Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШРАМКО СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА

ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МАТКИ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

Специальность: 14.01.01. – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор Л.Г. Баженова

доктор биологических наук,
профессор Л.Ф. Гуляева

Новокузнецк – 2018 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ …….. 4
ВВЕДЕНИЕ …….. 7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ …… 19
1.1 Современные представления о патогенезе пролиферативных заболеваний матки ……..... 19
1.2 Стероидные рецепторы: регуляция и роль в пролиферативных заболеваниях матки ……..... 28
1.3 Опухолевый супрессор PTEN и его роль в регуляции пролиферативных процессов……..……..... 32
1.4 Регуляция клеточного цикла: пролиферация и апоптоз …….. 36
1.5 Иммунорегуляторные белки и их роль в пролиферативных процессах матки.…….. 40
1.6 Современная тактика ведения больных с доброкачественными пролиферативными заболеваниями матки ……..... 41
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ …….. 49
2.1 Дизайн исследования…… 49
2.2 Иммунохимическое исследование……. 51
2.3 Молекулярно-генетическое исследование…… 52
2.4 Патоиммуногистохимическое исследование…… 53
2.5 Методы статистической обработки…… 60
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК В ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ 63
3.1 Больные с простой изолированной миомой матки ……... 63
3.2 Больные с изолированной клеточной миомой матки ……..... 69
3.3 Больные с сочетанием простой миомы матки и аденомиоза …..... 73
3.4 Больные с сочетанием клеточной миомы матки и аденомиоза ….. 79
3.5 Больные с изолированным аденомиозом …….. 84
3.6 Больные с лейомиосаркомой матки ……... 90

Глава 4. ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ……..... 95

4.1 Содержание белков семейства макроглобулинов и их иммунных комплексов в сыворотке крови обследованных больных 95

4.2 Содержание некоторых острофазных белков и интерлейкинов в сыворотке крови обследованных больных ……..... 99

Глава 5. СЫВОРОТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ, ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ СТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ОПУХОЛЕВОГО СУПРЕССОРА PTEN ……..... 105

5.1 Гормональный профиль в группах обследованных больных ……. 105

5.2 Профиль экспрессии генов стероидных рецепторов в тканях матки (патологических узловых образованиях и окружающем миометрии) ... 107

5.3 Экспрессия генов опухолевого супрессора PTEN в тканях матки (патологических узловых образованиях и окружающем миометрии).. 112

Глава 6. ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИММУНО-ГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ – РЕГУЛЯ-ТОРОВ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА ……..... 115

Глава 7. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ПРО-ЛИФЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА В МАТКЕ ……..... 135

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ……..... 162

ВЫВОДЫ ……. 196

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ……. 199

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ …… 201

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

А – группа больных с изолированным аденомиозом

АБГ – ассоциированный с беременностью альфа-2-гликопротеин

АГнРГ – аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона

АГЭ – атипическая гиперплазия эндометрия

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АТ – альфа-1-антитрипсин

БГЭ – базальная гиперплазия эндометрия

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ГПЭ – простая гиперплазия эндометрия

ДДДМЖ – доброкачественная диффузная дисплазии молочных желез

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДОЯ – доброкачественные опухоли яичников

ДЭК – диатермоконизация шейки матки

ИГХ – иммуногистохимический метод исследования

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

КМ – группа больных с изолированной клеточной миомой

КМ+А – группа больных с клеточной миомой в сочетании с аденомиозом

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛНГ-ВМК – левоноргестрелсодержащая внутриматочная рилизинговая система «Мирена»

ЛМС – лейомиосаркома матки

ЛФ – лактоферрин

М – группа больных с изолированной простой миомой матки

М+А – группа больных с простой миомой в сочетании с аденомиозом

МГ – альфа-2-макроглобулин

МЖ – молочные железы

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ – магнитно-резонансная томография
НГЭ – наружный генитальный эндометриоз
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ПЭ – полип эндометрия
СК2 – серинтреониновая киназа-2
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХГЧ – хорионический гонадотропин человеческий
ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2
ЭМА – эмболизация маточных артерий
Bcl-2 – онкопротеин ингибитора апоптоза
E2 – эстрадиол
EGF – Epidermal Growth Factor (эпидермальный фактор роста)
ER – гены эстрогенных рецепторов
ER α – гены эстрогенных рецепторов α
ER в – гены эстрогенных рецепторов β
ER α – эстрогеновые рецепторы α
ER β – эстрогеновые рецепторы β
HSD17B2 – 17 beta-гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа
hsp90 – белок теплового шока (heat shock PGRotein)
IGF- I – инсулиноподобный фактор роста
IgG – иммуноглобулин класса G
JZ – Junction Zone (зона слияния)
Ki-67 – маркер пролиферативной активности ядерный белок
MAP – mitogen-activated PGRotein kinase (митоген активная протеин киназа)
PGR – гены прогестероновых рецепторов
PGR – прогестероновые рецепторы
PI3K – фосфоинозитол-3- киназный путь

PIP2 – липидная киназа-2

PIP3 – липидная киназа-3

PPAR- γ – пероксисомный пролифератор-активированный рецептор γ

PTEN – Phosphatase and TENsin homologue deleted on chromosome-10

SMAD3 – Similar to Mothers Against Decapentaplegic-3

TGF- β – Transforming Growth Factor β (трансформирующий фактор β)

TNF- α – Tumor Necrosis Factor- α (фактор некроза опухоли α)

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Доброкачественные пролиферативные заболевания матки – лейомиома и аденомиоз в настоящее время занимают ведущие позиции в структуре гинекологических заболеваний, уступая первое место лишь воспалительным процессам женских половых органов. Лейомиома матки регистрируется у 50–77% женщин, при этом истинная распространенность патологии не известна, так как в большинстве случаев (80–50%) заболевание протекает бессимптомно, являясь случайной находкой патологоанатомического исследования [1, 197, 350, 356]. В репродуктивном возрасте лейомиома матки регистрируется у 30% женщин, в перименопаузальном периоде – у 40% [34, 221, 283, 346]. Необходимо признать, что подавляющее большинство операций (70%) в гинекологическом стационаре выполняется по поводу миомы матки, причем гистерэктомия является наиболее распространенным объемом оперативного вмешательства [116]. В связи с этим, появившаяся в последние годы тенденция к «омоложению» заболевания, придает проблеме её лечения чрезвычайную актуальность [67, 84, 131, 350]. С точки зрения эпидемиологии, лейомиома и аденомиоз не являются опухолевыми заболеваниями [365], а потому, сведение к минимуму количества выполняемых гистерэктомий является чрезвычайно актуальной задачей на сегодняшний день [116, 126].

Множественность полисистемных нарушений, лежащих в основе патогенеза пролиферативных заболеваний матки, значительно затрудняет выбор рациональной тактики ведения и требует системной оценки совокупности множества факторов [67, 122, 124, 194, 364]. Определяющими моментами при выборе метода лечения миомы являются: возраст пациентки, её репродуктивные планы, особенности клинической симптоматики, размеры, расположение и численность узлов, наличие сопутствующей патологии (гиперплазия эндометрия, аденомиоз) и, наконец, предпочтения женщины [1, 53, 67, 95, 124]. При этом, даже строго пер-

сонифицированный подход, с разработкой индивидуальной программы лечения, позволяет лишь стабилизировать процесс, нивелировать симптоматику и, в ряде случаев, избежать гистерэктомии, не гарантируя полного излечения. После отмены препаратов, а в ряде случаев и на фоне проводимой терапии, заболевание прогрессирует [17, 126]. Многими авторами указывается на достаточно высокую частоту рецидивов заболевания после миомэктомии (2,1–55%), а в трети случаев (14–37%), пациентки подвергаются повторным оперативным вмешательствам [7, 48, 49].

Считается, что чаще лейомиома матки и аденомиоз сочетаются (85%), нежели наблюдаются в изолированных формах [32, 153, 165]. Такой альянс затрудняет лечение, в 75% случаев лечебные мероприятия завершаются гистерэктомией [26, 78, 205, 339]. В этой связи, применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с целью стабилизации роста узлов при сочетанной патологии скорее будет рискованным выбором, нежели целесообразным из-за способности препаратов поддерживать прогрессию эндометриоза [284]. Безусловно, КОК имеют свою нишу в случаях сочетания миомы с гиперпластическими процессами эндометрия, синдромом поликистозных яичников и после миомэктомии [1, 69, 122, 124, 278], но их назначение при наличии аденомиоза является не вполне обоснованным [284].

В качестве альтернативы хирургическому лечению миомы последнее десятилетие ознаменовано широким внедрением органосохраняющих регрессионных методов лечения [2, 137, 197, 350]. Определяющими факторами в выборе метода являются параклинические характеристики узлов, позволяющие лишь опосредованно судить о гистологическом типе миомы и её пролиферативном потенциале. Преобладание соединительнотканных элементов и скудный кровоток по данным УЗИ характерен для простых узлов, где патогенетически обоснованным методом лечения выступает абляция узлов фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии [2, 16, 28, 137]. В свою очередь, характерной особенностью клеточной (пролиферирующей) миомы является хорошее кровоснабжение. Узлы клеточной миомы чувствительны к транзиторной ишемии, по-

этому, в данном случае предпочтительным методом лечения будет являться эмболизация маточных артерий (ЭМА) [109, 357]. В этой связи, сложности предоперационной дифференциальной диагностики крупной лейомиомы и лейомиосаркомы, в силу активного кровотока и отсутствия патогномоничных признаков инструментальных методов исследования, значительно ограничивают возможности выбора регрессионных способов лечения [197, 344, 350, 357]. В настоящее время доказано отсутствие риска малигнизации лейомиомы матки, в свою очередь, онкологический аспект аденомиоза активно обсуждается, кроме этого установлен повышенный риск малигнизации сочетанной патологии [32, 34, 123, 129, 153, 266, 372]. К тому же, наличие аденомиоза способно снижать эффективность регрессионных методик лечения, что необходимо учитывать при выборе альтернативного метода [172].

УЗ диагностика в части определения гетеротопий при множественной миоме и больших размерах матки представляется затруднительной [26]. В то же время, каждый 2-й случай УЗИ сопряжен с гипердиагностикой аденомиоза и не имеет патоморфологического подтверждения при исследовании операционного материала [26, 27]. В свою очередь, данные МРТ исследования тесно коррелируют с результатами гистологической верификации аденомиоза [258], но не всегда доступны и затратны.

Таким образом, верификация сочетанных состояний, определение морфотипа узла и исключение риска лейомисаркомы имеет решающее значение для определения тактики ведения − вариантов медикаментозной терапии и выбора методов лечения [131].

Патогенетические механизмы пролиферативных заболеваний матки, несмотря на активность и разноплановость научного поиска во многом не ясны [6, 58, 105, 117]. Остаются не понятными причины безудержного роста миоматозных узлов и прогрессии аденомиоза в одних случаях, и, напротив, стабилизирующие факторы, приводящие к асимтомному течению заболеваний − в других [8, 77, 88, 89]. Проведение глубокого сравнительного анализа клинико-анамнестических, молекулярно-генетических и иммунологических характери-

стик доброкачественных заболеваний матки в сочетанных и изолированных формах, а также злокачественной лейомиосаркомы в рамках одного клинического исследования позволит приблизиться к пониманию патогенетических механизмов формирования различных вариантов пролиферативных заболеваний матки и выявить факторы риска развития простой и клеточной миомы, аденомиоза и злокачественной трансформации миометрия. К сожалению, клиническому методу, в плане верификации состояний, отводится лишь вспомогательная роль [24, 53, 143, 172, 187, 188]. Но, разграничение факторов риска по значимости позволит использовать их в качестве предикторов на самых начальных этапах заболевания, что особенно важно. Это даст возможность прогнозировать течение пролиферативного процесса в матке и персонифицировать лечебные подходы, используя ресурс главного инструмента врача – клинического метода.

Степень разработанности темы исследования

В патогенезе миомы матки основная роль принадлежит нарушению в рецепции и синтезе прогестерона [347, 365], аденомиоз считается эстрогенассоциированным опухолеподобным процессом [204, 375]. Если учесть, что в подавляющем большинстве случаев миома матки и аденомиоза сочетаются, то безуспешность лечебных мероприятий во многом объясняется существованием различий в патогенетических механизмах [5, 26, 32, 78, 82]. Необходимость дифференциации аденомиоза и определение морфологического типа узла имеет стратегическое значение для выбора тактики лечения [124, 129]. Так, использование КОК с целью контрацепции и стабилизации процесса при сочетанной патологии является рискованным подходом [284]. Применение же регрессионных методик ограничено отсутствием возможности выполнения гистологического исследования, исключения лейомиосаркомы, когда необходим радикальный подход и аденомиоза, способного снижать эффективность лечения [157, 171, 196, 343, 349, 356]. Высокоинформативные методы верификации аденомиоза имеют широкий диапазон значимости и специфичности, а в ряде случаев, может быть недоступно по разным причинам [15, 26, 145]. Многими авторами прово-

дятся исследования, направленные на совершенствование клинического метода верификации аденомиоза и миомы матки. Сравнительное изучение различных вариантов пролиферативных заболеваний в рамках одного исследования не проводилось [Шрамко С.В.].

Цель исследования: Оптимизация лечебной тактики больных с доброкачественными заболеваниями матки путем определения клинико-анамнестических, иммунологических и молекулярно-генетических предикторов развития различных вариантов пролиферативных процессов в миометрии.

Для достижения поставленной цели определены следующие **задачи исследования:**

1. Определить предикторы развития различных вариантов пролиферативных заболеваний матки путем анализа клинико-анамнестических данных и преморбидного фона больных.

2. Изучить сывороточные концентрации белков семейства макроглобулинов – альфа-2-макроглобулина (МГ), ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина (АБГ), их иммунокомплексов с IgG, антитрипсина, лактоферрина и провоспалительных цитокинов у пациенток с различными клиническими вариантами пролиферативных заболеваний матки.

3. Провести сравнительный анализ уровней экспрессии генов стероидных половых рецепторов в патологических участках и окружающем миометрии с сывороточным содержанием половых стероидных гормонов.

4. Исследовать уровни экспрессии гена опухолевого супрессора PTEN (Phosphatase and TENsin homologue deleted on chromosome 10) в тканях матки при доброкачественных заболеваниях и лейомисаркоме, установить его прогностическую значимость в определении риска развития злокачественной трансформации миометрия.

5. Провести сравнительный анализ иммуногистохимических показателей экспрессии маркера пролиферативной клеточной активности (Ki-67) и уровня экспрессии антител к антиапоптотическому онкобелку (Bc1-2) при различных вариантах доброкачественных пролиферативных заболеваний матки и лейомиосаркоме.

6. На основании сравнительной оценки клинико-иммунологических и молекулярно-генетических данных определить ведущие механизмы в развитии различных вариантов пролиферативных заболеваний матки и обосновать патогенетически направленную терапию.

7. Разработать алгоритм тактики ведения больных с пролиферативными заболеваниями матки, использую балльную шкалу клинической оценки риска развития сочетанной патологии, клеточного морфотипа узла и лейомиосаркомы.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных и преморбидного фона больных с миомой матки и аденомиозом в сочетанных и изолированных вариантах с различными морфологическими типами узлов, а также лейомиосаркомой в рамках одного исследования.

Впервые разграничены факторы риска в развитии различных вариантов пролиферативных заболеваний матки по их значимости и роли.

Впервые на клиническом материале установлено в качестве предикторов развития сочетанной патологии наличие соединительнотканной недостаточности и аппендэктомии. Впервые установлена роль заболеваний щитовидной железы со снижением ее функции в развитии клеточного морфологического типа миоматозного узла.

Впервые в качестве предикторов лейомисаркомы матки установлены сахарный диабет и ожирение.

Впервые проведен сравнительный анализ сывороточных уровней белков семейства макроглобулинов, их иммунных комплексов IgG при доброкачественных пролиферативных заболеваниях матки и злокачественной лейомиосаркоме в рамках одного клинического исследования.

Впервые проведено сравнительное молекулярно-генетическое исследование по экспрессии генов стероидных рецепторов и опухолевого супрессора PTEN у больных с различными вариантами доброкачественных пролиферативных заболеваний матки и лейомисаркомой в рамках одного исследования. Впер-

вые установлена роль угнетения экспрессии гена опухолевого супрессора PTEN в развитии злокачественной трансформации миометрия и предложено использование данного показателя в качестве маркера лейомисаркомы.

Впервые на основании выявленных клинико-анамнестических предикторов развития различных вариантов пролиферативных заболеваний матки разработаны шкалы балльных оценок риска развития аденомиоза в сочетании с миомой матки, клеточной миомы и лейомиосаркомы. Клинический метод прогноза течения пролиферативного процесса в матке позволяет оптимизировать лечебно-тактические подходы и диспансеризацию больных с пролиферативными заболеваниями матки.

Теоретическая и практическая значимость

Предложены шкалы балльной оценки риска развития аденомиоза, клеточного морфологического типа узла и лейомисаркомы с целью выбора эффективной тактики ведения, персонификации лечебных и противорецидивных мероприятий.

Перед назначением противорецидивного лечения больным с пролиферативными заболеваниями матки предложено проводить исследование гормонального тиреоидного статуса и эхографическое исследование щитовидной железы, направленное на выявление заболеваний щитовидной железы. При установлении патологии щитовидной железы необходимо назначение коррегирующей терапии и совместное динамическое наблюдение эндокринолога.

Исследование экспрессии гена опухолевого супрессора PTEN в ткани удаленного миоматозного узла позволит прогнозировать благоприятное течение пролиферативного процесса в матке и определять риски злокачественной трансформации миометрия. Подход позволит осуществлять эффективную диспансеризацию больных с пролиферативными заболеваниями матки.

Характеристики изолированной миомы матки, аденомиоза в сочетанных и изолированных вариантах, по преобладанию экспрессии генов эстрогеновых либо прогестероновых рецепторов, позволят обоснованно определять направленность протворецидивной терапии с использованием блокаторов или модулято-

ров прогестероновых рецепторов при изолированной миоме матки, антиэстрогеновых препаратов (АГнРГ) при изолированном аденомиозе. Отсутствие значимой экспрессии генов стероидных рецепторов, провоспалительный характер изменений уровней цитокинов и острофазных белков при сочетанной патологии требует включение в схемы лечения НПВС (ингибиторы ЦОГ-2).

Методология и методы исследования

Объектом исследования в диссертационной работе являлись пролиферативные заболевания матки (миома, аденомиоз) в сочетанных и изолированных вариантах и злокачественная лейомисаркома, предсталяющие проблемное поле в плане разграничения состояний, определения риска, прогноза течения и выбора лечебной тактики, поэтому подлежит изучению. Предметом исследования являлись особенности данных анамнеза и преморбидного фона каждого из вариантов заболеваний, изменения содержания острофазовых реактантов, провоспалительных цитокинов, белков семейства макроглобулинов, стероидных гормонов в венозной крови и профиля генов стероидных рецепторов, опухолевого супрессра *PTEN*, маркеров пролиферации и апоптоза в тканях матки. Исследование проводилось в период 2009–2016 гг., в клиниках г. Новокузнецка Кемеровской области. При написании работы в методологическом плане применялась совокупность общенаучных и специальных методов. В числе общенаучных методов использовались теоретические методы: восхождение от абстрактного к конкретному, заключавшееся в выявлении наиболее характерных особенностей преморбидного фона и фактроров риска, способствующих формированию определенного клинико-патогенетического варианта течения пролиферативного процесса в матке. Кроме того, применялся метод логистической регрессии, заключавшийся в разработке математических моделей заболеваний с учетом значимых клинико-анамнестических и лабораторных показателей для объективизации оценки риска наличия аденомиоза, пролиферирующей миомы матки и лейомисаркомы. Из экспериментальных методов исследования использовались: метод наблюдения (ретроспективный анализ медицинских карт прооперированных больных с 1994–

2016 гг. в онкологическом диспансере и гинекологических клиниках города), метод эксперимента (изучение сывороточного содержания острофазовых реактантов, провоспалительных цитокинов, стероидных гормонов в образцах венозной крови пациенток перед оперативным вмешательством, уровней экспрессии генов стероидных рецепторов, опухолевого супрессора *PTEN*, маркера пролиферации Ki-67и антиапоптотиеского белка Bcl-2 в тканях матки), метод сравнения (анализ лабораторных данных в зависимости от морфологического типа узлов, наличия аденомиоза, злокачественной трансформации миометрия, коррелятивный анализ результатов исследования). Из эмпирически-теоретических методов использовались методы аналогии, индукции и дедукции (сравнение полученных результатов с опубликованными данными других авторов, позволяющее выдвинуть ряд предположений по различиям в патогенезе пролиферативных заболеваний матки, а также по наличию факторв риска, позволяющих прогнозировать течение заболевания, персонифицировать лечебную тактику).

