ [49,6; 51,8] мм. Допплерометрическое исследование показало среднее значение индекса резистентности питающего сосуда (ИР) – $0,50$ [0,49; 0,52]. Тип кровоснабжения миомы периферический.

В подгруппе у пациенток с медленнорастущими миомами и рецепторной экспрессией эстроген /прогестерон – 1/3 балла по шкале Allred, согласно УЗИ, средние параметры матки – длина $98,3 \pm 4,2$ мм, ширина $80 \pm 2,9$ мм, средний диаметр

миоматозных узлов – 49,8 [49,5; 50,8] мм. По данным доплерометрии ИР питающего сосуда составил 0,60 [0,59; 0,61].

По результатам наших исследований отмечался положительный терапевтический эффект от проводимой консервативной терапии как у быстро- и медленно растущих миом.

По данным УЗИ, размеры миомы матки уменьшились в двух подгруппах на 9 и 7 мм соответственно. В подгруппе с быстрорастущими миомами их размеры уменьшились до 41,7 [41,5; 41,9] мм на фоне приема Летрозола 2,5 мг в сутки ежедневно + Индол-3-карбинола + Эпигаллокатехин-3-галлата 300 мг 2 раза в день у 33 пациенток (82,5%). Остальные 7 не отметили клинических изменений.

У пациенток с медленным типом роста миомы на фоне приема Мифепристона 50 мг/сутки + комплекс Индол-3-карбинола + Эпигаллокатехин-3-галлата 300 мг 2 раза в день также отмечалось уменьшение миомы матки в среднем до 42,8 [42,1; 43,1] мм у 29 пациенток, 11 не отметили снижения жалоб. По результатам доплера отмечалось увеличение ИР питающего сосуда у пациенток с быстрорастущими миомами с 0,50 до 0,60, что также, по-нашему мнению, говорит об эффективности проводимого лечения.

В нашей работе мы выявили зависимость рецепторного аппарата в миометрии и эндометрии в связи с типом клинического роста миоматозного узла. Это может представлять большой клинический интерес в связи с подбором персонализированной терапии. Подобные исследования встречаются и в работах по определению провоспалительных, ангиогенных и других групп молекулярных маркеров, для которых существуют специфические способы терапии.

Ключевым эффектом проведенного лечения мы считаем снижение клинической симптоматики у пациенток, а также сохранение рецептивности к прогестерону, эстрогену и наличие циклических изменений после отмены препарата, дифференцированный уровень пролиферативной активности, маркеров апоптоза и его ингибитора в эндометрии, зависящих от стадии овариально-менструального

цикла женщины. Много публикаций указывают на влияние антигестагенов на уровень рецепторов ER и PR в эндометрии. Выявлена зависимость от дозировки препаратов. Подобные специфические изменения эндометрия описаны и другими авторами, которые также видят корреляцию между динамикой рецепторных эндотелиальных изменений и терапевтическим эффектом антигестагенов при лечении миомы матки. В период активного действия препаратов отмечается так называемая РАЕС картина (Progesterone receptor modulators Associated Endometrial Changes) – изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором рецепторов прогестерона [47]. Однако, как показали наши исследования, морфология эндометрия после отмены восстанавливается, то есть изменения носят обратимый характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проделанной научной работы, стоит выделить практическую значимость исследования. Определение рецептивности миомы матки по пайпель-биопсии эндометрия позволит практикующим специалистам на раннем этапе диагностировать риск быстрого роста миомы, а следовательно, своевременно принимать меры по её контролю и лечению. Этот метод представляет собой инновационный подход, который сочетает в себе высокую информативность и минимальную инвазивность.

Исследование полученных данных открывает новые горизонты для клинической практики. Оно может изменить подход к мониторингу и лечению женщин с миомой, позволяя избежать осложнений, связанных с неадекватной терапией. Кроме того, результаты данной работы могут быть полезны для разработки индивидуализированных стратегий ведения пациенток, что, несомненно, повысит уровень медицинской помощи.

Важно также отметить, что подход, основанный на пайпель-биопсии, может стать основой для последующих исследований в данной области, направленных на углубление понимания патогенеза миомы и её взаимодействия с эндометрием. Это создаст возможность для более точного прогнозирования и улучшения качества жизни пациенток.

Предложенная консервативная схема лечения миомы матки основывается на уровне экспрессии рецепторов, что позволяет более точно нацеливаться на патогенез заболевания. При высокой экспрессии эстрогена и прогестерона рекомендуется применять Летрозол в дозе 2,5 мг в сутки в сочетании с Индол-3-карбинолом и Эпигаллокатехином-3-галлатом по 300 мг дважды в день. Таким образом, достигается не только уменьшение размеров миомы, но и снижение клинических

проявлений, с чем согласуются данные, полученные на УЗИ.

При низком уровне эстрогенов и высокой концентрации прогестерона целесообразно использовать Мифепристон в дозе 50 мг ежедневно, также в сочетании с Индол-3-карбинолом и Эпигаллокатехином-3-галлатом. Данная схема лечения оказалась эффективной, что позволило улучшить качество жизни пациенток благодаря снижению симптоматики и регрессии опухолевых образований.

Поэтому, основываясь на клинических данных, такая индивидуализированная терапия представляется актуальной и целесообразной в контексте современного подхода к лечению миомы матки.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-лабораторный анализ миомы матки, диагностированной у женщин репродуктивного возраста, определил общий характер жалоб при осмотре и средние параметры миоматозных узлов. Основные проблемы, озвученные пациентками: геморрагический синдром – 100 случаев (49,5%), болевой синдром с локализацией внизу живота – 84 случая (41,5%). Жалобы отсутствовали (бессимптомное течение) у 18 человек (9%). В зависимости от локализации миоматозных узлов: интрамуральные узлы составили 118 случаев (58,4%), субсерозные – 63 (31,1%), а субмукозные – 21 случай (10,4%). По данным УЗИ средний диаметр миоматозных узлов составил 62,2 [61,1; 63,4] мм ($p < 0,05$), а индекс резистентности питающего сосуда составил ИР – 0,55 [0,50; 0,60] ($p < 0,05$).

2. В зависимости от клинического течения (быстрорастущая и медленнорастущая миома) экспрессия рецепторов к стероидным гормонам различна. У быстрорастущих миом соотношение прогестероновых рецепторов к эстрогеновым (в узле) в два раза превышает таковое у медленнорастущих лейомиом. Повышение уровня экспрессии прогестероновых рецепторов обуславливают существенное повышение экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2, вследствие чего апоптотическая активность клеток снижается, а результатом этого снижения становится более активный рост миоматозных узлов и более выраженная клиническая симптоматика заболевания.

3. Между уровнем экспрессии эстрогенов и прогестерона в миоме матки и уровнем экспрессии рецепторов клеток эндометрия к половым стероидным гормонам существует положительная линейная корреляционная зависимость. Между уровнем экспрессии маркеров p53 и Ki-67 существует положительная линейная корреляционная зависимость средней силы ($r = 0,56$), что указывает на активацию

этого белка при ускорении процесса репликации ДНК в ядре клетки.

Между Vcl-2 и PR выявлена положительная линейная корреляционная зависимость средней силы ($r=0,62$, $p=0,05$), что свидетельствует об ингибировании апоптотических процессов в данных клетках.

4. В консервативной терапии миомы матки у женщин репродуктивного возраста с быстрорастущей миомой и повышенной экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона в ней рекомендовано назначение группы ингибиторов ароматазы – Летрозол в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом курсом на 6 месяцев. При медленно растущей миоме матки, с рецепторным компонентом, повышенным в сторону рецепторов прогестерона, имеет место назначение Мифепристона в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом курсом на 6 месяцев.

5. Положительные результаты по истечении 6 месяцев консервативной терапии отмечаются в двух исследуемых подгруппах. При назначении ингибиторов ароматазы отмечается снижение геморрагического и болевого синдрома в 82,5% случаев ($n=33$). Диагностировано уменьшение размеров миоматозных узлов в среднем на 13,4% (9 мм) от первоначального размера миомы. По результатам доплерометрии зафиксировано увеличение индекса резистентности питающего сосуда до показателей 0,60 [0,59; 0,63]. В подгруппе пациенток, принимающих Мифепристон в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом, также отмечается уменьшение размеров миоматозных узлов на 7 мм (11,4%) у 29 женщин (72,5%), в 11 случаях размер миоматозных узлов не изменился (27,5%). Индекс резистентности питающего сосуда составил 0,60 [0,59; 0,61].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Поиск ключевых точек инициации роста опухолевого узла и доступных методик их выявления для подбора персонализированной патогенетически обоснованной диагностики и терапии, согласующейся с репродуктивными задачами пациентки, инициировал создание алгоритма тактики ее наблюдения на протяжении длительного времени.

Нами разработан алгоритм по развернутой комплексной иммуноморфологической диагностике и лечению миомы матки (Рисунок 1). Предложен план ведения больных с диагнозом миома матки с учётом её рецептивности. Оптимизирован для достижения максимальной эффективности алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки. Полученные результаты и современные методики дают врачу-гинекологу возможность персонализированного подхода к консервативному лечению миомы у женщин фертильного возраста.

При классических жалобах (боль, метроррагия) проводится визуализация эндометрия и матки с помощью УЗИ, делается пайпель-биопсия в репрезентативном участке эндометрия и после морфологической верификации гиперплазии или любого другого изменения, выполняется ИГХ с антителами к ER и PR. В зависимости от результатов молекулярной реакции, отражающей биохимические рецепторные изменения чувствительности эндометрия, назначается персонализированное лечение. Более подробно с учетом клинических рекомендаций схема приведена ниже (Рисунок 1).

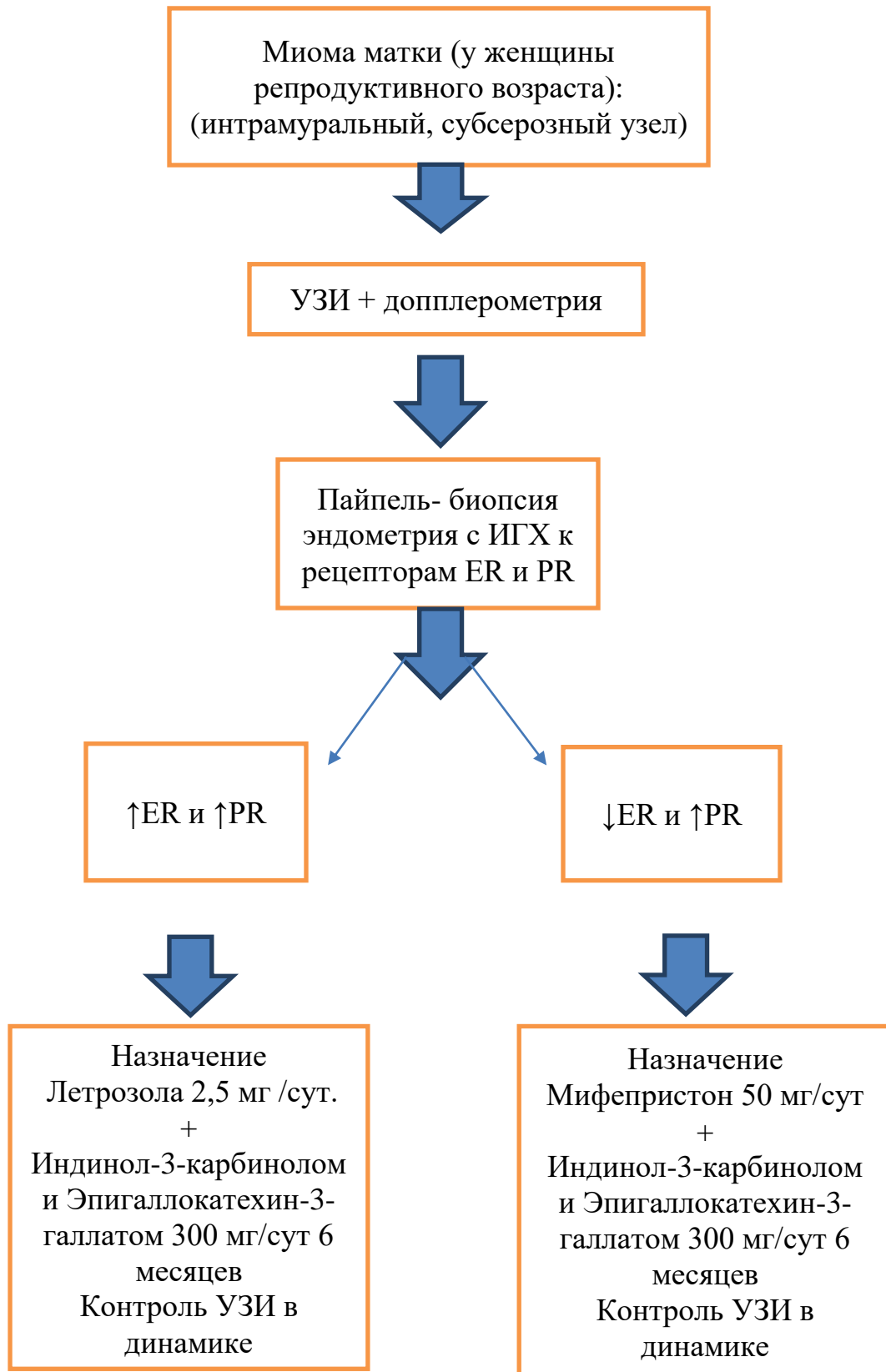


Рисунок 1 – Алгоритм ведения пациенток в зависимости от данных ИГХ

1 этап лечебно-диагностического алгоритма.

Выполнение клинико-анамнестического обследования. Осуществляется сбор жалоб, проводится гинекологический осмотр.