Положения, выносимые на защиту:

1. Вероятность развития изолированной миомы матки увеличивают бесплодие, отсутствие родов и оперативные вмешательства на молочной железе по поводу фиброаденомы. Факторами риска клеточной миомы следует считать заболевания щитовидной железы со снижением ее функции и оперативные вмешательства на матке во время беременности. Вероятность развития изолированного аденомиоза увеличивают: нарушение менструального цикла с периода менархе, наличие патологии желудочно-кишечного тракта, гепато-билиарного комплекса, внутриматочные вмешательства. Факторами риска сочетанной патологии являются: многократные аборты, воспалительные заболевания органов малого таза, наличие варикозной болезни нижних конечностей и аппендэктомии в анамнезе. Факторами риска развития лейомисаркомы матки являются: развитие ожирения и сахарного диабета у женщин с миомой матки в возрасте старше 50 лет.

2. Любой пролиферативный процесс в матке сопровождается значимым снижением сывороточной концентрации МГ, повышением содержания ЛФ и ги-

персекрецией провоспалительных цитокинов, что соответствует типичной воспалительной реакции с увеличением степени ее выраженности от изолированной патологии к сочетанной, достигая максимума при лейомиосаркоме.

3. Преобладание экспрессии генов прогестероновых рецепторов в узлах изолированной миомы при высокой экспрессии гена опухолевого супрессора PTEN свидетельствует о локальной гиперпрогестеронемии и отсутствии риска малигнизации. Использование блокаторов прогестероновых рецепторов у больных изолированной миомой патогенетически обоснованно. Высокая экспрессия генов эстрогеновых рецепторов на фоне низкой экспрессии гена PTEN в очагах изолированного аденомиоза свидетельствует о локальной гиперэстрогении и наличии риска злокачественной трансформации. Использование антиэстрогенных препаратов и прогестогенов при лечении изолированного аденомиоза патогенетически обоснованно. В узловых образованиях сочетанной патологии гены эстрогеновых и прогестероновых рецепторов экспрессируются в равной степени и незначимо на фоне низкой экспрессии гена PTEN при высокой частоте воспалительных изменений в органах, что свидетельствует о переключении клеточной регуляции с гормонозависимых механизмов на провоспалительные и наличии риска малигнизации. Включение в лечебные схемы НПВС является патогенетически обоснованным.

4. Основная роль в росте простых миоматозных узлов и прогрессии изолированного аденомиоза принадлежит процессам подавления апоптоза. При сочетанной патологии и клеточной миоме матки процессы пролиферации и апоптоза равнозначны. Основная роль в механизмах прогрессирования злокачественной трансформации миометрия принадлежит процессам пролиферации.

5. С помощью метода математической логистической регрессии построены модели заболеваний и разработаны балльные шкалы клинической оценки риска развития сочетанной патологии, клеточного морфотипа узла и лейомисаркомы. Используя балльные шкалы риска, создан алгоритм, позволяющий персонифицировать лечебную тактику больных с различными вариантами пролиферативных заболеваний матки.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует представленный материал: проанализировано 349 историй болезни, 200 больным выполнено иммунохимическое исследование – перед выполнением операции, патогистологическое исследование выполнялось в послеоперационном периоде (верифицирован диагноз), в 113 случаях проведено патоиммуногистохимическое исследование. В 58 случаях проведено молекулярно-генетическое исследование, изучена экспрессия генов стероидных рецепторов и опухолевого супрессора PTEN в тканях удаленных препаратов: узловых образованиях и окружающего их миометрия. Проведены современные методы статистической обработки материала с использованием сертифицированных программ для биостатистики (Instat II, SAS 9.4 и STATISTICA12 и IBM-SPSS-23). Выводы аргументированы, вытекают из проведенных автором исследований, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, а также полученным результатам. Результаты проведенного исследования внедрены в практику Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница №1». Основные результаты доложены на: 19-й Международной научно-практической конференции «Достижения и проблемы репродуктивной медицины» посвященной 115-летию со дня рождения проф. Решетовой Л.А.- Кемерово, 2015; III Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии**,** перинатологии и репродуктивной медицине». – Новосибирск, 26–29 апреля 2016; 20-й Региональной Научно-практической конференции с международным участием «Беременность – окно в будущую жизнь». – Кемерово, 20–23 апреля 2016; Международной научно-практической конференции «Перинатология в Сибири: достижения и проблемы». – Кемерово, 19–22 апреля 2017.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описание материала и методов исследования, пяти глав, посвященных анализу данных полученных в ходе работы, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Работа изложена на 241машинописных страницах, иллюстрированна 46 таблицами и 42 рисунками. Библиография включает 382 литературных источников, из них 138 отечественных и 244 зарубежных.

ГЛАВА 1.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о патогенезе пролиферативных заболеваний матки

В настоящее время лейомиома матки и аденомиоз занимают ведущие позиции в структуре гинекологических заболеваний, уступая первое место воспалительным процессам женских половых органов. Истинная распространенность миомы матки достигает 77%, при этом заболевание является самым распространенным поводом для выполнения гистерэктомии [116, 350]. Риск возникновения миомы увеличивается с возрастом: от 30% – в репродуктивном периоде до 40% – в перименопаузальном. [34, 221, 283, 347]. По некоторым данным гипертоническая болезнь, отсутствие родов в анамнезе, наличие миомы у родственников увеличивают риск заболевания. В свою очередь, использование оральных контрацептивов и депо медроксипрогестерона ацетата в качестве противозачаточного средства, роды в анамнезе, низкий индекс массы тела и курение снижают вероятность развития заболевания [205]. Среди чернокожих женщин лейомиома матки регистрируется в 2–3 раза чаще, нежели у женщин белой расы. В последние годы отмечается тенденция к «омоложению» заболевания, что некоторые исследователи связывают с ростом частоты воспалительных заболеваний половых органов и ранним началом сексуальных отношений [84, 122, 131].

Многогранная природа патогенеза миомы матки включает суммарные эффекты генных и средовых факторов [21, 247, 328]. Все этапы возникновения и роста миомы матки считаются гормонозависимыми [34, 322]. В настоящее время установлено, что в основе патогенеза миомы матки лежат процессы, связанные с нарушением в синтезе и рецепции прогестерона [347, 365]. Но при этом известно, что без эстрадиола невозможны процессы пролиферации в тканях матки. Опосре-

дованно индуцируя экспрессию прогестероновых рецепторов (PGR), эстрадиол увеличивает их биологическую доступность и повышает чувствительность тканей к прогестерону [306]. Кроме того, закономерная гиперэстрогенемия в матке [103] способствует развитию нейроциркуляторных дистоний в сосудистой системе и ишемии в органе, оказывая тем самым непосредственное повреждающее воздействие на камбиальные элементы, изменяя процесс их дифференцировки. Дальнейший путь поврежденных клеток определяется многими условиями и особенностями организма. Одни из клеток подвергаются апоптозу и элиминируются в конечном итоге. Другая часть служит субстратом для формирования зачатка миоматозного узла [34]. Ход событий в последующем зависит от нескольких переменных: стероидной стимуляции, факторов роста, цитокинов, хемокинов, компонентов внеклеточного матрикса, активности сети сигнальных путей и их взаимоотношений [237, 280, 333]. Аберрации сигнальных путей имеют решающее значение в патогенезе заболевания, а потому являются предметом для поиска точек приложения потенциальных терапевтических мероприятий [333]. Известно, что многие трансформирующие факторы роста и сигнальные молекулы секретируются в экстрацелюллярном матриксе, где находятся в неактивном состоянии, но в присутствии тканевых протеаз способны связываться с рецепторами на поверхности клетки и активировать сигнальные пути [333]. Считается, что гипоксия является ключевым механизмом в патогенезе лейомиомы матки, аберрантно активируя пути передачи эстрогеновых сигналов на стволовые клетки, способствует их дифференциации в клетки лейомиомы. Кроме того, гипоксия экспрессирует VEGF и запускает весь цитокиновый каскад ответственный за неоангиогенез [239, 354].

Реакция матки на стероидную стимуляцию является сложным феноменом, связанным с многочисленными биохимическими событиями межклеточных взаимодействий, которые на сегодняшний день недостаточно хорошо изучены [280]. Необходимо подчеркнуть, что конец XX и начало XXI века были ознаменованы колоссальным количеством работ, посвященных изучению роли цитокинов и факторов роста, иммунорегуляторных и острофазных белков как посредников межклеточных взаимодействий. Как правило, являясь полифункциональ-

ными субстанциями, цитокины и острофазные белки обусловливают синтез друг друга. Позитивный реактант острофазового ответа, полифункциональный, железосвязывающий гликопротеин – лактоферрин, не только обладает антисептическими свойствами, но и является важным маркером эстрогенной активности [213]. Синтез лактоферрина взаимосвязан с некоторыми цитокинами. В литературе описано существование корреляционных связей лактоферрина с продукцией интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухоли (TFN-α) [259]. Являясь основными переносчиками митогенного сигнала, факторы роста способны модулировать клеточный рост, пролиферацию, апоптоз и дифференциацию клеток. Функционально цитокины и факторы роста многогранны, их воздействие может иметь различную направленность и силу в зависимости от ситуации и условий [232, 300].

Наиболее изученным участником патогенетических механизмов развития миомы матки следует считать эпидермальный фактор роста (EGF), который способен индуцировать митотическую активность миоцитов. Установлено, что в секреторную фазу цикла экспрессия EGF в лейомиоме определяется значимо высокой в сравнении с неизмененным миометрием, что подтверждает его участие в прогестиновой стимуляции роста узлов [34]. В свою очередь, в пролиферативную фазу менструального цикла экспрессия EGF в стромальных и эпителиальных клетках эндометрия выше, нежели в секреторную [26]. Структурным аналогом EGF и конкурентом за рецепторы признан трансформирующий фактор β (TGF-β), являясь медиатором клеточной пролиферации в опухолях, он способствует накоплению экстрацелюллярного матрикса с образованием фибронектина в узлах лейомиомы [261, 360, 362]. Не менее известен и хорошо описан инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-I), способный стимулировать клеточный рост миомы матки, повышать пролиферативные процессы и подавлять апоптоз. В свою очередь, прогестерон (отдельно или в сочетании с эстрадиолом) снижает регуляцию матричной РНК (мРНК) IGF-I и экспрессию цитокина в клетках миомы.

В настоящее время доказана возможность синтеза пролактина периферическими тканями, в том числе эндометрием, миометрием и миоматозными узла-

ми. При этом его роль в механизмах патогенеза миомы не совсем понятна. Известно, что пролактин способен стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток, но его синтез угнетается прогестероном. В свою очередь, хорионический гонадотропин (ХГЧ) при связывании с рецептором стимулирует секрецию пролактина в клетках лейомиомы, способствуя пролиферации через митоген-активируемый протеинкиназный каскад [237].

Литературные сведения о роли цитокинов в механизмах патогенеза лейомиомы матки: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухоли (TNF-α) неоднозначны и противоречивы. На повышение уровня провоспалительных цитокинов при пролиферативных процессах в матке указывается многими авторами [244, 259, 334]. Но, полученные результаты не позволили авторам проследить какие-либо закономерности, которые были бы полезны в определении прогноза течения заболевания или выборе лечебных мероприятий.

Изменения в режиме общей гормонемии свойственны здоровым фертильным женщинам [34, 322], а ежемесячная регенерация эпителия эндометрия и стромы, в ответ на циклические гормональные сигналы, демонстрирует удивительную пластичность тканей матки. В настоящее время доказано, что ключевая роль в процессах ремоделирования матки принадлежит эпителиальным клеткам-предшественникам и мезенхимальным стволовым стромальным клеткам [169, 225]. В связи с этим, предполагается, что лейомиома матки является следствием дизрегуляции этих же стволовых клеток [175, 225].

Понимание того, что в основе всех биохимических и биологических «технологий» лежат информационные процессы [48], а клеточный метаболизм контролируют гены, содержащие информацию обо всех биологически активных субстанциях человеческого организма, послужило поводом к смещению акцента от изучения гормонального гомеостаза и цитокинового профиля в сторону поиска геномных и хромосомных аберраций, как возможных причинных факторов пролиферативных заболеваний [277, 286, 366]. Оказалось, что в 25% миомы матки несут хромосомные аберрации (транслокации) или другие более сложные перестройки хромосом [226, 250]. Хромосомные аберрации и мутации приводят к ак-

тивации сигнальных метаболических цепей (Wnt/MAPK и Wnt/β-catenin), стимулирующих пролиферацию в мезенхимальных стволовых клетках миометрия [175]. Для 70–75% миом характерно наличие мутации в гене MED-12, что тоже индуцирует пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток через активацию экспрессии гена-рецептора TGF-β и стимуляцию митогенной протеин-киназы (mitogen activated PGRotein kinase, МАРК). В 20% случаев при миоме матки встречаются хромосомные нарушения гена HMGA2, кодирующего ДНК-связывающий белок высокой группы подвижности и эмбриональный модулятор пролиферации [219, 257, 271, 272,]. HMGA2 встречается во всех опухолевых тканях с пролиферирующим типом, а в опытах in vitro зафиксировано снижение клеточной пролиферации в клетках миомы при использовании его антагонистов [236]. Нужно подчеркнуть, что мутации гена MED-12 и хромосомные перестройки с активацией генов семейства HMGAs в настоящее время рассматриваются в качестве основных драйверов роста миомы матки [206, 271, 282, 335, 340]. Кроме того, изучены полиморфизмы многих других кандидатных генов, ассоциированных с механизмами возникновения и роста миомы матки: генов стероидных гормонов и их рецепторов, ростового фактора фибробластов (FGF) и его рецептора, генов, контролирующих синтез белков внеклеточного матрикса (фибронектина, протеогликана, коллагеновых генов – COL1A1, 4A2, 6A1, 6A2, 7A1) [157, 182, 274, 367]. При этом нужно признать, что установленные полиморфизмы многочисленных генов лишь отчасти могут объяснить возникновение лейомиомы матки и её рост [111, 199]. Фенотипические особенности индивида и многоликие провоцирующие факторы внешней среды делают непредсказуемым прогноз течения лейомиомы, по сути, не являющейся истинной опухолью, а представляющей собой гормоночувствительный пролиферат [365].

Результаты исследований последних лет позволили с полной уверенностью исключить риск малигнизации лейомиомы [273]. В то же самое время, практически в 58% случаев имеются указания на сочетание саркомы матки и миомы [19]. Довольно часто заболевания имеют сходную симптоматику, при

этом их предоперационная и интраоперационная дифференциация является сложной задачей, злокачественный процесс диагностируется лишь после гистологической оценки образцов матки в послеоперационном периоде [344]. Необходимо подчеркнуть, что лейомиосаркома представляет собой редкую, гормонально независимую, гладкомышечную злокачественную опухоль, составляющую чуть более 1% всех злокачественных новообразований матки [179], которая чаще регистрируется у женщин зрелого возраста (50-55 лет) и крайне редко наблюдается у женщин моложе 40 лет (15%). В настоящее время не существует всеми признанной системы оценки степени злокачественности лейомиосарком, в некоторых случаях это затрудняет её дифференциацию даже на этапе исследования операционного материала [51] и требует разработки дополнительных критериев.

В свою очередь, внутренний эндометриоз (аденомиоз) считается эстрогензависимой патологией, характеризующейся формированием функциональной стромы и желез эндометрия в толще миометрия [204, 375]. В настоящее время все больше авторов причисляют эндометриоз к хроническому воспалительному процессу с нарушением регуляции иммунного ответа [241, 349]. В структуре гинекологических заболеваний после миомы матки и инфекционных процессов эндометриоз занимает 3-е место. Установить истинную распространенность внутреннего эндометриоза крайне сложно [5, 79, 81], он чаще диагностируется в перименопаузальном периоде и в 10–50% случаев – у женщин репродуктивного возраста. К факторам риска возникновения внутреннего эндометриоза относят внутриматочные вмешательства, выскабливания полости матки и искусственные аборты [43]. В отличие от миомы матки, онкологический аспект аденомиоза не однозначен и активно обсуждается многими авторами [32, 34, 129, 223, 353].

В настоящее время изучено около 100 генов ассоциированных с развитием эндометриоза, установлена мультифакторная природа и наследственная предрасположенность к заболеванию [4, 13]. В онтогенезе эндометриоза доказан потенцирующий эффект сочетаний аллелей нескольких генов детоксикации, провоспалительных цитокинов, генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов,

иммунного статуса и многих других [156, 203, 242, 251, 352]. При эндометриозе генетические мутации могут начинаться внутриутробно, возникать у подростков и молодых людей [146, 363]. Считается, что окислительному стрессу принадлежит главная роль в эпигенетической модификации функции генов [326]. Важные отклонения отмечены в метилировании 400 генов клеток эндометриоидных гетеротопий, в том числе эстрогенных рецепторов (ER), ароматазы (CYP19A1), стероидогенного фактора (NR5A1), генов рецептора прогестерона (*PGR*), деацетилаз гистонов (HDACi) и метилтрансфераз (DNMT) [11].

Пролиферацию эктопического эндометрия при аденомиозе стимулирует ряд экзогенных и эндогенных факторов роста. К экзогенным факторам причисляют половые стероиды, а главным эндогенным аутокринным фактором роста эктопированного эндометрия является интерлейкин-8 (ИЛ-8), экспрессия которого регулируется повышением концентрации эстрадиола. Кроме того, ИЛ-8 способен подавлять уровень апоптоза. Так или иначе, при генетической предрасположенности к эндометриозу эстрогены инициируют повышенный пролиферативный потенциал стромы и базального эндометрия, что приводит к его пенетрации в подлежащий миометрий. Эта теория развития аденомиоза на современном этапе считается основной. Ситуация, когда эпителиальные клетки теряют полярность и межклеточные контакты, приобретают свойства мезенхимальных клеток – способность к миграции и инвазии, получила название эпителиально-мезенхимального перехода [208]. Отличительной чертой эпителиально-мезенхимального перехода является снижение экспрессии Е-кадхерина в эпителиальных клетках. Считается, что 17-эстрадиол способен индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход в эндометриальных эпителиальных клетках человека путем усиления экспрессии фактора роста гепатоцитов [210]. Высказывалось предположение о роли высокого внутриматочного давления с нарушением сократительной активности субэндометриальных слоев миометрия и маточной перистальтики за счет гиперэстрогенемии, как одной из причин, способствующей инвазии базального эндометрия [97]. К тому же, многими авторами установлено наличие высокой пролиферативной активности и низкого уровня апоптоза в очагах адено-

миоза, что имеет немаловажное значение в патогенетических механизмах развития аденомиоза [80, 148, 216]. Считается, что чрезмерная и длительная эстрогеновая стимуляция способствует высвобождению гиалуронидазы с последующей деполимеризацией основного вещества соединительной ткани, что приводит к несостоятельности гистобиологического барьера между эндометрием и миометрием [32]. Это делает переходную зону более уязвимой к повреждающему воздействию механических факторов (внутриматочные вмешательства) и биологически активных веществ, сопровождающих воспалительный процесс [80].

В настоящее время многие авторы склоняются к тому, что эндометриоз развивается из мезенхимных стволовых клеток [11, 238, 286, 287, 289]. Известно, что мезенхимные стволовые клетки находятся в непосредственной близости друг от друга, а именно, на границе эндометрия и миометрия, в зоне слияния Junction Zone (JZ). На наружной апикальной стороне зоны слияния стволовые клетки запрограммированы к развитию в миобласты, а на внутренней дистальной – в железистый эндометрий [147, 178, 332]. Таким образом, с точки зрения патофизиологии аденомиоз представляет собой вариант регенерации ткани вследствие повреждения, которая реализуется гипертрофией и эктопией эндометрия в подлежащий миометрий. Такой тип реагирования определяется индивидуальными генетическими особенностями женщины и эпигенетическими факторами, влияющими на экспрессию поврежденных генов [80, 146].