2 этап лечебно-диагностического алгоритма.

Проведение УЗИ органов малого таза трансабдоминальным и/или трансвагинальным датчиком + доплерометрия. Данный этап необходим для обнаружения миоматозного узла, определения размеров и локализации опухоли. С помощью доплерометрии оцениваем тип кровоснабжения лейомиомы и индекс резистентности питающего сосуда.

3 этап лечебно-диагностического алгоритма.

Проведение пайпель-биопсии эндометрия для определения уровня экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона с помощью ИГХ. Данная диагностическая методика применялась ко всем видам миом, независимо от местоположения, типа кровоснабжения и роста миоматозного узла. Полученные результаты ИГХ к экспрессии рецепторов стероидных гормонов: быстрорастущий тип миомы – повышены рецепторы эстрогена и прогестерона у всех исследуемых данной группы; медленно растущий тип миомы – доминировала экспрессия рецепторов прогестерона по отношению к рецепторам эстрогенов.

Мы считаем нецелесообразно назначать «вслепую» группы препаратов для лечения миомы. Таким образом, можно потенциально выделить две группы миоматозных узлов, учитывая их рецепторный компонент, для назначения консервативной терапии и переходу к 4 этапу алгоритма. Это позволит избежать назначения препаратов не только не полезных, но и противопоказанных в каждом конкретном случае.

4 этап лечебно-диагностического алгоритма.

По результатам полученной ИГХ при высокой экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона целесообразно назначать комплексное лечение: группу ингибиторов ароматазы (Летрозол 2,5 мг/сут), а также в качестве биологически

активной добавки Индинол-3-карбинола и Эпигаллокатехин-3-галлата 300 мг по схеме. Длительность лечения – 6 месяцев под контролем УЗИ в динамике. При низкой экспрессии эстрогенов и высокой экспрессии прогестерона оптимальным будет также комплексное назначение: Мифепристон 50 мг/сутки, и аналогично в качестве биологически активной добавки Индинол-3-карбинола и Эпигаллокатехин-3-галлата 300 мг по схеме. Длительность лечения – 6 месяцев под контролем УЗИ в динамике.

Пациентки исследуемых подгрупп отмечали уменьшение жалоб: уменьшение тянущих болей внизу живота и метrorрагий. Общее состояние на фоне приема консервативной терапии у всех женщин было удовлетворительное, без осложнений и побочных реакций.

Учитывая результаты наших исследований после проведенной схемы консервативного лечения миомы матки, у женщин репродуктивного возраста в течение 6 месяцев отмечается положительная динамика в двух группах пациенток. По данным УЗИ размеры миоматозных узлов уменьшились в среднем на 12,4% от исходного размера. Индекс резистентности питающего сосуда также изменил значения до 0,60 [0,59; 0,63] в группе с быстрым типом роста миомы матки.

Таким образом, положительная динамика лечения миомы матки при использовании ингибитора ароматазы может быть полезна для краткосрочного лечения женщин с миомами матки, которые хотят избежать хирургического вмешательства, особенно женщинам, планирующим реализовать свою репродуктивную функцию.

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм позволит персонализированно подходить к ведению и тактике лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста, тем самым сохраняя матку не только для выполнения фертильной функции, но и для сохранения матки с целью предупреждения оперативных осложнений в виде постгистерэктомического синдром.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В диссертационной работе рассмотрен один из аспектов проблемы миомы матки. В последние годы наблюдается растущий интерес к данной теме, что открывает новые горизонты для анализа и углубленного изучения. Необходимо учитывать не только теоретические аспекты, но и практическое применение полученных данных.

В дальнейшем было бы интересно изучить влияние предложенного лечения на выполнение репродуктивной функции пациенток.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

aГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормоны

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ – иммуногистохимия

МРТ – магнитно-резонантная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

Bcl-2 – антиапоптотический маркер

ER – рецепторы к эстрогенам и соответствующие антитела для их ИГХ выявления

M – средняя величина значений

Me – медиана

m – ошибка средней величины

p – достоверность статистического показателя

PR – рецепторы к прогестерону и соответствующие антитела для их ИГХ выявления

p53 – онкомаркер

sd – среднее квадратическое отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аганезова, Н. В. Миома матки: современные практические аспекты заболевания / Н. В. Аганезова, С. С. Аганезов, М. М. Шило. – Текст : непосредственный // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28, № 4. – С. 97–105.
2. Адамян, Л. В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация / Л. В. Адамян. – Москва : ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Минздрава России, 2015. – 72 с. – Текст : непосредственный.
3. Айламазян, Э. К. Акушерство : учебник для медицинских вузов / Э. К. Айламазян. – 7-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2010. – 543 с. : ил. – Текст : непосредственный.
4. Антагонисты рецепторов прогестерона в структуре комплексного органосохраняющего лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров, А. А. Леденкова, А. Е. Батаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 113–117.
5. Антропова, Е. Ю. Особенности течения беременности и родов у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий / Е. Ю. Антропова, М. И. Мазитова. – Текст : непосредственный // Медицинский альманах. – 2012. – № 5(24). – С. 40–45.
6. Аракелян, А. С. Использование различных хирургических доступов (лапаротомия, лапароскопия, влагалищный) при радикальных операциях у больных миомой матки больших размеров : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Аракелян Алек Сейранович ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2010. – 32 с. – Текст : непосредственный.

7. Аринчева, А. В. Влияние эмболизации маточных артерий на функциональное состояние яичников и эндометрия у женщин репродуктивного возраста с миомой матки : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Аринчева Алла Викторовна ; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2006. – 24 с. – Текст : непосредственный.
8. Бабкина, А. В. Алгоритм дифференциальной диагностики простой и пролиферирующей миомы матки на основании данных ультразвукового исследования / А. В. Бабкина, В. А. Крутова, Н. В. Наумова. – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2013. – No 11–1. – С. 17–21.
9. Башмакова, Н. В. Оценка гистологических и иммуногистохимических изменений в эндометрии после проведения эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки / Н. В. Башмакова, М. О. Рощина, М. А. Чистяков. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2012. – No 8/1. – С. 20–24.
10. Берлев, И. В. Лапароскопическая миомэктомия. Клиническая эффективность и результаты лечения у женщин репродуктивного возраста / И. В. Берлев, С. В. Кузнецов, А. С. Иванов. – Текст : непосредственный // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, No 5. – С. 110.
11. Буянова, С. Н. Современные представления об этиологии патогенезе и морфогенезе миомы матки / С. Н. Буянова, М. В. Мгелиашвили, С. А. Петракова. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – No 6. – С. 45–51.
12. Веропотвелян, П. Н. Миома матки у женщин репродуктивного возраста / П. Н. Веропотвелян, А. А. Бондаренко, Н. П. Веропотвелян. – Текст : непосредственный // Здоровье женщины. – 2015. – No 10. – С. 153.
13. Вихляева, Е. М. Миома матки / Е. М. Вихляева, Л. Н. Василевская. – Москва : Медицина, 1981. – 160 с. : ил. – Текст : непосредственный.
14. Возрастные особенности экспрессии сигнальных молекул – белка p53,

коллагена II типа, VEGF и VEGFR в биоптатах интактного миометрия при миоме матки / А. И. Шаповалова, А. А. Цыпурдеева, М. И. Кахиани [и др.]. – Текст : непосредственный // Молекулярная медицина. – 2019. – Т. 17, № 6. – С. 60–63.

15. Генетические аспекты миомы матки: современный взгляд на проблему / Л. В. Адамян, М. В. Кузнецова, Н. М. Тоноян [и др.]. – Текст : непосредственный // Проблемы репродукции. – 2023. – № 29(42). – С. 29–39.

16. Гриценко, Я. В. Миома матки в современном мире: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Я. В. Гриценко, О. Д. Константинова, С. В. Черкасов. – Текст : непосредственный // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2012. – № 3. – С. 7.

17. Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки (клинический случай) / Н. В. Ермолова, Ю. А. Петров, В. А. Линде [и др.]. – Текст : электронный // Главврач Юга России. – 2021. – No 4 (79). –URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dobrokachestvennaya-metastaziruyuschaya-leyomioma-matki-klinicheskiy-sluchay> (дата обращения: 13.10.2024).

18. Доброкачественные заболевания матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. М. Пашков, В. А. Лебедев. – Текст : непосредственный. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 275–280.

19. Дурасов, В. В. Лапароскопически ассистируемая влагалищная гистерэктомия (ЛАВГ) в хирургическом лечении больных миомой матки : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дурасов Владимир Владимирович; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2006. – 24 с. – Текст : непосредственный.

20. Зима, Д. В. Стресс и нарушение сигнального пути регуляции апоптоза в развитии патологии щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование) : специальности: 3.3.3 "Патологическая физиология", 3.1.9 "Хирургия" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

- / Зима Дмитрий Владимирович ; научные руководители: Зяблицкая Евгения Юрьевна, Безруков Олег Филиппович ; Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Институт "Медицинская академия им. С. И. Георгиевского". – Симферополь, 2022. – С. 35–36. – Текст : непосредственный.
21. Ибрагимова, Д. М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием / Д. М. Ибрагимова, Ю. Э. Доброхотова. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – No 2. – С. 37–43.
22. Иммуные механизмы быстрого роста миомы матки / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, А. К. Красильникова. – Иваново : ОАО «Издательство Иваново», 2010. – 272 с. – Текст : непосредственный.
23. Использование фокусированного ультразвука под контролем МРТ при лечении лейомиомы матки / Г. Т. Сухих, Д. Ж. МаксUTOва, Е. Т. Самойлова [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов России (Москва, 30 сент. – 2 окт. 2008 г.). – Москва : МЕДИ Экспо, 2008. – С. 493–496.
24. Ищенко, А. И. Миома матки. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. И. Ищенко, М. А. Ботвин, В. И. Ланчинский. – Москва :Издательский дом ВИДАР-М, 2010. – 244 с. – Текст: непосредственный.
25. Капустина, И. Н. Значение цветового доплеровского картирования в оценке типа миомы матки / И. Н. Капустина, И. С. Сидорова. – Текст: непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2001. – No 1. – С. 30–32.
26. Клиническое значение иммунологических показателей для прогнозирования и дифференциальной диагностики быстрого роста миомы матки / А. И. Малышкина, Л. В. Посисеева, Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера - гинеколога. – 2004. – No 4. – С. 15–18.
27. Кондратович Л. М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки. / Л. М. Кондратович. – Текст : электронный // Российский медицинский журнал. – 2014. – No 5. –

URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-etiologyu-patogeneza-i-sposoby-lecheniya-miomy-matki> (дата обращения: 22.10.2024).

28. Краснопольский, В. И. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, С. Н. Буянова. – Москва : Миклош, 2005. – 162 с. – Текст : непосредственный.

29. Кудрина, Е. А. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция) / Е. А. Кудрина, Д. В. Бабурин, – Текст: электронный // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2016. – No 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mioma-matki-sovremennye-aspekty-patogeneza-i-lecheniya-klinicheskaya-lektsiya> (дата обращения: 10.07.2024).

30. Ланчинский, В. И. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки / В. И. Ланчинский, А. И. Ищенко. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – No 2. – С. 5–6.

31. Меглей, С. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки / С. Меглей. – Текст : непосредственный // Новые медицинские технологии. – 2005. – No 2. – С. 88–96.

32. Место эхографии в дифференциальной диагностике простой и пролиферирующей миомы матки у женщин репродуктивного возраста / А. В. Бабкина, Н. В. Наумова, Е. А. Пахомова, Т. А. Котлова. – Текст : непосредственный // Материалы VII Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 21 – 24 янв. 2013 г.). – Москва, 2013. – С. 44–45.

33. Миома матки и беременность : учебное пособие / под ред. Л.В. Ткаченко; сост.: Н. И. Свиридова, Т. В. Складановская. – Волгоград, 2018. – С. 34–56. – Текст : непосредственный.

34. Миома матки: новое в патогенезе и лечении / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова [и др.]. – Текст : непосредственный // Мать и дитя : материалы V регионального научного форума (Геленджик, 28 – 30 июня 2011 г.). – Геленджик, 2011. – С. 237–238.

35. Миома матки: патогенез, диагностика, лечение / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. А. Лебедев [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2008. – No 4. – С. 7–18.
36. Михалевич, С. И. Беременность, роды и послеродовый период у женщин с миомой матки / С. И. Михалевич, А. В. Капуста. – Текст : непосредственный // Медицинские новости. – 2011. – No 2. – С. 18–20.
37. Можейко, Л. Ф. Миома матки: этиопатогенез, течение беременности и родов / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей, К. В. Белонович. – Текст : непосредственный // Охрана материнства и детства. – 2014. – No 1 (23). – С. 90–101.
38. Морфогенез и ангиогенез простых и пролиферирующих миом матки / И. С. Сидорова, В. Е. Гридасова, О. В. Зайратьянц, С. А. Леваков. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 4, No 1. – С. 8–11.
39. Наследственные факторы риска развития миомы матки: поиск маркерных однонуклеотидных полиморфизмов / К. А. Свиропова, М. В. Кузнецова, Н. С. Сокоян [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник РГМУ. – 2020. – No 1. – С. 29–35.
40. Новое в лечении больных с миомой матки / Н. М. Шамугия, Л. В. Адамян, М. М. Сонова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, No 3. – С. 76–80.
41. Новый принцип лечения миомы матки: методическое руководство для врачей акушеров-гинекологов / сост. : А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – Москва : Центр диагностики и лечения миомы матки ЦКБ № 1 ОО РЖД. Кафедра акушерства и гинекологии МГМСУ РОСЗДРАВа, 2006. – 49 с. – Текст : непосредственный.
42. Нурмухаметова, Э. Т. Прогностические критерии развития тяжелого постэмболизационного синдрома у пациенток с миомой матки / Э. Т. Нурмухаметова, М. Е. Шляпников. – Текст : непосредственный // Вестник РГМУ. – 2020. – No 1. – С. 70–78.
43. Нуруллин, Р. Ф. Отдаленные результаты лечения миомы матки методами

эмболизации маточных артерий и лапаротомической гистерэктомии : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Нуруллин Равиль Фиатович ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2011. – 26 с. – Текст : непосредственный.