Необходимо подчеркнуть, что миома матки и аденомиоз чаще сочетаются, нежели встречаются изолировано. При этом в большинстве случаев до выполнения гистерэктомии дифференциация аденомиоза затруднительна [172]. Высокая частота сочетанной патологии (85%) указывается многими авторами и является не случайной [5, 26, 32, 78, 82]. Схожие клинические симптомы, общность локализации патологических процессов и даже наличие идентичных функциональных групп генов, предполагают молекулярно-генетическую близость патогенетических механизмов развития миомы матки и внутреннего эндометриоза [11]. Это, в свою очередь, может предполагать идентичность лечебных мероприятий, а именно – управление па-

тологическими процессами с использованием аналогичных фармакологических схем. Тем не менее, многие авторы указывают на наличие сложности в лечении сочетанной патологии и, в ряде случаев, безуспешности противорецидивных мероприятий [26, 78]. Кроме того, по литературным данным существует высокий риск генитального рака при сочетании миомы матки и аденомиоза [130, 372].

Убедительные данные последних лет показывают, что эндометриоз и миома имеют общие молекулярно-генетические механизмы патогенеза и развиваются из мезенхимных стволовых клеток [11, 238, 286, 287]. При этом дифференцируется стволовая клетка в ответ на полученные сигналы, а её микроокружение (внеклеточный матрикс, окружающие клетки) контролирует и направляет процесс реализации соответствующей функции [327]. Отсутствие сигналов и, соответственно, потребности в регенерации позволяет микроокружению поддерживать стволовую клетку в покоящемся состоянии. Однако, что заставляет стволовые клетки развиваться в железистый эндометрий, гипертрофироваться и перемещаться в подлежащий миометрий при аденомиозе или преобразовываться в миобласты в случае лейомиомы – остается предметом для обсуждения и серьезных исследований. Почему в одном случае эндометриоидные клетки из JZ, попадая в миометрий, не имеют тенденции к проникающему росту с формированием гиперплазии прилегающих миоцитов, а в другом варианте индуцируют вокруг себя развитие миоматозных узлов и обнаруживают тенденцию к проникающему росту за пределы матки? Трансформации стволовых клеток может способствовать хроническое воспаление, продолжительная тканевая репарация, оксидативный стресс, гипоксия ткани, обусловленная мышечными сокращениями во время менструации или родов [304], механическая травма, гормональная гиперстимуляция, воздействие цитокинов, факторов роста и инфекционных агентов [161]. Теряя фактор сдерживания, например, в результате повреждения или модификации микроокружения, стволовая клетка и её потомки (transit amplifying cells) становятся родоначальниками своеобразного самообновляющегося резервного пула растущей опухоли. Любое повреждающее воздействие на зону эндо-миометриального соединения, вблизи которой расположены стволовые клетки, потенциально может модифицировать микроокружение,

что приводит к активации стволовых клеток. По мнению Д.А. Давыдова клетки, обладающие свойствами стволовых, не экспрессируют специфических маркеров и, наиболее вероятно, имеют периваскулярную локализацию [30]. Есть мнение, что разница в числе и регуляции стволовых/прогениторных клеток определяет возникновение того или иного клинического варианта пролиферативного процесса [161].

Клинико-генетическим исследованиям, направленным на изучение патогенетических механизмов развития миомы матки и аденомиоза посвящено множество работ. Научный поиск включает изучение различных аспектов патогенеза пролиферативных заболеваний матки: роли генов интегринов, каталитической субъединицы теломеразы, факторов роста, цитокинов, хемокинов и многие другие [3, 6, 8, 18, 40, 46, 55, 57, 58, 74, 85, 113, 114, 190, 195, 206, 351]. Тем не менее, ключевая роль в стимуляции клеточной пролиферации в матке принадлежит половым стероидам [34, 322]. В свою очередь, вопросы о ткане- и органоспецифичности гормональных эффектов в реализации их патологического воздействия при различных вариантах пролиферативных заболеваний матки по-прежнему остаются открытыми. В этой связи, мы сочли необходимым проведение сравнительного анализа экспрессии генов *ER* и *PGR* в узловых образованиях и окружающем миометрии при лейомиоме матки и аденомиозе как в сочетанных, так и в изолированных вариантах. Это позволит приблизиться к пониманию патогенетических механизмов формирования различных клинических вариантов пролиферативных заболеваний матки.

1.2. Стероидные рецепторы: регуляция и роль в пролиферативных заболеваниях матки

Эффекты гормонов реализуются посредством эстрогеновых рецепторов – ERα и ERβ, функционально различающихся в биологическом ответе и регуляции клеточной пролиферации. ERα имеет в структуре домен с более сильной транскрипционной активаторной функцией, что позволяет ему выступать в качестве проактиватора, оказывая пролиферативное действие, тогда как ERβ имеет антипролиферативную направленность [176]. Отношение степени распределения экс-

прессии ERα и ERβ может играть важную роль в нормальном функционировании эндо- и миометрия, а также в патогенезе эстрогензависимых заболеваний. Литературные данные об экспрессии ERα и ERβ в миоме и неизмененном миометрии разнятся [212, 308]. Увеличение соотношения мРНК ERβ/ERα некоторыми авторами считается опасным, способствующим неблагоприятному течению патологического процесса [235, 269, 282]. В части работ показана связь ERα с риском возникновения миомы матки и аденомиоза, формирования множественности узлов и склонности к рецидивам заболевания [190, 192, 220]. Однако, работы других исследователей не выявили достоверной связи экспрессии эстрогеновых рецепторов с риском формирования и ростом миомы матки, подчеркивая ведущую роль цитокинов и факторов роста в регуляции процессов апоптоза [308].

Воздействие эстрогенов через ядерные рецепторы может повлиять на экспрессию множества генов-мишеней и на функцию цитозольных белков, что обусловливает геномные и негеномные эффекты эстрогенов [177, 260]. В отсутствии гормона эстрогеновый рецептор находится в неактивном состоянии, при этом он связан с белком теплового шока hsp90 (heat shock PGRotein). Активация ER приводит к изменению регуляции клеточного цикла через взаимодействие с циклинами и их киназам, следствием чего является усиление пролиферации. Существует классический путь передачи сигнала эстрогенами за счет лиганд-зависимой активации ER и транскрипции генов-мишеней [276]. В этом случае ER с молекулой эстрогена, в сопровождении белка теплового шока hsp90, попадает непосредственно в ядро, где связывается с ядерным рецептором с его же помощью [302]. Конформационные изменения рецепторов позволяют комплексам эстроген/ER связываться со специфическими белками и активировать общий транскрипционный аппарат [337]. Непосредственное генотоксическое действие эстрогенов с усилением процессов пролиферации является важным патогенетическим звеном в онкогенезе, развитии первичной опухоли и её прогрессии. В отсутствии эстрогенов возможна лиганднезависимая активация рецептора факторами роста за счет действия протеинкиназ по сигнальным путям. Ряд факторов роста (эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста α, инсулин или

инсулиноподобный фактор роста – I), дофамин, цАМФ и другие, активируя протеинкиназные каскады, способствуют фосфорилированию сериновых или тирозиновых остатков ER [232, 300]. В данном случае активированный рецептор, но не связанный с лигандом, осуществляет свое геномное действие [142].

Предполагается наличие мембранных форм ER, через которые осуществляются быстрые негеномные воздействия эстрогенов [215]. Существует, по крайней мере, две формы мембранных эстрогеновых рецепторов (α и β) с различными биологическими свойствами и численностью в эстроген-зависимых тканях, а также разной чувствительностью к эстрогенам, селективным модуляторам. В норме удельный вес мембранных ER не превышает 3%, их количество может меняться при изменении уровня эстрогенов, в условиях патологической трансформации ткани и старении. Функция мембранных ER сводится к передаче быстрых, негеномных эффектов без индукции клеточного генома. Известно, что геномные и негеномные эффекты могут оказывать влияние друг на друга, возможны перекрестные взаимодействия между ними [191, 382].

К одним из генов – кандидатов, ответственных за формирование пролиферативных заболеваний матки причисляются гены, кодирующие стероидные рецепторы. Причины, вызывающие усиление экспрессии генов эстрогеновых рецепторов, остаются до конца не исследованными. Одним из возможных механизмов может быть амплификация гена *ERα*, либо активация рецептора протеинкиназами экстраклеточных сигнальных путей [133]. Другой возможной причиной может быть нарушение синтеза и распада эстрогенов, прежде всего эстрадиола [133].

Эффекты прогестеронов опосредованы через ядерные PGR. В настоящее время известно два типа ядерных PGR: PGRα и PGRβ. Эти изоформы транслируются с одного гена, но транскрипция начинается с различных промоторов. PGRβ является более эффективным трансактиватором, но PGRα при высоком содержании способен оказывать доминирующее негативное влияние на PGRβ, глюкокортикоиды, андрогены и минералокортикоиды. В настоящее время установлено, что PGRα подавляет активацию транскрипции ER. PGR свойственны геномные и неге-

номные пути активации. Геномный путь активации, классический, подобен классическому пути активации ER. Конформационные изменения рецепторов позволяют комплексам прогестерон-PGR связываться со специфическими белками-коактиваторами и активировать общий транскрипционный каскад. Регулируется активность PGR путем фосфорилирования N-концевой области, ацетилирования, сумоляции и убиквитинации. Пост-трансляционная модификация белка меняет функцию рецептора, его локализацию и чувствительность к связыванию с промотором генов-мишеней. Для PGR также характерен негеномный, быстрый механизм действия, когда поверхностный клеточный рецептор и ионные каналы модулируются сигналами протеинкиназного каскада без активации транскрипции генов. Этот путь реализуется быстрым ответом на воздействие стероидов для выработки гонадолиберина, дофамина и ацетилхолина, возбуждающих аминокислот и изменения в активности нейронов [211].

В норме прогестерон через PGR вызывает секрецию стромальными клетками паракринного фактора, экспрессирующего фермент 17 beta-гидроксистероид-дегидрогеназу типа 2 (HSD17B2), чрезвычайно эффективного фермента, метаболизирущего биологически мощный эстрадион в менее активный метаболит, предупреждая, тем самым эстрогеновый дисбаланс. В свою очередь, экспрессия PGR в тканях матки стимулируется эстрогенами через ERα, и, следовательно, ответ на прогестерон зависит от воздействия эстрогенов [306]. Такая взаимосвязь между прогестероном и эстрогенами критична для нормального функционирования матки и баланса систем прогестерон/PGR и эстроген/ER. Нарушение механизмов регуляции гормонального баланса лежит в основе пролиферативных заболеваний матки. Такие закономерные взаимоотношения отсутствуют при эндометриозе, где чрезмерная эстрогеновая активность сопряжена с «молчащими» PGR. Недостаточная экспрессия PGR сопровождается снижением уровня 17b-гидроксистероиддегидрогеназы, что не позволяет восстановить эстрогеновый баланс [325]. Причинами недостаточной экспрессии может являться либо повреждение PGR, либо гена, контролирующего его. В конечном итоге, недостаточный метаболизм E2 (эстрадиола)

реализуется локальной гиперэстогенией, призванной экспрессировать PGR, но при эндометриозе этого не происходит и патологический круг замыкается [274, 381].

Более 90% рецепторного аппарата лейомиом представлено прогестероновыми рецепторами. В настоящее время главное место в патогенезе заболевания отводится нарушению рецепции и синтеза прогестерона [123, 347, 365]. Подтверждением этой точки зрения служит синтонность физиологических процессов в миометрии, обусловленных прогестероновым эффектом, и инициации лейомиомы матки. Известно, что повышение экспрессии TGF-β в миометрии секреторной фазы обусловлено прогестероновым воздействием [34, 206], при этом его ключевая роль в патогенетических механизмах заболевания доказана многими авторами и ассоциируется с прогестероновым эффектом [261, 306]. Точно так же, как и повышение уровня экспрессии белка Bcl-2 (онкопротеина, ингибитора апоптоза), снижение проапоптической активности в секреторную фазу менструального цикла за счет прогестеронового воздействия служит еще одним подтверждением ключевой роли гормона в механизме патогенеза миомы матки. Именно угнетением апоптоза в настоящее время объясняется прогрессивный рост миоматозных узлов [244, 321]. В лютеиновую фазу менструального цикла установлен наиболее высокий митотический индекс клеток миомы матки, когда преимущественно и происходит усиленный рост миомы матки в отсутствии значимых изменений уровня апоптоза [20, 233].

Изучение нарушений во взаимоотношениях прогестерон/PGR и эстроген/ER, на уровне генов их контролирующих, подлежит детальному изучению и сравнительному анализу при различных вариантах пролиферативных заболеваний матки.

1.3. Опухолевый супрессор PTEN и его роль в регуляции пролиферативных процессов

Процессы пролиферации в клетке контролируются многими механизмами, в том числе, опухолевыми белками-супрессорами, способными блокировать клеточный цикл на уровне нескольких «контрольных пунктов». Одним из таких ме-

ханизмов, позволяющих предотвратить неконтролируемую пролиферацию и малигнизацию клетки, является апоптоз – генетически детерминированный процесс программированной гибели клетки [14]. Регулируют процесс апоптоза ряд специфических генов, запускающих сигнальный каскад реакций по фрагментации ДНК клетки. Конечным результатом апоптоза является деструкция клетки с образованием апоптозных телец [14]. Фосфоинозитол-3-киназный путь (PI3K) является одним из важнейших сигнальных путей, регулирующих пролиферацию мезенхимальных клеток, метаболизм и выживание клетки по нескольким механизмам, в том числе, ингибируя прооптотические белки семейства Bcl-2 [315]. Антагонистом PI3K сигнализации выступает опухолевый супрессор PTEN, способный дефосфорилировать липидную киназу PIP3, активность которой показана во многих раковых клетках до липидной киназы PIP2 [311]. Это позволяет PTEN терминировать PI3K-сигнальный путь, останавливать клеточное деление и индуцировать апоптоз. В свою очередь снижение или потеря активности PTEN, напротив, способствует активации пути PI3K и усилению пролиферативных процессов[164].

Ген опухолевого супрессора PTEN (Phosphatase and TENsin homologue deleted on chromosome TEN) был обнаружен в 1997 году, он расположен на участке хромосомы 10q23 31 [313]. Известно, что в основе механизмов передачи клеточных сигналов ключевая роль принадлежит реакции фосфорилирования. PTEN кодирует фосфотазу с двойной активностью против фосфолипидов и белков [185], что и позволяет ему регулировать сигнальную трансдукцию. Передача клеточного сигнала белком может осуществляться также за счет механизмов, независимых от фосфотазы [374].

Механизмы регуляции активности PTEN достаточно сложны и не до конца изучены [163]. К примеру, ацетилирование в активном домене фосфатазы (Lys 125-128) приводит к снижению активности PTEN [295], в свою очередь, деацетилирование SIRT1 гистондезацетилазой способствует повышению активности фосфатазы [362]. Ключевая роль в механизме регуляции PTEN принадлежит ядерному фактору транскрипции NF-кв – индуктору экспрессии большого числа

антиапоптотических генов, подавляющего экспрессию опухолевого гена PTEN [369]. Кроме того, активность PTEN может регулироваться (ингибироваться) посредством фосфорилирования серинтреониновой киназой CK2, повышенный уровень которой отмечается во многих опухолях [193, 359]. Инактивация фосфатазы PTEN в опухолевых клетках приводит к конститутивной активации PI3K/Akt сигнального пути (активации киназ PI3K, Akt) и ассоциируется с появлением у них резистентности к противоопухолевым химиотерапевтическим препаратам [249].

Есть данные, что PTEN может напрямую взаимодействовать с белком p53, повышая его стабильность, внутриклеточный уровень и транскрипционную активность [248]. Помимо PI3K/Akt каскада, фосфатаза PTEN может ингибировать MAPкиназный сигнальный путь, подавляя фосфорилирование адапторного белка Shc, интегрирующего сигналы от рецепторов митогенов и интегринов, а также пролиферативных сигнальных каскадов, индуцированных ростовыми факторами [309]. Наконец, PTEN может блокировать проведение сигналов от интегринов напрямую, дефосфорилируя киназу FAK – их непосредственную мишень [310].

Повышенная экспрессия PTEN заметно уменьшает экспрессию Bcl-2 в мезангиальных клетках, ингибирует действие IL-6, индуцирует апоптоз клеток и остановку клеточного цикла [224]. Что подтверждает традиционное участие PTEN в блокировании PI3K-сигнального пути и индукции апоптоза. В эксперименте на животных установлено стимулирующее влияние гипоксическо-ишемического повреждения на экспрессию PTEN с увеличением уровня Bcl-2 опосредованного апоптоза. В этом же эксперименте установлена возможность управления апоптозом, а именно снижение его уровня путем уменьшения экспрессии PTEN [171].

При лейомиоме матки в миоматозных узлах установлена обратная корреляционная зависимость увеличения активности PTEN и снижение экспрессии генов VEGF, что отсутствует в нормальном миометрии [297].

На поздних стадиях онкологических процессов PTEN взаимодействует через каскад сигналов SMAD3 с транскрипционным фактором TGF-β, что позволяет фактору роста развернуться в роли опухолевого энхансера, способствовать

прогрессии и инвазии опухоли [265, 342]. Известно, что в нормальных эпителиальных тканях мультифункциональный TGF-β действует как супрессор опухоли за счет ингибирования роста и индукции клеточной дифференцировки, тогда как при распространенных раках TGF-β, напротив, способствует прогрессированию и инвазии опухолей. Молекулярные механизмы, благодаря которым TGF-β смещается от супрессора опухоли к опухолевому энхансеру, плохо изучены, но определенная роль в этой регуляции принадлежит PTEN [163]. Многие онкологические заболевания человека, в том числе карциномы эндометрия, рака молочной железы и саркомы матки связаны с соматическими делециями или мутациями гена PTEN [183, 307, 368]. В настоящее время супрессию PTEN связывают с развитием инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [312].

Экспрессия и ферментативная активность PTEN строго регулируются многими факторами транскипции [336]. Положительными регуляторами экспрессии гена PTEN выступают эпидермальный фактор роста (EGFR-1), пероксисомный пролифератор-активированный рецептор γ (PPAR-γ) и опухолевый белок 53. В свою очередь, митогенактивированная киназа-4 (MKK4), трансформирующий рост бета-фактор (TGF-β) и белок группы поликомб (Polycomb-group PGRoteins, PcG) BMI1 подавляют экспрессию PTEN [330]. Метилирование промотора гена и их гистоновые модификации также могут являться супрессорными механизмами PTEN [207]. В эксперименте было показано, что экзогенно и эндогенно продуцируемая H_2O_2 способна окислять и инактивировать рекомбинантный PTEN и PTEN, культивируемый в макрофагах [318]. В другом опыте с особями мышей, в отсутствии пероксидазы PGRdx1, был установлен высокий уровень активных кислородных радикалов, способствующий повышенному окислению PTEN с активацией Akt пути и развитием канцерогенеза [303].

Экспрессия гена-супрессора опухолевого роста PTEN увеличивается в нормальном эндометрии в пролиферативной фазе, когда, по всей видимости, он контролирует выраженность пролиферации и снижается в секреторной фазе под действием прогестерона [275]. Подавление экспрессии белка PTEN в железах

эндометрия при лечении гестагенами позволило использовать его для оценки чувствительности к гормональной терапии [294].

На сегодняшний день известно, что PTEN играет важную роль во многих как патологических, так и физиологических процессах. Определенный уровень активности PTEN и режим регулирования белка в клетке поддерживается множеством тонких механизмов и является необходимым для поддержания гомеостаза. Изучение механизмов межклеточных взаимодействий, влияющих на уровень PTEN, является перспективным направлением на пути поиска инструментов моделирования и управления активностью белка с целью применения в лечебной практике. Проведение сравнительного анализа экспрессии гена опухолевого супрессора PTEN при доброкачественных пролиферативных заболеваниях матки и злокачественной лейомиосаркоме выглядит целесообразным с точки зрения установления возможных рисков злокачественной трансформации миометрия, а также использования его показателей для определения прогноза течения пролиферативного процесса в матке.

1.4. Регуляция клеточного цикла: пролиферация и апоптоз

Среди прогностических иммуногистохимических маркеров пролиферативных заболеваний матки в настоящее время изучаются не только рецепторы эстрогена (ERα) и прогестерона (PGR), но и белки-регуляторы клеточного цикла p53 и p16, маркеры пролиферативной активности (Ki-67), апоптоза (Bcl-2) и многие другие [59, 245, 305].

Наиболее изученным и перспективным является ядерный белок Ki-67, его рассматривают как «золотой стандарт» оценки пролиферативной активности клетки [104]. Белок кодируется геном MKI67 на хромосоме 10 (10q26) и присутствует в двух основных вариантах соединения 320 и 359 кда [355]. Он отражает количество митотически активных клеток, так как экспрессируется во всех фазах клеточного цикла (G1, S, G2,M), кроме G0. Экспрессия Ki-67 начинается в конце G1 фазы клеточного цикла и достигает максимума в его митотическую

фазу. Белок Ki-67 в основном связан с хромосомами, выявляется в области теломер, центромер, в ядрышках. Для оценки пролиферативной активности клеток чаще всего используют именно маркер Ki-67, несмотря на то, что истинная роль этого белка в регуляции клеточного цикла до конца не ясна. В эксперименте на крысах показана способность ERα индуцировать экспрессию маркеров пролиферации Ki-67 [209].