44. Основы клинической иммунологии: пер. с англ. / Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 410 с. – Текст : непосредственный.

45. Особенности ведения женщин репродуктивного возраста с субмукозной миомой матки / Т. А. Густоварова, Л. А. Щербакова, С. Б. Крюковский, Д. А. Бурак. – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – No 2. – С. 148–149.

46. Плеханов, А. Н. Дифференцированный подход к органосохраняющему лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста / А. Н. Плеханов, Н. А. Татарова, Ю. С. Шишкина. – Текст : непосредственный // Гинекология. – 2015. – Т. 17, No 2. – С. 71–73.

47. Плеханов, А. Н. Особенности состояния эндометрия на фоне предоперационной лекарственной подготовки больных миомой матки / А. Н. Плеханов, Ю. С. Шишкина. – Текст: непосредственный// Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – 2016. – Т. 23, No 1. – С. 15–20.

48. Рогожина, И. Е. Влияние эмболизации маточных артерий на систему гемостаза у больных с миомой матки / И. Е. Рогожина, Н. Ф. Хворостухина. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2011. – No 3(19). – С. 99–105.

49. Рыжова, О. О. Патогенетические аспекты роста миоматозных узлов / О. О. Рыжова. – Текст : непосредственный // Миома матки / под ред. И. С. Сидоровой. – Москва : МИА, 2002. – С. 99–110.

50. Сидорова, И. С. Клинико-морфологические особенности простой и

пролиферирующей миомы матки / И. С. Сидорова, М. Б. Агеев. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, No 6. – С. 34–38.

51. Смирнова, Т. А. Современные подходы к лечению миомы матки у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции / Т. А. Смирнова, Л. И. Павшук. – Текст : непосредственный // Медицинский журнал. – 2007. – No 2 (20). – С. 104–107.

52. Современные представления об этиологии, диагностике и лечении миомы / Э. Е. Барманашева, Т. К. Кудайбергенов, Д. В. Джакупов [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина и фармакология. – 2023. – No 3 (248). – С. 69–83.

53. Современный взгляд на патогенез пролиферативных заболеваний матки / Л. Г. Баженова, С. В. Шрамко, М. А. Сабанцев, Л. Ф. Гуляева. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, No 6. – С. 31–40.

54. Соотношение процессов пролиферации и апоптоза в разных гистологических типах лейомиомы матки / Е. А. Коган, В. Е. Игнатова, А. Л. Унанян, И. С. Сидорова. – Текст : непосредственный // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, No 4. – С. 32–36.

55. Состояние системного и локального иммунитета при различных морфологических типах роста миомы матки / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, Л. П. Перетятко. – Текст : непосредственный // Успехи современного естествознания. – 2005. – No 4. – С. 25–26.

56. Татаров, А. С. Влияние простой и пролиферирующей миомы матки на течение беременности и ее исход / А. С. Татаров. – Текст : непосредственный // Мать и дитя : материалы X юбилейного Всероссийского научного форума (Москва, 29 сент.–02 окт. 2009 г.). – Москва, 2009. – С. 211.

57. Тихомиров, А. Л. Нюансы органосохраняющего лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров. – Москва : Практическая медицина, 2011. – 28 с. – Текст : непосредственный.

58. Тихомиров, А. Л. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – № 3 (6). – С. 61–75.
59. Умаханова, М. М. Современные представления о морфо – и патогенезе миомы матки / М. М. Умаханова, С. Ш. Гасанова. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы практической медицины : сборник научных трудов к 60-летию ГKB №13. – Москва : РГМУ, 2000. – С. 267–280.
60. Фаткуллин, И. Ф. Применение антипрогестинов для профилактики рецидивов после консервативной миомэктомии / И. Ф. Фаткуллин, А. Р. Баканова. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 101–106.
61. Чайка, К. В. Оптимизация консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста / К. В. Чайка. – Текст : непосредственный // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 109–112.
62. Шаповалова А. И. Оптимизация хирургического метода лечения миомы матки в предгравидарном периоде у женщин разных возрастных групп :специальность 3.1.4 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шаповалова Александра Игоревна ; Санкт-Петербургский государственный университет. – Санкт-Петербург, 2023. – 239 с. – Текст : непосредственный.
63. Щукина, Н. А. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин / Н. А. Щукина, Е. Н. Шеина, И. В. Барина. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 28–32.
64. Эндоскопическая миомэктомия: за и против / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, В. Г. Бреусенко [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 57–60.
65. Ярилин, А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярилин. – Текст : непосредственный. – Москва : Медицина, 1999. – С. 601–611.

66. Ящук, А. Г. Проллиферативная активность и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов в ткани миомы матки вне и во время беременности / А. Г. Ящук. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2016. – No 1(93). – С. 101–103.
67. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma / T. D. Lewis, M. Malik, J. Britten [et al.]. – Текст :электронный // Biomed Res Int. – 2018. – 2018:2414609. – doi: 10.1155/2018/2414609. PMID: 29780819; PMCID: PMC5893007.
68. A rare coincidence of different types of driver mutations among uterine leiomyomas (UL) / C. Holzmann, D. N. Markowski, S. Bartnitzke [et al.]. – Текст :электронный // Mol. Cytogenet. – 2015.–Vol. 8:76. – doi: 10.1186/s13039-015-0177-9. - DOI - PMC - PubMed
69. A single-cell atlas of the airway epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte / L. W. Plasschaert, R. Tilionis, R. Choo-Wing [et al.]. – Текст :непосредственный // Nature. – 2018. – Vol. 560. – P. 377–381.
70. Activation of protein kinase B by WNT4 as a regulator of uterine leiomyoma stem cell function / S. Liu, P. Yin, A. J. Dotts [et al.]. – Текст :непосредственный // Fertil. Steril. – 2020. – Vol. 114. – P. 1339–1349.
71. African ancestry and genetic risk for uterine leiomyomata / L. A. Wise, E. A. Ruiz-Narvaez, J. R. Palmer [et al.]. – Текст :непосредственный // Am. J. Epidemiol. – 2012. – Vol. 176(12). – P. 1159–1168.
72. An atlas of the aging lung mapped by single cell transcriptomics and deep tissue proteomics / I. Angelidis, L. M. Simon, I. E. Fernandez [et al.]. – Текст :электронный // Nat. Commun. – 2019. – Vol.10:963. – doi: 10.1038/s41467-019-08831-9. - DOI - PMC - PubMed
73. Analysis of MED12 Mutation in Multiple Uterine Leiomyomas in South Korean patients / M. Lee, K. Cheon, B. Chae [et al.]. – Текст :непосредственный // Int. J. Med. Sci. – 2018. – Vol. 15. – P. 124–128.

74. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S / E. E. Marsh, A. Al-Hendy, D. Kappus [et al.]. – Текст :непосредственный // *Women. J. Women's Health*. – 2018. – Vol. 27. – P.1359–1367.
75. Candidate Genes for Age at Menarche Are Associated With Uterine Leiomyoma / I. Ponomarenko, E. Reshetnikov, A. Polonikov [et al.]. – Текст :электронный // *Front. Genet*. – 2020. – Vol.11. – doi: 10.3389/fgene.2020.512940. - DOI - PMC – PubMed.
76. Clinical update of smooth muscle tumors of the uterus / Leigh A. Solomon, Veronical L. Schimp, Rouba AliFehmi [et al.]. – Текст :непосредственный // *J Minim Inv Gynecol*. – 2005. – Vol. 25(9). – P.1034–1039.
77. Co-treatment with letrozole during ovarian stimulation for IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis / N. S. Вьlow, M. Dreyer Holt, S. O. Skouby [et al.]. – Текст :непосредственный // *Reprod Biomed Online*. – 2022. – Vol. 44(4). – P. 717–736.
78. El Sabeh, M. The Future of Uterine Fibroid Management: a More Preventive and Personalized Paradigm / M. El Sabeh, M. A. Borahay. – Текст :непосредственный // *Reprod Sci*. – 2021. – Vol. 28(11). – P. 3285–3288.
79. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review / E. A. Stewart, C. L. Cookson, R. A. Gandolfo, R. Schulze-Rath. – Текст :непосредственный // *BJOG*. – 2017. – Vol. 124. – P. 1501–1512.
80. Estimating Uterine Fibroid SNP-Based Heritability in European American Women with Imaging-Confirmed Fibroids / M. J. Bray, L. K. Davis, E. S. Torstenson [et al.]. – Текст :непосредственный // *Hum. Hered*. – 2019. – Vol. 84. – P. 73–81.
81. Expanded Somatic Mutation Spectrum of MED12 Gene in Uterine Leiomyomas of Saudi Arabian Women / G. M. A. Ajabnoor, N. A. Mohammed, B. Banaganapalli [et al.]. – Текст :непосредственный // *Front. Genet*. – 2018. – Vol. 9. – P. 552.
82. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics / M. S. Islam, A. Ciavattin, F. Petraglia [et al.]. – Текст :непосредственный // *Hum Reprod Update*. – 2018. – Vol. 24(1). – P. 59–85.
83. Factors associated with successful pregnancy in women of late reproductive age

- with uterine fibroids who undergo embryo cryopreservation before surgery / N. Takahashi, M. Harada, R. Tanabe [et al.]. – Текст :непосредственный // J Obstet Gynaecol Res. – 2018. – Vol. 44(10). – P. 1956–1962.
84. Fukuyama, A. A case of uterine leiomyoma with intravenous leiomyomatosis histological investigation of the pathological condition / A. Fukuyama, Y. Yokoyama, M. Futagami. – Текст :непосредственный // Pathol Oncol Res. – 2011. – Vol. 17(1). – P. 171–174.
85. Giuliani, E. Epidemiology and management of uterine fibroids / E. Giuliani, S. As-Sanie, E. E. Marsh. – Текст :непосредственный // Int J Gynaecol Obstet. – 2020. – Vol. 149(1). – P. 3–9.
86. Health-related quality of life in pregnancy with uterine fibroid: a cross-sectional study in China / W. K. Ming, H. Wu, Y. Wu [et al.]. – Текст :непосредственный // Health Qual Life Outcomes. – 2019. – Vol. 17(1). – P. 89.
87. Histologické typy děložních myomů u pacientek v reprodukčním věku a postmenopauze [Histological types of uterine fibroids in reproductive age and postmenopausal women] / J. Kadlecová, R. Hudeček, L. Mekiňová [et al.]. – Текст :непосредственный // Ceska Gynekol. – 2015. – Vol. 80(5). – P. 360–4.
88. HMGA2 and MED12 alterations frequently co-occur in uterine leiomyomas / L. J. Galindo, T. Hernandez-Beefink, A. Salas [et al.]. – Текст :непосредственный // Gynecol. Oncol. – 2018. – Vol. 150. – P. 562–568.
89. Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells / A. Mas, I. Cervello, C. Gil-Sanchis [et al.]. – Текст :непосредственный // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98. – P. 741–751.
90. Identification of a novel diagnostic gene expression signature to discriminate uterine leiomyoma from leiomyosarcoma / C. L. Adams, I. Dimitrova, M. D. Post [et al.]. – Текст :электронный // Exp. Mol. Pathol. – 2019. – Vol. 110:104284. – doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104284. - DOI - PubMed
91. Increased expression of electron transport chain genes in uterine leiomyoma / A.

- Tuncal, H. H. Aydin, N. Askar [et al.]. – Текст :непосредственный // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2014. – Vol. 44(4). – P. 466–468.
92. Inhibition of tumor cell proliferation in human uterine leiomyomas by vitamin D via Wnt/ β -catenin pathway / A. Corachón, H. Ferrero, A. Aguilar [et al.]. – Текст :непосредственный // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111. – P. 397–407.
93. Inhibition of WNT/ β -catenin signaling under serum starvation and hypoxia induces adipocytic transdifferentiation in human leiomyoma cells / H. Harada, Y. Tsuda, K. Yabuki [et al.]. – Текст :непосредственный // *Lab. Investig.* – 2018. – Vol. 98. – P. 439–448.
94. Integrating liquid biopsies into the management of cancer / G. Siravegna, S. Marsoni, S. Siena, A. Bardelli. – Текст :непосредственный // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 14. – P. 531–548.
95. Integrative genomic and transcriptomic analysis of leiomyosarcoma / P. Chudasama, S. S. Mughal, M. A. Sanders [et al.]. – Текст: непосредственный // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9. – P.144.
96. Investigation of cardiovascular disease risk in women with uterine leiomyomas / V. Korkmaz, E. Ozkaya, S. Ozer Kadife [et al.]. – Текст :непосредственный // *J Med Sci.* – 2016. – Vol.185(3). – P. 689693.
97. Keller, E. J. Fibroid treatment options: a ten year analysis of utilization and referral patterns / E. J. Keller, H. Chrisman, R. Vogelzang. – Текст :непосредственный // *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* – 2015. – Vol. 26, No 2. – P. S 137.
98. Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery / P. Vergani, A. Locatelli, A. Ghidini [et al.]. – Текст :непосредственный // *Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 109. – P. 410–414.
99. Lethaby, A. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas) / A. Lethaby, B. Vollenhoven. – Текст :непосредственный // *BMJ Clin. Evid.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 814.
100. Letrozole as premedication of high intensity focused ultrasound treatment of uterine

- fibroids: A retrospective observation study / W. C. Chen, C. C. Hsu, H. J. Huang [et al.]. – Текст :электронный // *Front Med (Lausanne)*. – 2022. – Vol.9:1069654. – doi: 10.3389/fmed.2022.1069654. PMID: 36561715; PMCID: PMC9763453.
101. LncRNA APTR Promotes Uterine Leiomyoma Cell Proliferation by Targeting ER α to Activate the Wnt/ β -Catenin Pathway /W. Zhou, G. Wang, B. Li [et al.]. – Текст :электронный // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol.11:536346. – doi: 10.3389/fonc.2021.536346. - DOI - PMC – PubMed
102. Machado-Lopez, A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids / A. Machado-Lopez, C. Simyn, A. Mas. – Текст :непосредственный // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22(16). – P.8483.
103. Magnetic nanoparticles as a new approach to improve the efficacy of gene therapy against differentiated human uterine fibroid cells and tumor-initiating stem cells / S. M. Shalaby, M. K. Khater, A. M. Perucho [et al.]. – Текст :непосредственный // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105. – P. 1638–1648.
104. Mas, A. Molecular differential diagnosis of uterine leiomyomas and leiomyosarcomas / A. Mas, C. Simon. – Текст :непосредственный // *Biol. Reprod.* – 2019. – Vol.101. – P. 1115–1123.
105. McKeage, K. Ulipristal acetate: a review of its use in emergency contraception /K. McKeage, J. D. Croxtall. – Текст :непосредственный// *Drugs.* – 2011. – Vol. 71(7). – P. 935–45.
106. Mechanical stiffness augments ligand-dependent progesterone receptor B activation via MEK 1/2 and Rho/ROCK-dependent signaling pathways in uterine fibroid cells / C. N. Cordeiro Mitchell, M. S. Islam, S. Afrin [et al.]. – Текст :непосредственный // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 116. – P. 255–265.
107. MED12 mutations in uterine fibroids--their relationship to cytogenetic subgroups / D. N. Markowski, S. Bartnitzke, T. Lцning [et al.]. – Текст :непосредственный // *Int. J. Cancer.* – 2012.– Vol. 131. – P. 1528–1536.
108. Megley, S. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of uterine myoma / S.

- Megley. – Текст :непосредственный // *New Medical Technologies*. – 2005. – No 2. – P. 88–96.
109. Mifepristone for uterine fibroids / M. Tristan., L. J. Orozco, A. Steed [et al.]. – Текст :электронный // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. 8:Cd007687. – doi: 10.1002/14651858.CD007687.pub2. - DOI - PMC – PubMed
110. Minimally invasive surgery for uterine fibroids / Y. Wang, S. Zhang, C. Li [et al.]. – Текст :непосредственный // *Ginekol Pol.* – 2020.– Vol. 91(3). – P. 149–157.
111. MiR-150-5p May Contribute to Pathogenesis of Human Leiomyoma via Regulation of the Akt/p27(Kip1) Pathway In Vitro / J. H. Lee, Y. S. Choi, J. H. Park [et al.]. – Текст :непосредственный // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – P. 2684.
112. Molecular, spatial, and functional single-cell profiling of the hypothalamic preoptic region / J. R. Moffitt, D. Vambah-Mukku, S. W. Eichhorn [et al.]. –Текст :электронный // *Science*. – 2018;.362:eaau5324. – doi: 10.1126/science.aau5324. - DOI - PMC - PubMed
113. Moyo, M. B. Altered chromatin landscape and enhancer engagement underlie transcriptional dysregulation in MED12 mutant uterine leiomyomas / M. B. Moyo, J. B. Parker, D. Chakravarti. – Текст :непосредственный // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11. – P.1019.
114. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy / G. N. Milazzo, A. Catalano, V. Badia [et al.]. – Текст :непосредственный // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2017. – Vol. 43(12). – P.1789–1804.
115. Myomas and reproductive function. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. – Текст :непосредственный // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 90. – P. 125–30.
116. Myometrial progesterone hyper-responsiveness associated with increased risk of human uterine fibroids / M. Omar, A. Laknaur, A. Al-Hendy, Q. Yang. – Текст :непосредственный // *BMC Womens Health.* – 2019. – Vol. 19. – P. 92.
117. Navin, N. E. The first five years of single-cell cancer genomics and beyond / N. E.

- Navin. – Текст: непосредственный // *Genome Res.* – 2015. – Vol. 25. – P.1499–1507.
118. Non-hysteroscopic Myomectomy and Fertility Outcomes: A Systematic Review / M. Orlando, S. Kollikonda, L Hackett, R. Kho. – Текст :непосредственный // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2021. – Vol. 28(3). – P. 598–618.
119. Oncogenic exon 2 mutations in Mediator subunit MED12 disrupt allosteric activation of cyclin C-CDK8/19 / M. J. Park, H. Shen, J. M. Spaeth [et al.]. – Текст :непосредственный // *J. Biol. Chem.* – 2018. – Vol. 293. – P.4870–4882.
120. Ooi, A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research /A. Ooi. – Текст :непосредственный // *Semin. Cancer Biol.* – 2020. – Vol. 61. – P. 158–166.
121. Optimization of methods of diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in women of reproductive age /O. Doroha, I. Iarotska, A.Vitiuk, H. Strelko. – Текст :непосредственный // *Georgian Med News.* – 2019. – Vol. 297. – P. 35–40.
122. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate ☆/ J. Donnez, F. Vбzquez, J. Tomaszewski. – Текст :непосредственный // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 101(6). – P.1565–73.
123. Phenome-wide heritability analysis of the UK Biobank / T. Ge, C. Y. Chen, B. M. Neale [et al.]. – Текст :электронный // *PLoS Genet.* – 2017. 13:e1006711. – doi: 10.1371/journal.pgen.1006711. - DOI - PMC – PubMed
124. Prasad, V. Precision oncology: Origins, optimism, and potential / V. Prasad, T. Fojo, M. Brada. – Текст :непосредственный // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. e81–e86.
125. Pregnancy-related fibroid reduction / S. K. Laughlin, A. H. Herring, D. A. Savitz [et al.]. – Текст :непосредственный // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94. – P. 2421–2423.
126. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma / H. Ishikawa, K. Ishi, V. A. Serna [et al.]. – Текст :непосредственный // *Endocrinology.* – 2010. – Vol. 151. – P. 2433–2442.
127. Progesterone receptor antagonist provides palliative effects for uterine leiomyoma through a Bcl-2/Beclin1-dependent mechanism / L. Zhang, Q. Feng, Z. Wang [et al.]. –

Текст :электронный // Biosci. Rep. – 2019. – Vol.39:BSR20190094. – doi: 10.1042/BSR20190094. - DOI - PMC - PubMed

128. Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells / P. Yin, Z. Lin, Y. H. Cheng [et al.]. – Текст :непосредственный // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 4459–4466.