В свою очередь, белкам семейства фактора некроза опухоли (Bax, Bcl-2) принадлежит ключевая роль в регуляции апоптоза [317]. Апоптоз является основным физиологическим процессом гибели большинства клеток в органах и тканях, направленным на поддержание клеточного гомеостаза организма [14]. Считается, что прогестерон посредством индукции экспрессии Bcl-2 способен блокировать апоптоз, и тем самым увеличивать интервал жизни клетки. Мутации генов-активаторов апоптоза или повышение их экспрессии способны индуцировать апоптоз.

Семейство белков Bcl-2 насчитывает около 17 членов и является главными регулятором апоптоза, осуществляет рутинный способ контроля, так называемый «внутренний» или митохондриальный путь [319]. Функционально и структурно белки разделены на два подсемейства, что позволяет им обладать широким спектром активности – от индукции апоптоза до его ингибирования. Предотвращающие апоптоз белки (Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w, Mcl-1, A1, Boo) ингибируют адапторы необходимые для активации протеаз (каспаз), которые выполняют задачу по «разборке» клетки. В свою очередь, проапоптотические белки Bax и Bad непосредственно участвуют в формировании пор в мембране, через которые в цитоплазму поступает цитохром С. Необходимо подчеркнуть, что Bcl-2 может ингибировать способность Bax формировать каналы с одной стороны, с другой – Bcl-2 и Bcl-xl способны ингибировать выброс цитохрома С, тогда как Bax, напротив, стимулирует освобождение цитохрома С. Кроме того, Bcl-2 и Bcl-xl имеют возможность связывать цитохром С непосредственно и вытеснять его из апоптосомы, предотвращая этим активацию каспаз и терминируя сигнальный путь апоптоза [341]. Уменьшение концентрации Bcl-2 приводит клетки

к апоптозу. С другой стороны, сверхэкспрессия Bcl-2 защищает клетки от смерти, но это не способствует бессмертию нормальных клеток и не может явиться причиной опухолевой трансформации таких клеток [181]. Индукторами апоптоза являются факторы некроза опухоли и их рецепторы, которые способны оказывать цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки [57, 217].

В основе многих пролиферативных и аутоиммунных заболеваний лежит процесс нарушения клеточного апоптоза по типу блока процессов негативной активации, в результате чего возникает неудержимая клеточная пролиферация, в том числе и «запрещенных» клонов клеток. В норме экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 достигает пика в фазу пролиферации, а самого низкого уровня – во время секреторной фазы и менструации [217]. В свою очередь, для очагов аденомиоза характерно сочетание высокой скорости пролиферации эпителиальных клеток эндометрия при чрезвычайно низком уровне апоптоза на фоне высокой экспрессии эстрогеновых рецепторов [73]. При миоме матки значительно повышается экспрессия этого онкопротеина в интактном миометрии, где он практически не обнаруживается. Считается, что прогестерону принадлежит важная роль в экспрессии Bcl-2 [36].

По мнению исследователей, именно торможение апоптоза способствует усиленному росту лейомиомы [299]. Известно, что эстрадиол оказывает ингибирующее действие, а прогестерон – стимулирующее влияние на экспрессию фактора торможения апоптоза в узлах лейомиомы, что еще раз подтверждает его патогенетическую роль при лейомиоме [293].

С целью оценки пролиферативной активности в клинической практике на сегодняшний день широко используют показатели экспрессии ядерного белка Ki-67 [228]. Протеин, кодируемый геном MKI67, расположенным в длинном плече 10 хромосомы, определяется во всех фазах клеточного цикла, за исключением G0, что позволяет использовать его в качестве универсального маркера пролиферации. Считается, что высокая экспрессия Ki-67 является маркером агрессивности опухолевого процесса и ассоциируется с риском рецидива заболевания [256]. По данным литературы роль Ki-67, как предиктора опухолевой

прогрессии, оценивается не однозначно и часто противоречиво [201, 218, 374], а потому подлежит детальному изучению.

В норме процессы ангиогенеза в организме протекают с умеренной интенсивностью, но в случае повреждения ткани, формирования рубца, при воспалении происходит активизация ангиогенеза. Опухолевые процессы, особенно злокачественные, отличаются интенсивным процессом ангиогенеза, что способствует быстрому росту и метастазированию опухоли. Эндотелий считается основным участником формирования кровеносных сосудов, поэтому определение специфических маркеров эндотелиальных клеток CD31 и CD34 иммуногистохимическим методом с целью оценки состояния ангиогенеза, в настоящее время является перспективных направлением. CD34 представляет собой гликозилированную трансмембранную молекулу адгезии клеток, выявляется на гемопоэтических клетках-предшественниках, эндотелиальных клетках сосудов, а так же на субпопуляции фибробластоподобных клеток в пределах соединительной ткани. В настоящее время CD34 причисляют к маркерам клеток предшественников, обогащающих субпопуляцию клеток лейомиомы [238]. CD31 является гликопротеином, принадлежащим к молекулам клеточной адгезии семейства иммуноглобулинов, известным как молекула адгезии PEcAM-I (эндотелиальная молекула адгезии тромбоцитов) и выявляется на тромбоцитах, гранулоцитах и клетках эндотелия. Антитела к фактору CD31 считаются одним из доступных и чувствительных панэндотелиальных маркеров [47]. Подавляющее большинство известных протоонкогенов и опухолевых супрессоров являются компонентами нескольких общих сигнальных путей, контролирующих клеточный цикл, апоптоз, целостность генома, морфогенетические реакции и дифференцировку клеток. Патогенез пролиферативных заболеваний связан, с одной стороны, с угнетением апоптотической активности клеток, с другой – с повышением их пролиферативного потенциала. Идентификация морфологических маркеров, определяющих клеточный гомеостаз, может способствовать как углубленному пониманию механизмов патогенеза пролиферативных заболеваний, так и совершенствованию лечебных подходов. Литературные данные, касающиеся особенностей пролифе-

рации и апоптоза при различных гистологических типах лейомиомы матки, как в сочетании с аденомиозом, так и изолированных вариантах значительно разнятся [158, 167, 243, 270]. Кроме того, отсутствуют сообщения, касающиеся сравнительных характеристик экспрессии белков – регуляторов клеточного цикла при доброкачественных и злокачественных заболеваниях матки. В этой связи, сравнительный анализ соотношения процессов пролиферации и апоптоза при различных вариантах пролиферативных заболеваний матки наравне с регулирующими их механизмами в рамках одного клинического исследования представляется целесообразным и полезным в плане понимания различий в патогенетических механизмах лейомиомы матки, аденомиоза и лейомисаркомы матки, что позволит оптимизировать лечебную тактику.

1.5. Иммунорегуляторные белки и их роль в пролиферативных процессах матки

Межклеточная кооперация в органе-мишени обеспечивается тонкими и еще недостаточно изученными механизмами с участием факторов роста, биогенных аминов, молекулярных эффекторных субстанций. К числу таких эффекторов относятся уникальные полифункциональные белки семейства макроглобулинов. Наиболее известным представителем семейства макроглобулинов является альфа-2-макроглобулин (МГ). Белок обладает антипротеазной активностью и причисляется к поздним негативным реактантам воспалительной реакции, так как активно расходуется на утилизацию протеиназ, высвобождающихся при гибели нейтрофильных лейкоцитов в очаге воспаления [42, 320]. В механизмах контроля многих процессов в организме универсальная роль принадлежит протеазам, в том числе, при инвазии эндометриоидных гетеротопий. При аденомиозе выявлена существенная активация показателей калликреин-кининовой системы: увеличение калликреина, снижение прекалликреина, повышение активности лейкоцитарной эластазы. В этой связи, изучение антипротеазного потенциала представляется целесообразным. Основной пул антипроте-

азного звена составляют МГ и альфа-1-антитрипсин (АТ), которые и были изучены в нашей работе. Концентрация МГ связана со стимулирующим действием эстрогенов и меняется в ходе менструального цикла. Содержание МГ увеличивается во время беременности и при приеме оральных контрацептивов, содержащих эстрогены. Концентрация второго представителя семейства макроглобулинов – ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина (АБГ), также обусловлена уровнем эстрогенов: сывороточная концентрация белка у женщин в 5 раз выше, чем у мужчин [372]. Конъюгированные эстрогены увеличивают содержание АБГ на 130%, этинилэстрадиол – более чем в 100 раз, прогестины, андрогены, напротив, угнетают биосинтез белка. Кроме того, в работе Л.Г. Баженовой доказана патогенетическая роль белков семейства макроглобулинов в развитии злокачественных новообразований яичников и предложен способ дифференциальной диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников, основанный на уровнях сывороточных концентраций МГ и АБГ [9]. В этой связи нам представляется важным изучение особенностей реагирования белков семейства макроглобулинов при различных вариантах пролиферативных процессов в матке и определение возможной роли протеинов в патогенезе заболеваний. Тем более, что в настоящее время ведется активный поиск неспецифических маркеров пролиферативной активности – факторов роста, хемокинов [18, 114, 117, 120, 166], уточняется роль и возможность использования в диагностике пролиферативных заболеваний известных серологических онкомаркеров, таких как HE-4 и CA-125 [72].

1.6. Современная тактика ведения больных с доброкачественными пролиферативными заболеваниями матки

Подавляющее большинство женского населения (77%) рано или поздно сталкивается с такой проблемой, как лейомиома матки [197, 350]. В трети случаев заболевание сопровождается клиническими проявлениями (тазовые боли, метроррагия, бесплодие), побуждающими женщин обращаться за помощью [1,

194]. Чаще (80–50%) лейомиома матки имеет асимптомное течение, являясь случайной находкой патологоанатомического исследования [1, 350, 356]. Е.М. Вихляева считает, что не существует бессимптомного течения заболевания, клинические проявления появятся позже, когда управлять процессом будет сложно, а возможности для этого окажутся ограниченными [23].

В настоящее время недопустимо пассивное наблюдение лейомиомы матки. Такая тактика допустима только при «клинически незначимой миоме» в перименопаузе, в других ситуациях, если отсутствуют показания к оперативному лечению, требуется назначение стабилизирующей терапии [92, 93, 124, 127, 149]. По мнению А.Л. Тихомирова, «динамическое наблюдение» сводится к констатации факта прогрессирующего роста миомы матки, что в конечном итоге, заканчивается гистерэктомией [124, 127].

Вследствие множественных полисистемных нарушений, лежащих в основе патогенеза пролиферативных заболеваний матки, выбор рациональной тактики ведения представляет трудную задачу [1, 67, 122, 124, 194, 364].

Стратегически принято различать этиологическое и симптоматическое лечение лейомиомы матки [364]. В свою очередь, хирургический подход предполагает удаление органа (гистерэктомия), либо миоматозных узлов (миомэктомия) в лапаротомической, трансвагинальной или эндоскопической технике исполнения. В настоящее время гистерэктомия оправдана только при больших размерах опухоли в пери- и постменопаузе или наличии сопутствующей суспициозной патологии, требующей радикального подхода [127, 157, 350]. При наличии показаний к хирургическому лечению у женщин репродуктивного возраста выполняется органосохраняющее оперативное вмешательство в рамках консервативно-хирургического комплекса лечения, при этом решаются краткосрочные задачи (бесплодие, кровотечение, тазовая боль) [94, 127, 149]. Показаниями к операции являются наличие узлов более 4 см в диаметре, либо планирование беременности при узлах, влияющих на фертильность [90, 122]. При этом частота рецидивов лейомиомы матки в послеоперационном периоде колеблется в широких пре-

делах от 2,1–55% [49]. В трети случаев (14-37%) пациентки подвергаются повторным оперативным вмешательствам [17, 49, 50].

В качестве альтернативы хирургическому лечению, в настоящее время применяются регрессионные методики [2, 16, 28, 38, 137, 157, 197], занимающие определенную нишу в группе женщин старшего репродуктивного возраста, заинтересованных в сохранении менструальной функции, но не планирующих деторождение. Определяющим в выборе регрессионного метода лечения являются косвенные характеристики узлов, позволяющие опосредованно судить о гистологическом типе миомы и её пролиферативном потенциале. Преобладание соединительнотканных элементов и сравнительно бедный кровоток по данным МРТ характерен для простых узлов, где будет патогенетически обоснована абляция миоматозных узлов фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии [2, 16, 28, 137]. В свою очередь, характерными особенностями клеточной (пролиферирующей) миомы являются хорошее кровоснабжение и клеточность строения. Поэтому патогенетически оправданным методом лечения в данном случае считается эмболизация маточных артерий (ЭМА), поскольку узлы данного типа в виду хорошего кровоснабжения чувствительны к транзиторной ишемии [109, 157].

Нужно подчеркнуть, что предоперационная дифференциация ЛМС и крупной ЛМ чрезвычайно сложна, а наличие аденомиоза может снижать эффективность регрессионных методов лечения, что влечет за собой диагностические заблуждения, тактические ошибки и неблагоприятные исходы в результате [171, 196, 343, 349, 356].

У женщин в репродуктивном возрасте, не планирующих беременность, узлы менее 4 см без клинической симптоматики не подлежат удалению. В таких случаях назначается стабилизирующая терапия различными группами препаратов, чаще всего КОК [122]. Кроме того, медикаментозная терапия предполагает использование: прогестагенов (внутриматочная рилизинг-система, содержащая левоноргестрел), агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, антагонистов го-

надотропин-рилизинг-гормона, антагонистов прогестероновых рецепторов, селективных прогестерон-рецепторных модуляторов, нестероидных противовоспалительных средств, транексамовой кислоты [122, 194, 364]. Возможно использование лечебных схем, состоящих из нескольких препаратов, что зависит от симптоматики и преследуемых целей. Выбор препаратов всегда индивидуален и является не простой задачей [125]. При этом не нужно забывать, что миома матки в 85% случаях сочетается с аденомиозом, такой альянс затрудняет лечение [26, 78, 339]. В ряде случаев противорецидивная терапия у больных с сочетанной патологией в послеоперационном периоде не имеет успеха, что требует повторного оперативного вмешательства, в 75% случаев лечебные мероприятия завершаются гистерэктомией [26, 205]. Резистентность сочетанной патологии к лечебным мероприятиям объясняется крайне низкой чувствительностью стероидных рецепторов в очагах аденомиоза, являющихся производными базального слоя эндометрия, малочувствительного к воздействию стероидов [32, 153, 165]. Кроме того, наличие сочетанной патологии увеличивает риск малигнизации, в сравнении с изолированными вариантами пролиферативных заболеваний матки и это тоже необходимо учитывать при выборе лечебной тактики [371].

Нужно признать, что верификация сочетанных состояний имеет решающее значение для выбора лечебных схем и объема оперативного вмешательства [129]. В этой связи, применение КОК с целью стабилизации роста узлов, снижения их возможности перехода в ранг «клинически значимых» выглядит рискованным и не вполне обоснованным выбором из-за способности препаратов поддерживать прогрессию эндометриоза [284]. Безусловно, КОК имеют свою нишу при сочетании миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия, синдромом поликистозных яичников, после выполнения миомэктомии [1, 67, 124, 279], но такой выбор разумен при уверенности в отсутствии аденомиоза и это еще один аспект, заслуживающий обсуждения.

Проблема эхографической верификации аденомиоза не решена с периода использования сканеров, работающих по принципу серой шкалы до настоящего момента – применения современных приборов экспертного класса (high resolution

ultrasound), обеспечивающих максимальную идентификацию нюансов акустического изображения [29]. Информативность метода для выявления аденомиоза, по данным разных авторов, имеет довольно широкий диапазон – от 20 до 86% [15], значимо снижаясь в случаях множественной миомы и больших размеров матки [26, 145]. Лишь у небольшого числа больных аденомиозом (<6%) сонографические характеристики коррелируют с результатами патологоанатомического исследования при условиях величины матки свыше 8–9 недель условной беременности и наличии диффузного аденомиоза 3-й степени [29]. Часть авторов считает, что при сопоставлении результатов гистологического и УЗ-исследования в каждом 2-м случае имеется гипердиагностика аденомиоза [87]. По мнению других авторов, средняя точность УЗ-диагностики аденомиоза значимо высока и составляет 88,7%; чувствительность – 91,5%; а специфичность – 86% [33]. При этом, цветовое доплеровское картирование (ЦДК) и допплерометрия в диагностике аденомиоза играют лишь вспомогательную роль и во многом обусловлены степенью распространенности эндометриоза [37, 132]. В свою очередь, специфичность магнитной спектроскопии в оценке аденомиоза сопоставима с высокочастотной трансвагинальной эхографией, чувствительность метода составляет 78-88%, специфичность – от 67% до 93% [278, 358]. Некоторыми авторами указывается наличие тесной корреляции между МРТ-изображением и результатами гистологического исследования [258]. Стоит подчеркнуть, что КТ не является основным методом диагностики аденомиоза, кроме того, для верификации диагноза необходимо проведение исследования с рентгеноконтрастным болюсным усилением [52].

Таким образом, выбор тактики ведения больных с пролиферативными заболеваниями матки всегда индивидуальный, определяется возрастом пациентки, её репродуктивными планами, симптоматикой, состоянием преморбидного фона, риском развития онкологического процесса, особенностями морфогенеза опухоли и наличием сопутствующей патологии гениталий [1, 51, 67, 122, 124]. При этом, даже строго персонифицированный подход с разработкой индивидуальной программы лечения позволяет лишь стабилизировать процесс, нивелиро-

вать симптоматику и, в ряде случаев, избежать гистерэктомии, не гарантируя полного излечения. После отмены лечения, а в некоторых случаях и на фоне проводимой терапии, заболевание может прогрессировать [7, 124].

До сих пор остаются непонятными причины безудержного роста миоматозных узлов в одном случае и, напротив, факторы, стабилизирующие пролиферативный процесс – в другом. В связи с этим продолжается поиск предикторов, опираясь на которые можно было бы прогнозировать течение пролиферативного процесса в матке, минимизировать неблагоприятные исходы лечения, исключая тактические крайности – поспешные операции и пассивное наблюдение. Правильное определение стратегии и лечебной тактики, особенно на начальных этапах выявления патологии, является задачей первостепенной важности. Инструментальные методы исследования (УЗИ, МРТ) определяют фактическое состояние органов на определенном этапе, но в прогнозе течения заболевания основными ресурсами продолжают оставаться клинический метод и врачебный опыт.