129. Proinflammatory mediators and reproductive failure in women with uterine fibroids / O. Sevostyanova, T. Lisovskaya, G. Chistyakova [et al.]. – Текст :непосредственный // Gynecol Endocrinol. – 2020. – Vol. 36(sup1). – P. 33–35.

130. Reis, F. M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids / F. M. Reis, E. Bloise, T. M. Ortiga-Carvalho. – Текст :непосредственный // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 34. – P. 13–24.

131. Replication of GWAS loci revealed the moderate effect of TNRC6B locus on susceptibility of Saudi women to develop uterine leiomyomas / N. S. Bondagji, F. A. Morad, A. A. Al-Nefaei [et al.]. – Текст :непосредственный // J. Obstet. Gynecol. Res. – 2017. – Vol. 43. – P. 330–338.

132. Role of Transforming Growth Factor β in Uterine Fibroid Biology / M. Ciebiera, M. Włodarczyk, M. Wrzosek [et al.]. – Текст :непосредственный // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18. – P. 2435.

133. Sabry, M. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma / M. Sabry, A. Al-Hendy. – Текст :электронный // Obstet. Gynecol. Int. – 2012. – 2012:943635. – doi: 10.1155/2012/943635. - DOI - PMC – PubMed.

134. Sangkomkamhang, U. S. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy) / U. S. Sangkomkamhang, P. Lumbiganon, P. Pattanittum. – Текст :электронный // Cochrane Database Syst. Rev. – 2020. – Vol.11:CD008994. – doi: 10.1002/14651858.CD008994.pub3. - DOI - PMC – PubMed

135. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas / L. Deng, T. Wu, X. Y. Chen [et al.]. – Текст :электронный // Cochrane Database Syst. Rev. –

2012. – Vol.10:Cd005287. – doi: 10.1002/14651858.CD005287.pub4. – DOI – PubMed
136. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids / A. Murji, L. Whitaker, T. L. Chow, M. L. Sobel. – Текст :электронный // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – Vol.4:Cd010770. – doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2. - DOI - PMC - PubMed.
137. Shibue, T. EMT, CSCs, and drug resistance: The mechanistic link and clinical implications / T. Shibue, R. A. Weinberg. – Текст: непосредственный // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 14. – P. 611–629.
138. Somigliana, E. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence /E. Somigliana. – Текст :непосредственный// Human Reproduction. – 2007. – Vol. 13, No 5. – P. 465–76.
139. Soysal, S. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial / S. Soysal, M. E. Soysal. – Текст :непосредственный // Gynecol Obstet Invest. – 2005. – Vol. 59. – P. 29–35.
140. Special contributors. The management of uterine leiomyomas / G. A. Vilos, C. Allaire, P. Y. Laberge, N. Leyland. – Текст :непосредственный // J Obstet Gynaecol Can. – 2015. – Vol. 37(2). – P.157 – 178.
141. Surrey, E. S. Impact of intramural leiomyomata on in-vitro fertilisation-embryo transfer cycle outcome / E. S. Surrey. – Текст :непосредственный // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 15. – P. 239–242.
142. Svensson, V. Exponential scaling of single-cell RNA-seq in the past decade / V. Svensson, R. Vento-Tormo, S. A. Teichmann. – Текст : непосредственный // Nat. Protoc. – 2018. – Vol. 13. – P. 599–604.
143. Systematic dissection of genomic features determining transcription factor binding and enhancer function / S. R. Grossman, X. Zhang, L. Wang [et al.]. –Текст :электронный // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2017. – Vol. 114:e1291–e1300. – doi: 10.1073/pnas.1621150114. - DOI - PMC - PubMed

144. Tanay, A. Scaling single-cell genomics from phenomenology to mechanism / A. Tanay, A. Regev. – Текст :непосредственный // *Nature*. – 2017. – Vol. 541. – P. 331–338.
145. Taran, F. A. Racial diversity in uterine leiomyoma clinical studies / F. A. Taran, H. L. Brown, E. A. Stewart. – Текст :непосредственный // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, No 4. – P. 1500–1503.
146. The burden of uterine fibroids in five European countries / E. Downes, V. Sikirica, J. Gilabert-Estelles [et al.]. – Текст :непосредственный // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 152, No 1. – P. 96–102.
147. The prevalence of metabolic syndrome in premenopausal and postmenopausal women in Southern Thailand / N. Jeenduang, R. Trongsakul, P. Inhongsa, P. Chaidach. – Текст :непосредственный // *Gynecol Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30(8): – P. 573576
148. Transforming growth factor- β signaling pathway cross-talking with ER α signaling pathway on regulating the growth of uterine leiomyoma activated by phenolic environmental estrogens in vitro / Y. Shen, Y. Wu, Q. Lu [et al.]. – Текст :непосредственный // *Tumour. Biol.* – 2016. – Vol. 37. – P. 455–462.
149. Ulipristal acetate decreases active TGF- β 3 and its canonical signaling in uterine leiomyoma via two novel mechanisms / T. D. Lewis, M. Malik, J. Britten [et al.]. – Текст :непосредственный // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111. – P. 806–815.
150. Ulipristal acetate decreases transforming growth factor β 3 serum and tumor tissue concentrations in patients with uterine fibroids / M. Ciebiera, M. Włodarczyk, M. Wrzosek [et al.]. – Текст :непосредственный // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 109. – P. 501–507.
151. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options / M. Farris, C. Bastianelli, E. Rosato [et al.]. – Текст :непосредственный // *Ther Clin Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15. – P. 157–178.
152. Uterine fibroids: Pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction / A. Ciavattini, J. Di Giuseppe, P. Stortoni [et al.]. – Текст :электронный // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2013. – 2013:173184. – doi: 10.1155/2013/173184. - DOI - PMC – PubMed

153. Velez Edwards, D. R. Association of age at menarche with increasing number of fibroids in a cohort of women who underwent standardized ultrasound assessment / D. R. Velez Edwards, D. D. Baird, K. E. Hartmann. – Текст :непосредственный // *Am. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 178. – P. 426–433.
154. Vitamin D3 Inhibits Wnt/ β -Catenin and mTOR Signaling Pathways in Human Uterine Fibroid Cells / A. Al-Hendy, M. P. Diamond, T. G. Boyer, S. K. Halder. – Текст :непосредственный // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101. – P. 1542–1551.
155. Walker, W. J. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: a series of 56 completed pregnancies / W. J. Walker, S. J. McDowell. – Текст :непосредственный // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 195. – P. 1266–1271.
156. William, H. Parker. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine Myomas / William H. Parker. – Текст :непосредственный // *Fertil Steril.* – 2007. – Vol. 87. – P. 725–36.
157. Wise, L. A. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause / L. A. Wise, S. K. Laughlin-Tommaso. – Текст :непосредственный // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 59. – P. 2–24.
158. Zhang, Y. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer / Y. Zhang, X. Wang. – Текст :непосредственный // *J. Hematol. Oncol.* – 2020. – Vol.13. – P.165.