Известно, что миома матки и аденомиоз зачастую имеют идентичную симптоматику [26]. Хотя, по мнению многих авторов аденомиоз чаще сопровождается болевым синдромом и метроррагией, тем не менее, клинической верификации отводится лишь наводящая роль [138, 172, 186]. В свою очередь, анамнестические данные, могут лишь опосредованно указывать на наличие аденомиоза: перименопаузальный возраст, наличие родов, внутриматочные вмешательства [43, 172]. В этой связи, понятны усилия исследователей, направленные на совершенствование клинического метода верификации аденомиоза и морфотипа миомы. С этой целью Н.В. Кулагиной и В.В. Козловым были предложены прогностические модели, где в качестве переменных использовались данные гинекологического анамнеза и особенности соматического статуса. Модели позволили разделить больных по группам риска развития различных форм заболевания, обосновано выбирать курс профилактической консервативной терапии, использовать негормональную терапию и определить критерии оптимального объема хирургического вмешательства у больных миомой матки. Кроме того, метод предусматривал возможность выбора эффективной схемы послеоперационной противореци-

дивной терапии [57, 120]. А.Б. Мунтян с соавторами на основании учёта возраста, индекса массы тела, ширины и объёма матки, уровня глобулина, связывающего половые стероиды сыворотки крови, рекомендуют высокочувствительный (87%) и высокоспецифичный (85%) способ прогноза онкологического риска у больных миомой матки в сочетании с гиперпластическим процессом эндометрия [65]. Т.Е. Бызова с коллегами предложили способ диагностики морфотипа лейомиомы матки (непролиферирующей, пролиферирующей, с неясным морфологическим строением) на основании иммунологического исследования (TNF-α, CD4+ лимфоцитов, CD8+, НСТ-теста), определения общей комплементарной активности крови и общего анализа крови [118]. Л.В. Посисеева с соавторами использовали способ прогнозирования быстрого роста миомы матки, основанного на определении в периферической крови относительного содержания CD38+ лимфоцитов [119]. М.И. Чурносов с коллегами внедрили способ прогноза характера миоматозных узлов и степени поражения матки. В самом начале заболевания на основании определения генотипа рецептора фактора некроза опухоли, по выделенной из периферической венозной крови ДНК, объема матки и размеров узлов прогнозируется степень поражения матки, и выбираются эффективные лечебные мероприятия [121]. О.Н. Чопоровым и его коллегами предложена модель прогнозирования вероятности возникновения миомы матки в сочетании с аденомиозом, а также степени тяжести заболевания на основе анализа медико-социальных факторов риска (возраст, индекс массы тела, длительность менструального цикла, число беременностей, заболевания крови) [68]. О.А. Зотовой, Н.В. Артымук предложена оригинальная компьютерная программа «Прогнозирование развития внутреннего генитального эндометриоза», позволяющая с высокой степенью вероятности предсказать развитие аденомиоза у молодых женщин и подростков. Авторами установлена высокая чувствительность (86,7%) и специфичность (90,6%) генетических маркеров метаболизма эстрогенов: CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1. Использование программы позволяет сформировать группы повышенного риска и своевременно провести профилактические мероприятия [44]. А.В. Сорокина с соавторами предложили с помощью

протеомных технологий определять специфичные для аденомиоза белки для диагностики, прогнозирования и выбора индивидуального метода лечения [87]. О.А. Романова с коллегами на основании ряда сравнительных исследований доказали высокую диагностическую значимость ультразвукового сканирования и магнитно-резонансной томографии зоны соединения эндометрия и миометрия (зоны трансформации) в скрининге аденомиоза. По их мнению, толщина зоны трансформации более 12 мм является критерием поражения матки аденомиозом [99]. М.Р. Оразов указывает на наличие высокой диагностической значимости серологических онкомаркеров (HE-4 и CA-125) у женщин с наличием аденомиоза, сопряженного с тазовым болевым синдромом. Автор предлагает использовать данные показатели для ранней диагностики аденокарциномы эндометрия и малигнизации репродуктивных органов [72]. В свою очередь, участники Кохрановского обзора 2016 года провели сравнительный анализ значимости некоторых маркеров неинвазивной диагностики эндометриоза (антиэндометриальных антител, IL-6, CA-199, CA-125) и пришли к выводу, что в настоящее время ни один маркер не обладает достаточной точностью для диагностики данной патологии [166, 296].

Все это обусловливает поиск прогностических предикторов характера течения пролиферативных заболеваний матки и разработки эффективных алгоритмов тактики ведения больных. Имеющиеся в литературе данные с трудом поддаются сопоставлению, поскольку получены на разном клиническом материале, с применением различных методик. Приходит понимание необходимости комплексной оценки и глубокого сравнительного анализа клинико-анамнестических, молекулярно-генетических, иммунологических факторов риска возникновения и развития различных вариантов пролиферативных процессов в матке именно в рамках одного исследования.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Программа включала проспективное исследование 200 больных доброкачественными пролиферативными заболеваниями матки и лейомиосаркомой: простой изолированной лейомиомой (92), клеточной изолированной лейомиомой (41), изолированным аденомиозом (15), простой лейомиомой в сочетании с аденомиозом (31), клеточной лейомиомой в сочетании с аденомиозом (11), лейомиосаркомой (10). Верификация диагноза проводилась с использованием морфологического метода в послеоперационном периоде. На данном этапе изучались сывороточные концентрации белков семейства макроглобулинов: альфа-2-макроглобулина (МГ) и альфа-2-гликопротеина (АБГ) и их иммунных комплексов IgG. Кроме того, изучался уровень цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), сосудисто-эндотелиального фактора VEGF и фактора некроза опухоли (TNF-α), лактоферина (ЛФ), альфа-1-антитрипсина (АТ), половых стероидов (эстрадиола, прогестерона). Кроме того, в 113 случаях выполнено патоиммуногистохимическое исследование и в 58 проведено молекулярно-генетическое исследование, изучена экспрессия генов стероидных рецепторов и опухолевого супрессора PTEN в тканях удаленных препаратов: узловых образованиях и окружающего их миометрия. Нами проведен ретроспективный анализ 149 медицинских карт пациенток с доброкачественными пролиферативными заболеваниями матки прооперированных в условиях ГАУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница №1» с 2007 по 2016 год, а так же больных лейомиосаркомой, прооперированных в городском онкологическом диспансере с 1991 по 2016 год. Таким образом, клинико-анамнестические данные и преморбидный фон изучен у 349 пациенток, из них в 149 случаях по данным архивных материалов. В 63 случаях выполнен ретроспективный анализ соматического статуса и паритета у женщин без миомы матки и аденомиоза, обратившихся в плановом порядке с целью профилактического осмотра на прием в женскую консультацию. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рисунок 1 – Дизайн исследования.

2.2. Иммунохимическое исследование

Препараты крови, полученные из локтевой вены, забирались в пластмассовые пробирки, не содержащие антикоагулянт. Сыворотку крови получали путем центрифугирования в течение 30 минут при 3000 оборотах минуту. Полученные образцы сыворотки крови хранили при -20°С в замороженном состоянии до сбора полной коллекции в течение 6 месяцев.

Иммунохимическое исследование сыворотки крови на содержание белков семейства макроглобулинов, их иммунных комплексов и цитокинов проводилось однократно при поступлении больной в стационар (перед операцией).

Уровни ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина (АБГ), альфа-2-макроглобулина (МГ) и альфа-1-антитирипсина (АТ) в сыворотке крови определялись методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием моноспецифических антисывороток против данных белков. Для выявления иммунокомплексов, состоящих из IgG и МГ, АБГ, использовали модификацию иммуноферментного анализа – ИФА. Принципиальным моментом этой модификации является то, что на планшет первично наслаиваются аффиноочищенные антитела, а не антиген. Образцы сывороток разводили забуферным раствором, содержащим 0,5 М маннозы и 0,1 М лактозы для исключения из реакции неспецифических противоуглеводных антител. В качестве калибратора использовали высокоочищенный IgG человека, коньюгатом – аффиноочищенные кроличьи антитела против него, меченные пероксидазой хрена по методу P. Tijssen, E. Kurstar (1984). Для проведения метода использовали аппаратуру фирмы Bio-Rad (США): bomer Modei 1250, автоматический анализатор Model 3550 – UV Microplate Reader и управляющую компьютерную программу Microplate Manager® Software.

Уровни лактоферрина (ЛФ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли (TNF-α), сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF) в сыворотке крови определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест систем.

2.3. Молекулярно-генетическое исследование

Для определения экспрессии генов стероидных рецепторов и PTEN были использованы образцы тканей матки, удаленных в ходе хирургического вмешательства: узлов и окружающего их миометрия. Взятие образцов миометрия проводилось с согласия больных по стандартному протоколу этического комитета РФ. Сразу после удаления препарата свежий образец ткани помещали в сосуд Дъюара с жидким азотом до процедуры выделения РНК. Выделение суммарной РНК из образцов и ДНКазную обработку проводили с использованием наборов Qiagen (Rneasy Lipid Tissue® Mini Kit и RNase-Free DNase Set соответственно, США) согласно рекомендациям производителя. Количество РНК в пробе определяли спектрофотометрическим методом. Качественный анализ выделенной РНК выполняли путем электрофоретического разделения в 1,5% агарозном геле. Уровень экспрессии исследуемых генов определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) с использованием Maxima SYBR Green qPCR Master Mix («Fermentas») на амплификаторе IQ5 («Bio-Rad Laboratories», США). В качестве гена сравнения использовали «ген домашнего хозяйства» GAPDH. В ПЦР использовали специфические праймеры к последовательностям генов стероидных рецепторов: эстрогеновых α (ERα); эстрогеновых β (ERβ); прогестероновых (PGR), опухолевого супрессора PTEN. Каждую ПЦР, содержащую 1 мкл кДНК, проводили в объёме 25 мкл при следующих условиях: 95°С – 3 мин., 95°С – 15 с (40 циклов), 58°С – 20 с, 72°С – 20 с. Для контроля специфичности ПЦР использовали кривые плавления. В каждом эксперименте на 1 планшет помещали образцы исследуемых кДНК с праймерами на целевые гены и ген сравнения (по 3 повтора). Параметры ПЦР рассчитывали по дозозависимым кривым: эффективность реакции – не мене 90%, коэффициент корреляции – не менее 0,98, наклон кривой (slope) – 3,4±0,4. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы MedCals; статистически значимым считали $p<0,05$. Значимость различий между 2-мя параметрами рассчитывали по критерию Манна-Уитни.

2.4. Патоиммуногистохимическое исследование

Нами выполнено макро- и микроскопическое патогистологическое и иммуногистохимическое исследование с морфометрией. С целью исключения погрешностей применялся компьютерный анализ с использованием автоматизированной морфометрической счетной программы (West Medica HandelsgmbH – Bio Vision 4.0 серии). Гистологическое исследование проводилось на микроскопе Olympus CX 31 (Япония) с цифровой видеокамерой Nikon digital sight – Fi 1 (Япония). При изучении объектов использовались объективы микроскопа с увеличением EPlan 4x/0.10, LWD 20x/0.40, EPlan 40x/0.65, EPlan 100/1.25 Oil Pol, а также окуляра CF1 10 x 20. Для коррекции скрытых гистологических дефектов использовалось наложение гамма фильтров со смягчением компьютерного изображения и сглаживанием артефициальных факторов. При детализации тонких и ультратонких, а также мелких, нечетко визуализирующихся структур ткани опухоли, проводилось масштабирование измеряемых объектов с изменением исходного размера с увеличением параметров на 100, 200 и 300% от номинального. В последующем нами выполнялся расчет в базе программы и фиксация микрофотографий.

Макроскопическое исследование операционного материала включало в себя этапное проведение осмотра, описания, линейного измерения всех структурных элементов направленного на исследование материала. При макроскопическом исследовании размеры матки соответствовали от 12 до 32 условных недель беременности. Все простые и пролиферирующие лейомиомы были представлены как одиночными, так и первично-множественными опухолями, имели диаметр от 1,5 до 7-9 см, были бело-розового цвета, тяжистого вида с четкими границами. Для исследования забирался материал (многочисленные кусочки ткани матки пролиферативного характера и подозрительного на него) с прилежащими участками неизмененного миометрия. Все опухолевые узлы центральных и периферических зон подвергались исследованию с обязательным включением в исследование псевдокапсулы и сосудов. Аденомиоз и сочетание лейомиомы с аденомиозом описывались, измерялась толщина и количество патогенных зон. Нами использовались ткани из лейомиоматозных узлов и прилежащего к ним миометрия.

Исследование лейомиосаркомы включало изучение самой опухоли, ткани миометрия, эндометрия, периметрия, сосудов для исключения ранней инвазии и раковой эмболии.

Весь материал из изучаемых зон забирался в двойном экземпляре с расчетом на проведение ИГХ исследования и дополнительных гистохимических окрасок. Кроме того, формировался архив сырого и фиксированного материала в виде блоков для дальнейшего детального исследования, включая проведение электронной микроскопии и генетического исследования. При заборе операционно-биопсийного материала, полностью исключались зоны травматизации, вторичных дистрофических изменений и участки некроза с целью исключения артефициальных факторов. Полученный операционно-биопсийный материал исследовали по основной стандартной методике, включающей в себя ряд этапов: фиксацию, проводку, заливку, резку гистологического материала, окраску основными и дополнительными красителями [66].

Первоначальный этап гистологической верификации патологического процесса в матке заключался в применении основных и дополнительных красителей. Гистологические изменения и степень фиброза в миоматозных узах, оча-

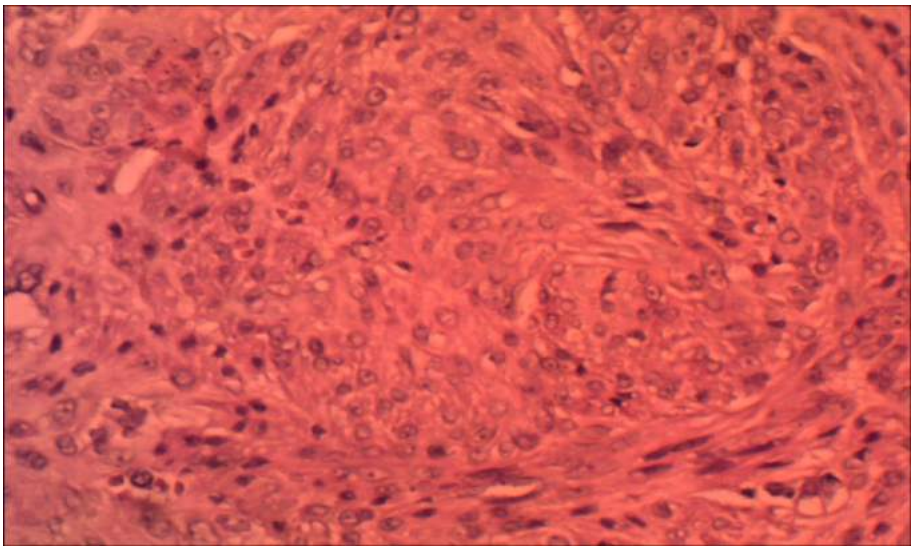

Рисунок 2 – Узлы пролиферации в миоме матки. Окраска Гематоксилин Эозин (ув. х 100/1.25).

гах аденомиоза и лейомиосаркоме выявлялись основным окрашиванием ядерным красителем гематоксилин-эозином (рис. 2.).

Специальное окрашивание по методу Ван Гизон (пикрофуксин), по Касону позволило оценить фибропластические изменения (рис. 3, 4). Более четкое определение степени развития фиброза проводилось автоматически с помощью программы автоматического подсчета биологических объектов Bio Vision 4.0 серии с предварительным определением минимального порога цветности в основной и контрольной группе (рис. 5.)

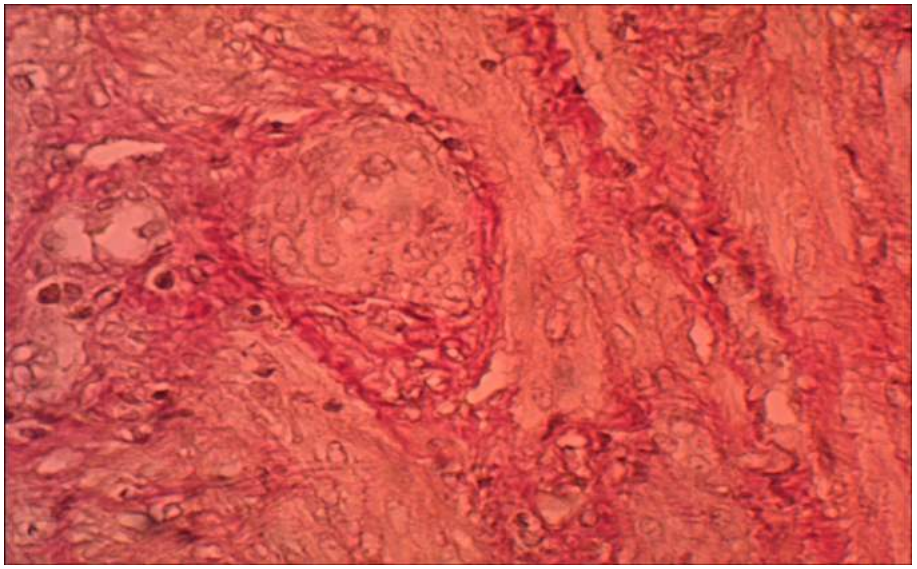

Рисунок 3 – Очаговый фиброз в миоме матки. Окраска Ван-Гизон (ув. х 40/0.65).

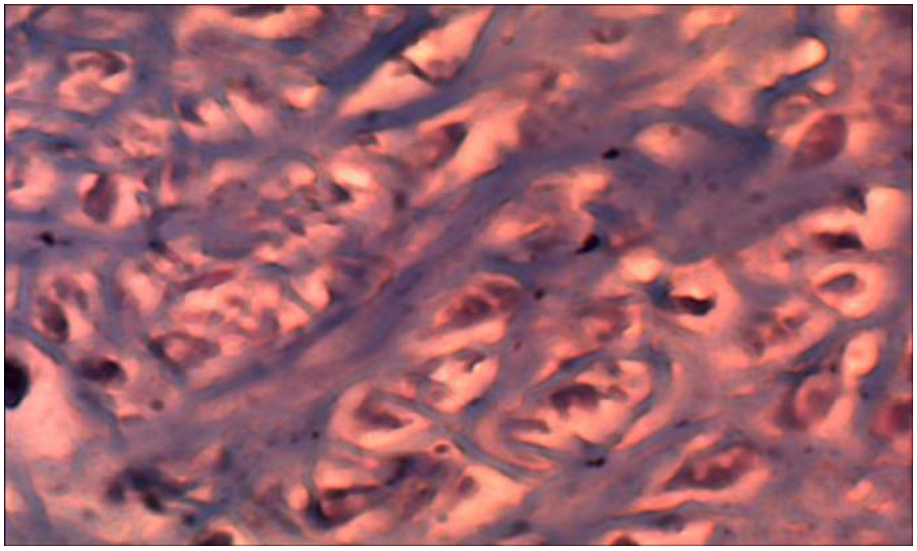

Рисунок 4 – Фиброзный каркас в простой миоме матки. Окраска по Касону (ув. х 100/1.25).

Кроме того, в нашей работе были использованы специальные методы гистохимического исследования для детализации морфогенетических изменений, как гладкомышечной ткани, так и стромально-сосудистого компонентов матки. Для выявления склеротических изменений использовалась окраска по Гейдейгану (рис. 6), Касону (рис. 4) и Вейгерту.

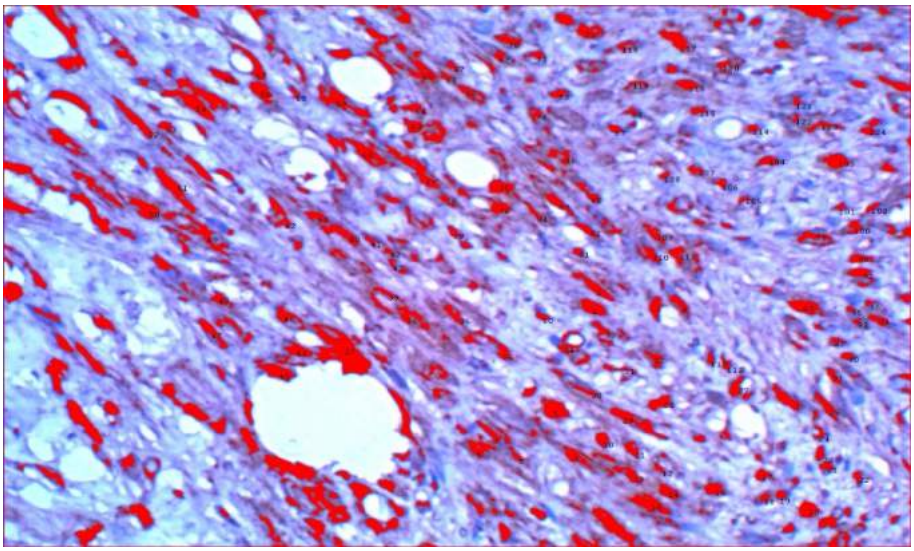

Рисунок 5 – Фиброзный каркас в простой миоме матки. Программа автоматического подсчета объектов (ув. х 40/0.65).

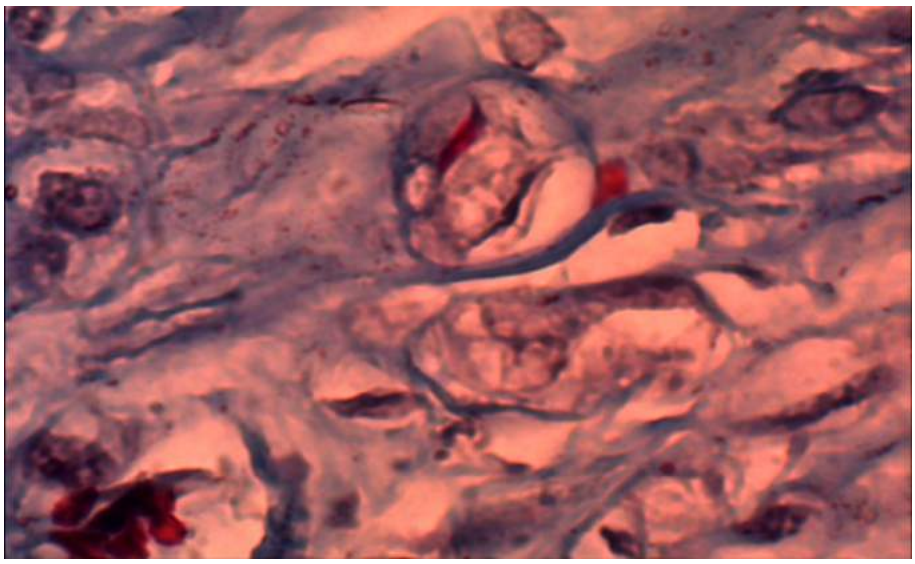

Рисунок 6 – Окраска на зрелость соединительной ткани по Гейденгану в простой миоме матки (ув. х 100/1.25).

При этом, в опухолевых узлах четко определялась петлистая, нестабильная соединительнотканная сеть, состоящая из новообразованных коллагеновых и частично эластических волокон. При окраске по Ван Гизону склероз окрашивался от ярко-красного до малинового цвета. При окраске по Вейгерту контуры некоторых эластических и коллагеновых волокон были нечеткие, определялась фрагментация отдельных участков, просветления сегментов волокна с окраской от бледного до темного синего цвета.

С целью изучения вклада пролиферации и апоптоза в механизмы пролиферативных процессов матки нами применялся иммуногистохимический метод исследования (ИГХ) с использованием антител, направленных на выявление проапоптотической и пролиферативной активности. Для этого предварительно были взяты заранее приготовленные дубликаты обычных гистологических препаратов, которые применялись для простой проводки и обработки матки. Иммунногистохимическое исследование выполнялось с использованием антител (Ki-67, Bsl-2, CD-31 и CD-34, цитокератины, актин, десмин, виментин). Мы использовали мультимерную безбиотиновую систему детекции – REVEAL Biotin-Free Polyvalent DAB (SPGRing Bioscience, США). При этом маркерный фермент конъюгировался с вторичными антителами при помощи небольших линейных молекул (мультимерных линкеров).

Выбор системы детекции основывался на высокой чувствительности данной системы за счет высокочувствительных хромогенов, входящих в состав набора, а также связывания каждого антитела с несколькими мультимерными молекулами, которые минимизировали пространственное взаимодействие и облегчали процесс проникновения вторичных антител в ткани образца. Небольшой размер линкеров позволяет добиваться более контрастного изображения за счет локального связывания мультимерного комплекса с выявляемыми антигенами, что также увеличивает специфичность данного метода. Высокое качество визуализации, исключение неспецифического связывания и контрастность изображения позволяет проводить исследование на самом современном уровне.

Иммуногистохимическая реакция проводилась по стандартной методике [45] и включала ряд этапов (табл. 1).

Таблица 1 – ***Этапность иммуногистохимического исследования***

Компонент	Состав	SPD-015
Hydrogen Peroxide Block (APGR.DHP-XXX)	0,3% перекись водорода	15 мл
PGRotein Block (APGR.DPB-XXX)	Фосфатный буфер (pH 7,6) содержащий 0,5% БСА и 0,5% казеина	15 мл
Complement	Вторичные антитела (кролик-антимышь)	15 мл
MRP Conjugate	Вторичные антитела (козьи-антикроличьи) меченные пероксидазой хрена	15 мл
DAB Chromogen (50x) (Ap-r.DAB-XXX)	3,3'-диаминобензидин (хромоген ДАБ)	1 мл
DAB Substrate (APGR.DAB-XXX)	Субстратный буфер, содержащий перекись водорода (pH 7,5)	15 мл

На первом этапе проведена депарафинизация и регидратация фиксированных в формалине и залитых в гистамикс тканей. Для этого срезы проводили через четыре порции толуола, абсолютный этанол, спирт 70% и 56%, а также забуференный физиологический раствор – по 10 минут в каждой порции раствора. Затем, блокировали эндогенную пероксидазу путем внесения на срез нескольких капель перекиси водорода. При этом добавляли такое количество перекиси водорода (Hydrogen Peroxide Block, SPGRing Bioscience, США), чтобы покрыть исследуемый образец. В последующем материал инкубировали в течение 10 минут, а затем в течение 10 минут промывали в буфере. Температурную демаскировку антигена проводили в аппарате ретривер 2000 в буфере в течение 10 минут.

На втором этапе вносили PGRotein Block и инкубировали 10 минут при комнатной температуре, затем промывали в буфере, чтобы убрать неспецифическое фоновое окрашивание. В зависимости от поставленной задачи исследования, добавляли первичное антитело (Ki-67, Bcl-2, CD-31 и 34, цитокератины, актин, десмин, виментин) и инкубировали. Каждый этап ИГХ исследования сопровождался промывкой в фосфатном буфере pH 6,0–7,0 производства «Siemens».

На третьем этапе в материал вносили вторичное антитело Complement SPGRing Bioscience (США) и инкубировали 10 минут при комнатной температуре, в последующем материал промывали в буфере pH 6,0–7,0.

На четвертом этапе в материал добавляли MRP Conjugate и инкубировали 15 минут при температуре 25°С с последующим промыванием в буфере pH 6,0-7,0 4-х кратно.

На пятом и шестом этапах вносили предварительно приготовленный краситель (хромоген): смесь 20 мкл DAB Plus Chromogen и 1мл DAB Plus Substrate, после инкубации в течение 5 мин. промывали в буфере.

Для повышения контрастности ядер проводили дополнительную фоновую окраску ядер гематоксилином (1 минута). В последующем промывали водой и помещали в 96,6% спирт на 2 минуты дважды. После этого просветляли в 3-х порциях ортоксилола по 2 минуты в каждой порции и заключали в заливочную среду «биомаунт».

Результаты ИГХ оценивали в 10 полях зрения микроскопа, приблизительно по 100 клеток в каждом, при различном увеличении от *100 до *400. В готовых срезах высчитывали количество антиген-положительных клеток к общему объему всех клеток опухоли при иммуногистохимической реакции. При наличии антител все изменения оценивались по степени выраженности данных изменений, как минимум, в 10 полях зрения. Количество клеток до «7» и не менее, чем в двух полях зрения, оценивали как слабо выраженную реакцию, от «10 до 15» в двух полях зрения – как умеренную реакцию, более «25» в двух полях зрения – резко выраженную реакцию.

При оценке материала мы ориентировались на следующие признаки: наличие или отсутствие апоптоза в узлах; наличие или отсутствие пролиферативной активности; возможность злокачественной трансформации; степени выраженности иммуногистохимических реакций мышечных клеток матки. На основании имеющихся данных, каждое свойство оценивалось по четырехбалльной шкале: (+) – означал минимальное проявление признака, (++++) – максимальное.

Следует отметить, что при проведении иммуногистохимической реакции с целью исключения погрешности и нестандартных реакций мы использовали «слепой» контроль: брали срезы тканей без патологического процесса со стороны миометрия. Таким образом, «положительный» контроль являлся эталоном качества окраски выполненных срезов. В каждом случае дополнительно применялся и «отрицательный» контроль, то есть срезы аналогичной исследуемой ткани, в которых при проведении реакции опущены некоторые ее этапы с целью обнаружения возможного фонового окрашивания. Другими словами, применяли тест на качество набивки эндогенной пероксидазы, которая при недостаточном устранении на втором этапе могла проявиться иммунопероксидазным методом и вызвать ложные представления о степени детекции применяемого белка.

Таким образом, предлагаемый способ позволял определить количество антител в гистологическом срезе узловых образований матки с высокой степенью достоверности. В каждой группе для тестирования предположительных морфогенетических механизмов развития патологического процесса были использованы маркеры пролиферации (Ki-67) и онкоген проапоптотической активности (Bcl-2). Кроме того, оценивались уровни экспрессии факторов роста и неоангиогенеза (CD-31 и CD 34), а также использовались антитела, относящиеся к цитокератинам, десмину, актину и виментину.

2.5. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ данных выполнен в Центре БИОСТАТИСТИКА (E-mail:leo.biostat@gmail.com) под руководством доцента, к.т.н. В.П. Леонова. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.4 и STATISTICA12 и IBM-SPSS-23. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05, либо 0,1. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза.

Анализировался массив данных, который содержал 349 наблюдений, включавших 49 качественных признаков и 32 количественных. По массиву предварительно проводился разведочный анализ, основной целью которого было выявление латентных групп наблюдений с последующим созданием новых группирующих признаков.

Проверка в группах сравнения нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, Крамера-фон-Мизеса и Андерсона-Дарлинга. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: дисперсионный анализ, в том числе с критерием Краскела-Уоллиса и ранговыми метками Вилкоксона, медианный критерий, и критерий Ван дер Вардена (1–2, 6). Также проводилось проверка статистических гипотез о равенстве дисперсий сравниваемых групп. Поскольку большинство количественных признаков в сравниваемых группах не имели нормального распределения, то проверка гипотез о равенстве дисперсий производилась с помощью непараметрических критериев Ансари-Брэдли и Сиджела-Тьюки. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических, стандартных ошибок среднего, а также коэффициента вариации. Дескриптивные статистики в тексте представлены как M±m, где M – среднее, а m – ошибка среднего.

Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряжённости. Для каждой анализируемой группы приводятся абсолютное число женщин с анализируемым признаком и доля женщин с рассматриваемым признаком от всех пациентов в группе. Доля приводится с указанием 95% доверительного интервала. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи классического критерия χ^2 по Пирсону, точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью (при одной или более ожидаемых частотах в таблице сопряженности менее 5%). Для коррекции множественных сравнений применялась поправка Бонферрони-Холма. В качестве количественной

оценки степени взаимосвязи двух переменных применялся коэффициент V-Крамера. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

Для построения математических моделей использовалась логистическая регрессия, метод принудительного включения. Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста Хосмера-Лемешова. В качестве критерия, определяющего возможность классификации с помощью построенной модели, использовался критерий Колмогорова-Смирнова для двух выборок. Качество модели оценивалось с помощью ROC-кривой. Определение порогового бала, при построении скрининговой шкалы, осуществлялось с помощью критерия Юдена. Выбор предикторов для включения в модель осуществлялся на основе комбинации индекса Джини и критерия Хи-квадрат.

ГЛАВА 3.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК В ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ

3.1. Больные с простой изолированной миомой матки

Группа больных с простой изолированной миомой матки (М) была представлена 119 пациентками в возрасте от 21 до 69 лет. Средний возраст больных составил 43,52±8,7 лет (медиана=42; мода=38). Средний возраст менархе составил 13,06±1,07 лет (медиана=13; мода=13).

Анамнестические данные, характеризующие пациенток данной группы, и установленные нами клинико-анамнестические взаимосвязи представлены в таблице 2. Выдающейся особенностью оказалось значимо большее количество женщин с отсутствием родов в анамнезе (42/35,3%) в сравнении с таковым у больных сочетанной патологией (χ^2=17,69; p<0,001; p^{bf}<0,001), аденомиозом (χ^2=7,74; p=0,005; p=^{bf}0,011) и лейомиосаркомой (χ^2=11,47; p=0,001; p^{bf}=0,001). Количество женщин с отсутствием родов в анамнезе у больных с простой и клеточной миомой было сопоставимо. Кроме того, в группе больных простой миомой значимо реже (62/52,1%) регистрировались аборты (χ^2=19,05; p<0,001; p^{bf}<0,001): многократные аборты (более 3) – у 22 (18,5%) женщин; единичные – у 40 (33,6%) пациенток. Потери беременности отмечались в 19 (15%) случаях, привычное невынашивание наблюдалось у 1 (0,8%) пациентки. Частота бесплодия у больных простой миомой (34/28,6%) была в 6 раз выше, чем в других группах сравнения (χ^2=39,51; p<0,001; p^{bf}<0,001).

Патология шейки матки в анамнезе в виде «псевдоэрозии» отмечалась у 36 (30,3%) больных, лейкоплакия – у 2 (1,7%) пациенток, мышечно-железистая гипертрофия шейки матки – у 1(0,8%) женщины. Анализ таблиц сопряженности позволил установить, что уровень заболеваний шейки матки в анамнезе у боль-

ных с бесплодием был 1,7 раз ниже (χ^2=26,41; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,275), нежели у женщин в отсутствии такового. Эндометриоз яичников ранее наблюдался в 1 (0,8%) случае, доброкачественная опухоль яичника – у 1 (0,8%) пациентки, миома матки и оперативные вмешательства по этому поводу – у 3 (2,5%) обследованных. Указания на перенесенные в анамнезе воспалительные заболевания внутренних половых органов (ВЗОМТ) отмечались в 1,9 раза реже (18/15,1%), чем в других группах сравнения (χ^2=8,35; p=0,004; p^{bf}=0,019). Также значимо низкой была частота патологии эндометрия в анамнезе (χ^2=33,83; p<0,001; p^{bf}<0,001), случаи гиперплазии эндометрия отсутствовали и в 3,2 раза реже (10/8,4%) имелись указания на наличие полипа эндометрия (χ^2=13,93; p<0,001; p^{bf}=0,003).

Таблица 2 – ***Взаимосвязи с признаками «клинико-анамнестическая характеристика» у больных с простой миомой матки***

Второй признак	Х-квадрат	Уровень значимости	V-Крамера
Отсутствие нарушений менструального цикла	22,48	p<0,001	0,254
Отсутствие нарушений функций соседних органов	13	p<0,001	0,193
Отсутствие родов в анамнезе	13,98	p<0,001	0,200
Отсутствие абортов в анамнезе	19,05	p<0,001	0,234
↓ Многократные аборты	12,06	p<0,001	0,186
↓ Патология эндометрия в анамнезе	33,83	p<0,001	0,311
↑ Наличие бесплодия в анамнезе	39,51	p<0,001	0,336
↓ ВЗОМТ в анамнезе	8,35	p=0,004	0,155
↓ Выскабливание стенок полости матки	29	p<0,001	0,288
↓ Анемия	15,51	p<0,001	0,211
↓ Сердечнососудистая патология	8,13	p=0,004	0,153
↓ Варикозная болезнь нижних конечностей	9,38	p=0,004	0,164
↑ ДДДМЖ	17,11	p<0,001	0,221

Указания на наличие оперативных вмешательств на матке имелись в 7 (5,9%) случаях: миомэктомия – у 3 (2,5%) женщин, ушивание матки по поводу перфорации во время выскабливания стенок полости матки – в 4 (3,4%) случаях. Оперативные вмешательства на придатках матки – у 9 (7,6%) пациенток: по поводу внематочной беременности – у 6 (5%) женщин, апоплексии яичника – у 3 (2,5%) обследованных. Частота выскабливаний стенок полости матки установлена значимо низкой, в сравнении с таковой в других группах обследованных (χ^2=29; p<0,001; p^{bf}<0,001), при этом, значимо чаще (χ^2=14,72; p<0,001; p^{bf}=0,002) выполнялось однократное выскабливание стенок полости матки – 42 (35,3%) и реже – многократное 7(5,9%). Указания на выполнение диатермоконизация шейки матки (ДЭК) были в 34 (28,6%) случаях.

Частота анемии определялась значимо низкой – у 30 (25,2%) больных, что в 1,9 раз ниже, чем у больных в других группах сравнения (χ^2=15,51; p<0,001; p^{bf}<0,001). Заболевания желудочно-кишечного тракта установлены у 21 (17,6%) пациенток, сахарный диабет – у 4 (3,4%) женщин, нарушение толерантности к углеводам – у 1 (0,8%) больной. Указание на наличие микропролактиномы было в 1 (0,8%) случае, гипотиреоза – у 4 (3,4%) женщин, узлового зоба – в 2-х случаях (1,7%), тиреотоксикоза – в 1 (0,8%) случае, ожирения – у 7 (5,9%) обследованных, ревматоидного артрита – в 3-х случаях (2,5%). Сердечнососудистая патология наблюдалась в 1,5 раза реже (χ^2=8,13; p=0,004; p^{bf}=0,026), нежели в других группах сравнения – у 37 (31,1%) пациенток. Варикозная болезнь нижних конечностей установлена у 6 (5%) пациенток, что в 3,3 раза ниже, чем в других группах сравнения (χ^2=9,38; p=0,002; p^{bf}=0,011). Патология мочевыделительной системы была у 8 (6,7%) больных, дыхательной – у 5 (4,2%) пациенток. Туберкулез в анамнезе отмечался у 2 (1,7%) обследованных пациенток, и это единственные случаи туберкулеза в нашем исследовании.

Доброкачественные пролиферативные заболевания молочных желез в группе больных простой миомой встречались у 20 (16,8%) пациенток, что в 4,3 раза чаще (χ^2=17; p<0,001; p^{bf}<0,001), нежели в других группах сравнения. Нами установлено, что у пациенток с бесплодием в данной группе больных доброка-

чественные заболевания молочных желез регистрировались в 9,6 раза чаще, нежели у женщин, имеющих роды в анамнезе (χ^2=58,88; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,426). Рак молочной железы отмечался в 2-х случаях (1,7%).

Указания на наличие оперативных вмешательств на молочной железе имели 14 пациенток (11,8%), что было в 6,8 раз чаще, чем в других группах обследованных (χ^2=16,11; p<0,001; p^{bf}=0,003). В свою очередь, женщинам с бесплодием в анамнезе оперативные вмешательства на молочной железе выполнялись в 8,4 раза чаще, нежели в его отсутствии (χ^2=30,75; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,321). Аппендэктомию в анамнезе имели 3 (2,5%) женщины, операции на щитовидной железе – у 1 (0,8%) пациентки, на почках – в 1 (0,8%) случае.

Каждая 2-я пациентка в группе (65/54,6%) указывала на наличие нарушений менструального цикла в анамнезе, что в 1,6 раза реже, нежели в других группах сравнения (χ^2=22,4; p<0,001; p^{bf}<0,001): гиперполименорея установлена в 46 случаях (38,7%); ациклические кровотечения – у 4-х (3,4%) пациенток; кровотечения в постменопаузе – у 4-х больных (3,4%). Результаты анализа таблиц сопряженности свидетельствуют о низкой частоте нарушений менструального цикла (χ^2=13,34; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,219) (в 1,8 раз ниже), высокой частоте оперативных вмешательств на молочной железе (χ^2=30,75; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,321) и низком уровне патологии шейки матки (χ^2=26,41; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,242) у больных данной группы с бесплодием в анамнезе.

У каждой 2-й пациентки болевой синдром отсутствовал (62/52,1%), при его наличии носил умеренный характер (49/41,2%), редко имел выраженные проявления (8/6,7%). Значимо редко отмечалось нарушение функции соседних органов (χ^2=13,4; p<0,001; p=^{bf}0,007): учащенное мочеиспускание – 9 (7,6%), диспариуния – 1 (0,8%).

Показанием к оперативному лечению в 61 случае (51,3%) был быстрый рост миомы матки, при этом в 5 случаях (4,2%) рост наблюдался в пери- и постменопаузе. Большие размеры миомы при постепенном росте у длительно наблюдающихся в женской консультации пациенток послужили поводом к оперативному вмешательству в 44 (37%) случаях, объемное образование в придатках матки – у 7 (5,9%)

женщин. Субмукозное расположение узла с меноррагией, приводящей к анемии, являлось показанием к оперативному лечению в 1 (0,8%) случае, в связи рецидивом миомы матки при планировании беременности – у 1 (0,8%) больной. Анализ таблиц сопряженности позволил установить статистически значимую связь рецидива миомы матки с наличием внематочной беременности в анамнезе (χ^2=11,96; p<0,001; p^{bf}=0,019; V=0,157). Рецидив миомы матки наблюдался более, чем в 13 раз чаще при наличии эктопической беременности в анамнезе.

Простая миома матки чаще имела средние размеры (45/37,8%), в 33 (27,7%) случаях размеры матки были гигантские, большой размер матки определялся в 32 (26,9%) случаях, редко миома матки была малых размеров. При простой миоме множественные узлы установлены у 67 пациенток (56,3%), единичные – у 51 (42,9%) больных. Необходимо подчеркнуть, что единичные узлы (не более 4-х) наблюдались в данной группе значимо чаще, чем в других группах сравнения (χ^2=14; p<0,001; p^{bf}=0,002). Кроме того, единичные узлы в 2 раза чаще наблюдались у больных с бесплодием (χ^2=8,94; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,198). Интерстициальное расположение узлов определялось в 72 (60,5%) случаях, в 16 (13,4%) случаях – атипичное, в 14 (11,8%) – центрипетальное, в 12 (10,1%) – субмукозное, в 5 (4,2%) – узлы располагались субсерозно.

В подавляющем большинстве простые узлы имели типичное строение (80/67,2%). Дистрофические изменения установлены в 25 (21%) случаях, ишемия узла – у 7 (5,9%) больных, фиброз узлов обнаружен у 5 (4,2%) пациенток, крайне редко наблюдался некроз узлов – 2 (1,7%).

Больные простой миомой в 34,5% случаях имели сопутствующую патологию эндометрия: чаще регистрировались полипы эндометрия (ПЭ) –29 (24,4%); простая гиперплазия эндометрия (ГПЭ) – 6 (5%); очаговая базальная гиперплазия эндометрия (БГЭ) – 4 (3,4%); атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) – 2 (1,7%). Сочетание наружного генитального эндометриоза (НГЭ) с простой миомой наблюдалось в 4 (3,4%) случаях. Доброкачественные опухоли яичника (ДОЯ) сопутствовали простой миоме матки в 13 (10,9%) случаях: эпителиальные опухоли – 8 (6,7%) текома – 2 (1,7%), фиброма – 2 (1,7%), дермоидная опухоль – 1/0,8%. Функцио-

нальные кисты яичников наблюдались у каждой 5-й пациентки (21/17,6%), у 2-х больных выявлен текаматоз (2/1,7%). Воспалительные изменения в органах обнаружены в каждом 6-м случае (16%): эндометрит – 6 (5,1%), сальпингит – 13 (10,9%). Характерной особенностью больных изолированной простой миомой был значимо низкий уровень заболеваний шейки матки (табл. 3). Частота патологии шейки матки у больных простой изолированной миомой была в 1,9 раз ниже, чем у больных с сочетанной патологией (χ^2=20,39; p<0,001), как и воспалительные процессы шейки матки (27/22,7%), регистрировались в 1,8 раз реже (χ^2=11,44; p<0,001; p^{bf}<0,001). Фоновые заболевания шейки матки установлены в 5 (4,2%) случаях. При анализе таблиц сопряженности у больных с наличием бесплодия в анамнезе уровень воспалительных процессов шейки матки был в 2,4 раза ниже, нежели с отсутствием такового (χ^2=8,33; p=0,004; p^{bf}=0,012; V=0,183).

Таблица 3 – ***Взаимосвязи с признаком «сопутствующая гинекологическая патология» у больных с простой миомой матки***

Второй признак	Х-квадрат	Уровень значимости	V-Крамера
↓ Патология шейки матки	20,39	p<0,001	0,293
↓ Воспалительные процессы шейки матки	11,44	p<0,001	0,293

Онкологические процессы простой миоме сопутствовали крайне редко – в 2-х случаях (1,7%) установлен папиллярный рак яичника.

Таким образом, клиническая симптоматика больных простой миомой в половине случаев сопровождалась гиперполименореей и умеренно выраженным болевым синдромом и, крайне редко, нарушением функции соседних органов. Больные чаще страдали бесплодием и не имели родов в анамнезе. При этом внутриматочные вмешательства, медицинские аборты были редки и крайне редки – многократные аборты. Пациентки значимо чаще подвергались оперативным вмешательствам на молочной железе по поводу доброкачественных заболеваний. Больные простой миомой значимо реже страдали гиперпластическими процессами эндометрия, воспалительными процессами половых органов и заболе-

ваниями шейки матки. Отмечался значимо низкий уровень заболеваний органов сердечнососудистой системы, анемии и варикозной болезни нижних конечностей. Миоматозные узлы чаще были единичные, типичного строения, воспалительные изменения в удаленных органах наблюдались в редких случаях.

3.2. Больные с изолированно клеточной миомой матки

Группа больных с клеточной миомой матки (КМ) была представлена 66 пациентками в возрасте от 28 до 60 лет. Средний возраст больных составил 41,92±7,03 год (медиана=41; мода=41). Средний возраст менархе составил 12,86±1,21 лет (медиана=13; мода=12).

Отсутствие родов в анамнезе у больных клеточной миомой определялось значимо высоким (29/43,9%), в сравнении с пациентками сочетанной патологией (χ^2=16,68; p<0,001; p^{bf}<0,001), аденомиозом (χ^2=11,47; p<0,001; p^{bf}<0,001) и лейомиосаркомой (χ^2=15,29; p<0,001; p^{bf}<0,001).

Клинико-анамнестические данные и состояние соматического здоровья больных изолированной клеточной миомой матки имели важные особенности. Большая часть женщин в группе имели в анамнезе медицинские аборты (44/66,6%), при этом каждая 2-я – единичные (33/50%), каждая 6-я (11/16,7%) – множественные. Указания на потери беременности отмечали пациентки в 6 случаях (9,1%), в 2-х (3%) – установлено привычное невынашивание. Бесплодие в анамнезе зарегистрировано у 6 (9,1%) женщин.

Указания на наличие патологии шейки матки в анамнезе в виде «псевдоэрозии» наблюдались у 20 (30,3%) женщин. ВЗОМТ в анамнезе отмечались у 16 (24,2%) пациенток. Анамнестические указания на наличие патологии эндометрия у больных изолированной клеточной миомой встречались в 4,5 раза реже, нежели в группах пациенток с сочетанной патологией (χ^2=8,13; p=0,004; p^{bf}=0,038). Гиперплазия эндометрия отсутствовала, полип эндометрия диагностирован у 9 (13,6%) женщин.

Оперативные вмешательства на матке имели в анамнезе 12 (18,2%) пациенток: ушивание перфорационного отверстия на матке после медицинского аборта – 1 (1,5%), кесарево сечение – 11 (16,7%). На придатках матки ранее оперированы 7 (10,6%) больных по поводу внематочной беременности, в 3 (4,5%) случаях с одновременным ушиванием яичника по поводу его разрыва. Лапароскопия, санация и дренирование брюшной полости выполнена у 2 (3%) женщин по поводу гнойного сальпингита, пельвиоперитонита. Однократные выскабливания стенок полости матки выполнялись у 40 (60,6%) женщин, реже многократный кюретаж – 5 (7,6%). Указания на ДЭК были у 17 (25,8%) женщин.

Соматический анамнез в 21 (31,8%) случаях был отягощен анемией. Заболевания желудочно-кишечного тракта установлены у 11 (16,7%) пациенток, сахарный диабет – у 1 (1,5%) женщин. Частота заболеваний щитовидной железы у больных с клеточной миомой определялась в 3 раза выше (χ^2=14,96; p<0,001; p^{bf}=0,004) в сравнении с другими группами обследованных. Гипотиреоз (10/15,2%) встречался в 5,4 раза чаще, нежели в других группах сравнения (χ^2=16,62; p<0,001; p^{bf}=0,002). При выполнении анализа таблиц сопряжения установлен уровень гипотиреоза в 3,4 раза выше у больных с бесплодием в анамнезе (χ^2=7,06; p=0,008; p^{bf}=0,047; V=167), нежели в отсутствии такового. АИТ – у 4 (6,1%) пациенток, что было в 17,2 раза чаще, нежели в других группах обследованных (χ^2=12,4; p<0,001; p^{bf}=0,015). Узловой зоб диагностирован у 2 (3%) пациенток. Крайне редко наблюдалось ожирение – у 1 (1,5%) пациенток. Патология сердечнососудистой системы – у 22 (33,3%) больных. Частота варикозной болезни нижних конечностей установлена значимо низкой в группе больных клеточной миомой – у 2 (3%) пациенток, что в 4,9 раза меньше, нежели у больных в других группах (χ^2=6,78; p=0,009; p^{bf}=0,037). Патология мочевыделительной системы была у 4 (6,1%) больных, дыхательной – у 5 (4,2%) пациенток. Установленные взаимосвязи в группе больных клеточной миомой представлены в таблице 4.

Указания на наличие фиброаденомы молочной железы отмечены у 2-х больных (3%). Пролиферативные заболевания других органов и систем установлены в 3 случаях (4,5%): доброкачественная опухоль слюнной железы (1) и в 2-х случаях – липомы.

Таблица 4 – ***Взаимосвязи с признаками «клинико-анамнестическая характеристика» у больных с клеточной миомой матки***

Второй признак	Х-квадрат	Уровень значимости	V-Крамера
↓ Роды	18,92	p<0,001	0,233
↓ Патологии эндометрия в анамнезе	8,13	p=0,004	0,153
↓ Варикозная болезнь нижних конечностей	6,78	p=0,009	0,139
↑ Гипотиреоз	16,62	p<0,001	0,2183
↑ АИТ	12,34	p<0,001	0,188

В группе больных клеточной миомой в 1 (1,5%) случае выполнена аппендэктомия и 1 (1,5%) – холецистэктомия.

Клиническими проявлениями у больных клеточной миомой являлись: гиперполименорея – 32 (48,5%), ациклические кровотечения – 1 (1,5%), кровотечения в постменопаузе – 3 (4,5%). Тем не менее, 65 пациенток (54,6%) не отмечали нарушений менструального цикла (χ^2=22,4; p<0,001; p^{bf}<0,001). Болевой синдром в 31 (47%) случае отсутствовал, а при его наличии, как правило, был умеренный (29/43,9%), на выраженные болевые ощущения предъявляли жалобы 6 пациенток (9,1%). На учащенное мочеиспускание указывала каждая 4-я больная (16/24,2%), диспареуния отмечалась в одном случае (1,5%).

Показанием к оперативному лечению в 32 случаях (48,5%) был быстрый рост миомы матки, при этом в 2-х (3%) – рост наблюдался в перименопаузе. Большие размеры миомы при медленном росте послужили поводом к операции у 25 больных (37,9%). В 2-х случаях (3%) оперативное лечение выполнено в связи с наличием объемного образования в придатках матки и в 5 (7,6%) – отмечалось субмукозное расположение миоматозного узла с менорragией, приводящей к анемии.

Клеточная миома чаще была больших размеров (27/40,9%), гигантская миома установлена в 18 (27,3%) случаях, у 16 пациенток (24,2%) – размер матки расценен как средний, у 5 (7,6%) больных миома матки имела малые размеры. Узлы чаще были множественными 43 (65,2%), нежели единичными – 23 (34,8%). Интерстициальное расположение узлов наблюдалось в 32 (48,5%) случаях, ати-

пичный рост – в 14 (21,2%), цетрипетальный – в 13 (19,7%), субмукозный – в 5 (7,6%), в 2 (3%) случаях определялся субсерозный рост узлов. В 29 (43,9%) случаях узлы клеточной миомы имели типичное строение, в 3 (4,5%) – ишемия, в 2 (3%) – выраженный фиброз узлов. В 4 (6,1%) случаях определялся некроз узла, при этом установлена статистически значимая связь некроза узлов с использованием КОК. Некрозы узлов в 29,3 раза чаще регистрируются на фоне лечения КОК (χ^2=33,27; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,188). Пациентки с клеточной миомой в 2 (3%) случаях использовали КОК. Характерной особенностью у больных клеточной миомой было наличие изменений в узлах (20/42,4%) – дистрофия в клеточных узлах наблюдалась в 2,1 раза чаще, нежели в простых (χ^2=13,86; p<0,001; p^{bf}=0,005) (табл. 5).

Таблица 5 – ***Взаимосвязи с признаками «клинико-морфологическая характеристика» у больных с клеточной миомой матки***

Второй признак	Х-квадрат	Уровень значимости	V-Крамера
↑ Дистрофические изменения в узлах	13,86	p<0,001	0,199

У больных с изолированной клеточной миомой полип эндометрия (ПЭ) регистрировался в 1,9 раз чаще, чем в группах больных сочетанной патологией – в 24 (36,4%) случаях (табл. 6). Редко наблюдалась ГПЭ – в 3 (4,5%) случаях, БГЭ – у 2 (3%) пациенток, АГЭ – в 1(1,5%) случае. НГЭ определялся крайне редко – в одном случае (1,5%) диагностирована эндометриоидная киста яичника (табл. 6). Пациентки клеточной миомой выделялись значимо низкой частотой (χ^2=12,03; p<0,001; p^{bf}=0,012) изменений в яичниках (13/19,7%) (табл. 6). Так доброкачественные опухоли диагностировались в 4,7 раза реже в сравнении с другими группами обследованных, а именно в 2-х случаях (3%) обнаружены эпителиальные опухоли яичников. При этом функциональные кисты яичников установлены у каждой 6-й пациентки –11 (16,7%). Воспалительные изменения в органах обнаружены в 16,7% случаях: эндометрит – 6 (9,1%), сальпингит – 5 (7,6%). Патологические изменения шейки матки установлены в 36,4% случаях: хронические воспалительные

процессы – у 20 (30,3%) пациенток, фоновые заболевания – у 4 (6,1%) обследованных.

Таблица 6 – ***Взаимосвязи с признаком «сопутствующая гинекологическая патология» у больных с клеточной миомой матки***

Второй признак	Х-квадрат	Уровень значимости	V-Крамера
↑ Полип эндометрия	8,76	p=0,002	0,158
↓ Изменения в яичниках	12,03	p<0,001	0,186

В группе больных клеточной миомой нами не установлено случаев рака половых органов.

В итоге, группа больных клеточной миомой состояла преимущественно из малорожавших женщин. Клиническая симптоматика больных клеточной миомой не имела ярких и специфических проявлений, но в половине случаев сопровождалась гиперполименореей и умеренно выраженным болевым синдромом, каждая четвертая пациентка имела учащенное мочеиспускание. Патология эндометрия в группе выявлялась редко и, как правило, была представлена полипом эндометрия. При патогистологическом исследовании чаще наблюдались дистрофические изменения в миоматозных узлах, редко воспалительные процессы в удаленных органах и изменения в придатках матки. Отличительной особенностью больных клеточной миомой была высокая частота заболеваний щитовидной железы и оперативных вмешательств на матке во время беременности.

3.3. Больные с сочетанием простой миомы матки и аденомиоза

Группа больных с сочетанием простой миомы матки и аденомиоза (М+А) была представлена 73 пациентками в возрасте от 35 до 69 лет. Средний возраст больных составил 47,38±6,38 лет (медиана=47; мода=52). Средний возраст менархе составил 12,98±1,25 лет (медиана=13; мода=14). У каждой 5-й пациентки установлена полименорея (15/20,5%).

Пациентки данной группы значимо чаще имели роды в анамнезе – 67 (91,8%), нежели больные с изолированной миомой, как простой (χ^2=17,69; p<0,001; p^{bf}<0,001), так и клеточной (χ^2=23,48; p<0,001; p^{bf}<0,001). Кроме того, пациентки в 2,5 раза чаще, чем в других группах сравнения (χ^2=32,2; p<0,001; p^{bf}<0,001) имели многократные аборты – 42 (57,5%). Напротив, единичные аборты 13 (18%) выполнялись в 2,4 раза реже, чем в других группах сравнения (χ^2=14,54; p<0,001; p^{bf}=0,002), у 18 пациенток (24,5%) аборты в анамнезе отсутствовали. Потери беременности отмечались у 7 (9,6%) обследованных женщин. Указания на бесплодие были крайне редки – у 3 (4,1%) больных.

Наличие «псевдоэрозии» шейки матки в анамнезе установлено у 29 (39,7%) пациенток, лейкоплакии – у 1 (1,4%) женщины, старый разрыв шейки матки – у 1 (1,4%) больной, дисплазии шейки матки – в 1 (1,4%) случае. Уровень заболеваемости ВЗОМТ в анамнезе (30/41,1%) был в 2,1 раза выше, чем в других группах обследованных (χ^2=14,04; p<0,001; p^{bf}=0,001). Патология эндометрия в анамнезе отмечалась в 1,3 раза чаще (χ^2=13,94; p<0,001; p^{bf}=0,003): у каждой второй пациентки – 49 (54,8%). У каждой 3-й больной ранее был полип эндометрия – 22 (30,1%). Частота ГПЭ в анамнезе определялась значимо высокой, нежели в группе больных с изолированной миомой (χ^2=8,67; p=0,003; p^{bf}=0,032) – у 11 (15,1%) больных. Указание на наличие доброкачественной опухоли яичника были у 1 (1,4%) пациентки.

Оперативные вмешательства на придатках матки имели 6 (8,2%) пациенток: по поводу внематочной беременности – у 5 (6,8%) женщин, в одном случае – с одновременным ушиванием разрыва яичника (1,4%), по поводу доброкачественной опухоли яичника – у 1 (1,4%) обследованной. Кесарево сечение в анамнезе имели 7 (9,6%) женщин. Указания на однократные выскабливания стенок полости матки отмечались у 46 (63%) пациенток, реже выполнялся многократный кюретаж – 8 (11%). ДЭК имели в анамнезе 31 (42,5%) больная: в 29 (39,7%) случаях по поводу «псевдоэрозии шейки матки», в 1 (1,4%) – по поводу дисплазии шейки матки, в 1 (1,4%) случае по поводу лейкоплакии шейки матки.

Каждая 2-я больная (34/46,6%) страдала анемией, заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались у 20 (27,4%) женщин, сахарный диабет – у 2

(2,7%), патология сердечнососудистой системы – у 38 (52,1%). Указание на наличие микропролактиномы было в 1 (1,4%) случае, гипотиреоз – в 4 (5,5%) случаях, узловой зоб – у 4 (5,5%) обследованных, рак щитовидной железы – у 1 (1,4%) пациентки, АИТ – у 1 (1,4%) женщины. Ожирение наблюдалось у 7 (9,6%) пациенток, ревматоидный артрит – у 3(4,1%) больных, в 2 (2,7%) случаях было указание на остеомиелит. В группе с простой миомой в сочетании с аденомиозом установлена значимо высокая частота варикозной болезни нижних конечностей – у 26 (35,6%) пациенток, что в 5,5 раза больше, чем у больных в других группах сравнения (χ^2=44,35; p<0,001; p^{bf}<0,001). Патология мочевыделительной системы наблюдалась в 10 (13,7%) случаях. Частота патологии дыхательной системы определялась значимо высокой (χ^2=13,16; p<0,001; p^{bf}=0,005), в 3,3 раза чаще, нежели в других группах сравнения – у каждой 5-й больной (14/19,2%).

Заболевания молочных желез в анамнезе установлены в 2 (2,8%) случаях: ДДДМЖ – у 1 (1,4%) пациентки, в 1 (1,4%) случае – рак молочной железы. В 7 (9,6%) случаях пролиферативные процессы наблюдались в других органах и системах (вилочковая железа, почки, щитовидная железа, кожа и придатки кожи).

Особенностью больных сочетанной патологией был высокий уровень аппендэктомии в анамнезе, в 3,8 раз чаще, нежели в группах больных с изолированной патологией (χ^2=13,8; p<0,001; p^{bf}=0,012) – в 12 (16,4%) случаях. Оперативное вмешательство на молочной железе выполнено в 1 (1,4%) случае, венэктомия – у 1 (1,4%) пациентки, оперативные вмешательства на щитовидной железе – у 2 (2,7%) больных, холецистэктомия – в 1 случае (1,4%). Наиболее значимые особенности клинико-анамнестических данных представлены в таблице 7.

Особенностью клинической картины больных с сочетанием простой миомы и аденомиоза была значимо высокая частота нарушений менструального цикла (χ^2=9,6; p=0,002; p^{bf}=0,041). Гиперполименорея отмечалась у подавляющего большинства больных – 47 (64,4%), кровомазанье в постменопаузе установлено у 1-й больной (1,4%), ациклические кровотечения наблюдались в 9 (12,3%) случаях. В 11 (15,1%) случаях лечение в данной группе больных проводили с

использованием медикаментозных средств: «Дюфастон» – в 6 случаях (8,2%), «Бусерелин» – в 2-х (2,7%), «Тамоксифен» – в 1-м (1,4%), «Эсмия» – в 1-м (1,4%); «Линдинет» –в 1-м (1,4%).

Таблица 7 – ***Взаимосвязи с признаками «клинико-анамнестическая характеристика» у больных с сочетанием простой миомы матки и аденомиоза***

Второй признак	Х-квадрат	Уровень значимости	V-Крамера
↑ Нарушения менструального цикла	9,6	p=0,002	0,166
↑ Наличие родов в анамнезе	11,98	p<0,001	0,185
↑ Многократные аборты	32,2	p<0,001	0,304
↓ Единичные аборты	14,54	p<0,001	0,204
↑ Патология эндометрия в анамнезе	13,94	p<0,001	0,200
↑ ГПЭ в анамнезе	8,67	p=0,032	0,158
↑ Варикозная болезнь нижних конечностей	44,35	p<0,001	0,356
↑ Патология органов дыхательной системы	13,16	p<0,001	0,194
↑ Аппендэктомия в анамнезе	13,18	p=0,012	0,194

При проведении анализа таблиц сопряженности установлено, что пациентки с наличием в клинической картине ациклических кровотечений в 10,6 раз чаще ранее использовали в лечении «Дюфастон» (χ^2=46,52; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,243). Необходимо подчеркнуть, что болевой синдром тоже являлся характерным признаком заболевания в данной группе больных. Число женщин, не предъявляющих жалоб на болевые ощущения, определялось минимальным (19/26%) и значимо низким в группах сравнения (χ^2=13,02; p<0,001; p=0,006). Так, умеренно выраженный абдоминальный болевой синдром определялся значимо чаще (χ^2=12,24; p<0,001; p=0,008) в данной группе – у 48 (65,8%) больных, в 6 (8,2%) случаях пациентки предъявляли жалобы на наличие выраженного болевого синдрома. Жалобы на учащенное мочеиспускание, обследованные предъ-

являли в 14 (19,2%) случаях, в 5 (6,8%) – беспокоили запоры, в одном случае (1,4%) отмечалась диспареуния.

Показанием к оперативному лечению в 28 случаях (38,4%) являлось быстрое увеличение объема матки, при этом в 3-х (4,1%) случаях – рост наблюдался в пери- и постменопаузе. Большие размеры миомы, с постепенным ростом, у длительно наблюдающихся в женской консультации пациенток послужили поводом к операции в 23 (31,5%) случаях. В 12 (16,4%) случаях пациентки страдали меноррагией, приводящей к анемии, в 7 (9,6%) случаях оперативное лечение выполнено в связи с наличием объемного образования в придатках матки.

У каждой 2-й пациентки (39/53,4%) миома матки была больших размеров, что в 1,8 раза чаще, нежели в остальных группах сравнения (табл. 8). Средний размер установлен в 20 (27,4%) случаях, гигантские размеры наблюдались у 11 пациенток (15,1%), малый размер опухоли определен в 3-х случаях (4,1%). Множественный характер узлов (61/83%) в данной группе встречался значимо чаще, нежели в группах больных изолированной миомой матки (χ^2=22,49; p<0,001; p^{bf}<0,001), единичные узлы наблюдались значимо реже (χ^2=8,17;p=0,004; p^{bf}=0,034) – в 12 (16,4%) случаях. У каждой 2-й пациентки миоматозные узлы располагались интерстициально (39/53,4%), атипичное расположение установлено в 17 (23,3%) случаях, центрипетальное – в 11 (15,1%), субмукозный рост наблюдался у 6 (8,2%) пациенток. В своем большинстве (50/68,5%) миоматозные узлы имели типичное строение, в 19 (26%) случаях установлена дистрофия узла, в 3 (4,1%) – ишемия, в 1 (1,4%) установлен некроз узла.

Таблица 8 – ***Взаимосвязи с признаками «клинико-морфологическая характеристика» у больных с сочетанием простой миомы матки и аденомиоза***

Второй признак	Х-квадрат	Уровень значимости	V-Крамера
↑ Множественные узлы	22,49	p<0,001	0,254
↑ Большой размер опухоли	14,3	p<0,001	0,202
↑ Умеренно выраженный болевой синдром	12,24	p<0,001	0,187

Частота ГПЭ в группе больных простой миомой в сочетании с аденомиозом определялась в 2,9 раза выше (χ^2=17,54; p<0,001; p^{bf}<0,001), в сравнении с таковой в других группах обследованных – в 21 (28,8%) случае (табл. 9). АГЭ установлена в 1 (1,4%) случае, ПЭ – у 10 (13,7%) пациенток, БГЭ – у 3 (4,1%) больных. Узловой аденомиоз определялся в 24 (32,9%) случаях, но диффузная форма аденомиоза несколько преобладала и была диагностирована у 49 (67,1%) пациенток. При этом, диффузный аденомиоз в 2,8 раз чаще сочетался с простой гиперплазией эндометрия (χ^2=29,18; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,290), в свою очередь узловой аденомиоз в 3,4 раза чаще сопутствовал очаговой базальной гиперплазии эндометрия (χ^2=8,97; p=0,003; p^{bf}=0,03; V=290) и в 4,4 раза реже наблюдался при гигантских размерах матки (χ^2=8,53; p=0,003; p^{bf}=0,038; V=0,144). Кроме того диффузный аденомиоз в 12,7 раз реже наблюдался у женщин с бесплодием, чем у женщин имеющих роды в анамнезе (χ^2=14,23; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,230). НГЭ установлен у 6 (8,2%) больных, ДОЯ – в 6 (8,2%) случаях (эпителиальные опухоли – 5/6,8%; мезателиальная аденома – 1/1,4%). Функциональные кисты яичников обнаружены у 29 (39,7%) пациенток, что было в 2,1 раза чаще, в сравнении с наличием таковых у больных в других группах обследованных (χ^2=14,69; p<0,001; p^{bf}=0,004).

Таблица 9 – ***Взаимосвязи с признаком «сопутствующая гинекологическая патология» у больных с простой миомой матки в сочетании с аденомиозом***

Второй признак	Х-квадрат	Уровень значимости	V-Крамера
↑Простая гиперплазия эндометрия	17,54	p<0,001	0,224
↑Хронические воспалительные процессы шейки матки	26,72	p<0,001	0,277
↑Функциональные кисты яичников	14,13	p<0,001	0,201

Воспалительные изменения в эндометрии установлены в 8 (11%) случаях, сальпингит – у 12 (16,4%) пациенток. Необходимо подчеркнуть, что хрониче-

ские воспалительные заболевания шейки матки выявлялись в 2,2 раза чаще, чем в группах больных с изолированной патологией (χ^2=26,7; p<0,001; p^{bf}<0,001) – цервициты и эндоцервициты установлены в 44 (60,3%) случаях.

При анализе таблиц сопряженности установлена статистически значимая связь частоты хронических воспалительных заболеваний шейки матки с выскабливаниями стенок полости матки в анамнезе по поводу патологии эндометрия (χ^2=12,99; p<0,001; p^{bf}=0,003; V=0,195).

В группе установлены генитальные раки: 2 случая рака эндометрия (2,7%), рак маточной трубы – у 1 (1,4%) больной и 1 (1,4%) случай сочетания рака яичника и маточной трубы.

Особенностью клинической картины больных простой миомой в сочетании с аденомиозом была высокая частота нарушений менструального цикла по типу гиперполименореи и умеренно-выраженный болевой абдоминальный синдром. Пациентки, как правило, рожавшие с большим количеством медицинских абортов, ВЗОМТ и ГПЭ в анамнезе. Особенностью больных данной группы являлась высокая частота аппендэктомий, заболеваний дыхательной системы и варикозной болезни в анамнезе. Миоматозные узлы были, как правило, множественные и больших размеров. Сопутствующая гинекологическая патология характеризовалась высокой частотой гиперпластических процессов эндометрия, функциональных кист яичников и воспалительных заболеваний шейки матки.

3.4. Больные с сочетанием клеточной миомы матки и аденомиоза

Группа больных с сочетанием клеточной миомы матки и аденомиоза (КМ+А) была представлена 26 пациентками в возрасте от 34 до 55 лет. Средний возраст больных составил 46,61±5,46 лет (медиана=47,5; мода=50). Средний возраст менархе составил 13,07±1,01 лет (медиана=13; мода=13). Обращало на себя внимание то, что больные данной группы страдали меноррагией с момента становления менструальной функции в 2 раза чаще – (10/38,5%), нежели в группах без аденомиоза (χ^2=16,63; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,161).

Все женщины в группе имели роды в анамнезе, прерывание беременности отмечено у 21 (80,8%) пациенток: единичные аборты у – 13 (50%); многократные прерывания беременности – у 8 (30,8%) больных. В 2-х случаях (7,7%) были указания на потери беременности, в одном (3,8%) – установлено привычное невынашивание. В группе отсутствуют указания на бесплодие в анамнезе.

У каждой 3-й пациентки (8/30,8%) в анамнезе отмечалось наличие «псевдоэрозии» шейки матки, ВЗОМТ – в каждом 4-м случае (7/26,9%). Полип эндометрия обнаружен у 12 (46,2%) женщин; ГПЭ – у 4 (15,4%) пациенток.

Оперативные вмешательства по поводу внематочной беременности отмечались у 3 (11,5%) женщин, в одном случае (3,8%) – с ушиванием яичника по поводу его разрыва. Указания на однократные выскабливания стенок полости матки в анамнезе имелись у 19 (73,1%) женщин, реже выполнялись многократные кюретажи – 3 (11,5%). Указания на выполнение ДЭК в анамнез отмечены в 5 (19,2%) случаях.

Анемия была установлена у 16 (61,5%) женщин, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 6 (23,1%) пациенток. Случаев сахарного диабета в группе не было, нарушение толерантности к углеводам отмечено у 1 (3,8%) больной. Нами установлена высокая частота наличия узлового зоба у больных в данной группе, превышающая в 5,5 раз наличие патологии в других группах обследованных (χ^2=10,65; p=0,001; p^{bf}=0,036) – у 4 (15,4%). Ожирение наблюдалось в 3 (11,5%) случаях, патология сердечнососудистой системы – у 14 (53,8%) больных, варикозная болезнь нижних конечностей – у 1 (3,8%) пациентки, патология почек – у 2 (7,7%) женщин.

Пролиферативные заболевания репродуктивных органов в анамнезе отмечались в 1 (3,8%) случае – фиброаденома молочной железы.

Оперативные вмешательства на щитовидной железе выполнялись в 4 (15,4%) случаях, что в 16,6 раз чаще (табл. 10) нежели в других группах сравнения (χ^2=25,58; p<0,001; p^{bf}<0,001). Аппендэктомия была у 5 (19,2%) пациенток, оперативные вмешательства на молочной железе – у 1 (3,8%) пациентки, венэктомия – в 1 (3,8%) случае.

Гиперполименорея являлась главным клиническим проявлением заболевания при сочетании клеточной миомы и аденомиоза (19/73,1%), в 2-х случаях (7,7%) кровотечения носили ацикличный характер. Умеренный болевой синдром отмечался в 12 (46,2%) случаях и 5 (19,2%) пациенток предъявляли жалобы на выраженные болевые ощущения в абдоминальной области. Необходимо отметить, что у 9 (34,6%) женщин болевой синдром отсутствовал.

Таблица 10– ***Взаимосвязи с признаками «клинико-анамнестическая характеристика» у больных с сочетанием клеточной миомы матки и аденомиоза***

Второй признак	Х-квадрат	Степени свободы	Уровень значимости	V-Крамера
↑ Наличие родов в анамнезе	8,83	1	p=0,003	0,159
↑ Патология эндометрия в анамнезе	15,94	1	p<0,001	0,214
↑ Операции на щитовидной железе	25,58	1	p<0,001	0,271
↑ Узловой зоб	10,65	1	p=0,001	0,175

Показанием к оперативному лечению в 12 случаях (46,2%) было быстрое увеличение объема матки, при этом в 3-х (11,5%) – рост наблюдался в перименопаузе. Большие размеры миомы с постепенным ростом у длительно наблюдающихся в женской консультации пациенток послужили поводом к операции в 3 (11,5%) случаях. У 1-й пациентки (3,86%) оперативное лечение выполнено в связи с наличием объемного образования в придатках матки, в 7-ми случаях (26,9%) показанием к операции являлась меноррагия, осложненная анемией.

Анализ таблиц сопряженности установил статистически значимую связь наличия меноррагии, осложненной анемией, как самостоятельного показания к оперативному лечению со следующими анамнестическими данными: многократные аборты – в 2 раза чаще (χ^2=11,59; p<0,001; p^{bf}=0,014; V=0,214), лечение оральными контрацептивами (χ^2=14,57; p<0,001; p^{bf}=0,006; V=0,175) и прогестинами (χ^2=20,36; p<0,001 p^{bf}<0,001; V=0,175) – в 5-6 раз чаще, наличие полипа эндометрия и выскабливание стенок полости матки по этому поводу (χ^2=19,84; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,244). В то время как у больных, не использовавших гор-

мональное лечение, меноррагия являлась показанием к операции в 3,1 раза реже (χ^2=11,53; p<0,001; p^{bf}=0,032; V=0,175).

Размер матки в 10 (38,5%) случаях был средним, большой размер – у 8 (30,8%) больных, в каждом 4-м случае установлен гигантский размер (7/26,9%), в 1-м случае установлен малый размер (3,8%). Множественный характер узлов определялся значимо чаще – в 23 (88,5%) случаях (χ^2=9,89; p=0,002; p^{bf}=0,018), единичные узлы были установлены лишь в 3-х случаях (11,5%). При анализе таблиц сопряженности установлена статистически значимая связь множественного характера узлов с гигантским размером матки (χ^2=9,91; p=0,002; p^{bf}=0,013; V=0,323) и быстрым ростом (χ^2=16,98; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,339). Атипичное расположение узлов в данной группе больных определялось значимо чаще (12/46,2%), чем в остальных группах сравнения (χ^2=15; p<0,001; p^{bf}=0,003). Интерстициальное расположение установлено у 12 (46,2%) пациенток и по 1-му случаю (3,8%) выявлено центрипетального и субмукозного расположений узлов. В 3-х случаях обнаружен некроз узла (11,5%), в 2-х случаях наблюдался фиброз (7,6%), в одном – установлена ишемия узла (3,8%). Частота дистрофических изменений в узлах была максимальной в группах сравнения и определялась в 2,4 раза чаще (14/53,8%), нежели в группах больных с изолированной патологией (χ^2=12,9; p<0,001; p^{bf}=0,008) (табл. 11). При этом дистрофии узла в 12,8 раз чаще сопутствовала очаговая базальная гиперплазия эндометрия (χ^2=20,1; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,181) и в 3,3 раза чаще – эндометрит (χ^2=10,85; p<0,001; p^{bf}=0,015; V=0,142).

Таблица 11 – ***Взаимосвязи с признаками «клинико-морфологическая характеристика» у больных с сочетанием клеточной миомы матки и аденомиоза***

Второй признак	Х-квадрат	Степени свободы	Уровень значимости	V-Крамера
↑ Множественные узлы	9,89	10	p=0,002	0,168
↑ Дистрофические изменения в узлах	12,9	20	p<0,001	0,192
↑ Атипическое расположение узлов	15	20	p<0,001	0,207

У каждой 2-й пациентки с клеточной миомой в сочетании с аденомиозом наблюдалась патология эндометрия: чаще был ПЭ – у 5 (19,2%) больных, ГПЭ –

у 4 (15,4%) пациенток; в единичных случаях АГЭ – у 2 (7,7%) обследованных; БГЭ – у 2 (7,7%) женщин. Диффузная форма аденомиоза установлена в 16 (61,5%) случаях, узловая – у 10 (38,5%) женщин. У каждой 6-й больной наблюдался НГЭ и ДОЯ – в 4 (15,4%) случаях, при этом в 2 случаях (7,7%) установлены эпителиальные опухоли, выявлен один случай текомы яичника (3,8%), дермоидная опухоль – у 1 (3,8%) обследованной, текаматоз – у 1 (3,8%) пациентки. Функциональные кисты яичников в 1,9 раз чаще сопутствовали диффузному аденомиозу (χ^2=10,04; p=0,002; p^{bf}=0,014; V=0,176) –в 6 (23,1%) случаях. В данной группе больных наблюдалась самая высокая частота воспалительных изменений в удаленных органах (30,8%): установлен сопутствующий эндометрит – у 3(11,5%) больных, хронический сальпингит – у 5 (19,2%) пациенток. При этом хронический сальпингит в 2,6 раз чаще сопутствовал узловому аденомизу (χ^2 9,04; p=0,003; p^{bf}=0,021; V=0,137).

При анализе таблиц сопряженности установлена статистически значимая взаимосвязь эндометрита и очаговой базальной гиперплазии эндометрия (χ^2=38,34; p<0,001; p^{bf}=0,011; V=0,261). Эндометрит обнаруживается при очаговой базальной гиперплазии эндометрия в 9,7 раз чаще, нежели при других состояниях. Максимальной и значимо высокой определялась патология шейки матки (χ^2=9,68; p=0,002; p^{bf}=0,029), сопутствующая внутреннему аденомиозу (χ^2=44,97; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,267). Хронические воспалительные заболевания шейки матки установлены у 15 больных (57,7%) (табл. 12), фоновые процессы – у 4-х (15,4%). Случаев рака в данной группе больных не выявлено.

Таблица 12 – ***Взаимосвязи с признаком «сопутствующая гинекологическая патология» у больных с сочетанием клеточной миомы матки и аденомиоза***

Второй признак	Х-квадрат	Степени свободы	Уровень значимости	V-Крамера
↑Патология шейки матки	9,96	15	p=0,002	0,169

Пациентки данной группы значимо чаще имели гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе. Особенность больных была высокая частота оператив-

ных вмешательств на щитовидной железе по поводу узлового зоба. Патогистологическое исследование установило высокий уровень патологических процессов в шейке матки. Миоматозные узлы, как правило, имели множественный характер, часто с дистрофическими изменениями и атипическим расположением.

3.5. Больные с изолированным аденомиозом

Группа больных с аденомиозом (А) была представлена 36 пациентками в возрасте от 31 до 65 лет. Средний возраст больных составил 47,66±7,29 лет (медиана=47; мода=46). Средний возраст менархе составил 12,97±1,5 лет (медиана=13; мода=13). Следует отметить, что частота раннего менархе (2/5,6%) и позднего наступления менструальной функции (5/13,9%) у больных аденомиозом несколько выше, чем в других группах сравнения. Кроме того, больные с изолированным аденомиозом в 2,7 раза чаще (15/41,7%) нежели без такового имели указания на наличие меноррагии с момента наступления менархе (χ^2=15,13; p<0,001; p^{bf}=0,002). Скорее всего, нарушение регуляции менструального цикла в данной группе обусловлено изначальным несовершенством гипоталамо-гипофизарной-яичниковой оси, нестабильностью центральных регулирующих структур, что в последующем реализуется формированием гиперэстрогенного фона.

У пациенток с аденомиозом лишь в 4-х (11,1%) случаях были указания на отсутствие родов в анамнезе, значимо чаще женщины были рожавшими (32/88,9%), в сравнении с больными простой (χ2=7,74; p=0,005; p^b=0,011) и клеточной миомой (χ^2=11,47; p=0,001; p^b=0,001). Указания на прерывание беременности в анамнезе имели 28 (77,8%) пациенток, при этом чаще аборты были единичные – у 15 (41,7%) пациенток, реже множественные – в 13 (36,1%) случаях. Указание на потери беременности отмечались пациентками в 6 (16,7%) случаях, на бесплодие – у 2 (5,6%) женщин.

У каждой 2-й пациентки (21/58,3%) в анамнезе отмечалось наличие «псевдоэрозии» шейки матки, ВЗОМТ – у 10 (27,8%) обследованных. Частота патологии эндометрия в анамнезе определялась в 2,5 раза выше, в сравнении с таковой

в других группах больных (χ^2 22,2; p<0,001; p^{bf}<0,001): полип эндометрия – у 14 (38,9%) женщин, ГПЭ – у 8 (22,2%) пациенток.

Оперативные вмешательства на придатках матки выполнялись у 7 (19,4%) женщин: сальпингоэктомия по поводу внематочной беременности – у 5 (13,9%) обследованных, у одной из них (2,7%) с одновременным ушиванием яичника в связи с разрывом кисты, по поводу апоплексии яичника – у 2 (5,5%) пациенток. Указания на кесарево сечение в анамнезе было в 4 (11,1 %) случаях. Пациентки с аденомиозом в 4,3 раза чаще (χ^2=25,15; p<0,001; p^{bf}<0,001), чем в других группах сравнения подвергались выскабливаниям стенок полости матки (18/77,8%): многократным – в 13 (36,1%) случаях, однократным – в 15 (41,7%). Кроме того, больные аденомиозом в 2 раза чаще (21/58,3%), чем в других группах сравнения подвергались выполнению ДЭК (χ^2=13,02; p<0,001; p^{bf}=0,002) (табл. 13).

Таблица 13 – ***Взаимосвязи с признаками «клинико-анамнестическая характеристика» у больных с изолированным аденомиозом***

Второй признак	Х-квадрат	Степени свободы	Уровень значимости	V-Крамера
Меноррагия	15,13	10	p<0,001	0,208
Полип эндометрия в анамнезе	8,17	10	p=0,004	0,153
ГПЭ в анамнезе	13,69	10	p<0,001	0,198
Многократные выскабливания стенок полости матки	25,15	1	p<0,001	0,268
ДЭК в анамнезе	13,02	1	p<0,001	0,193
Анемия	15,01	1	p<0,001	0,207
Заболевания желудочно-кишечного тракта	23,35	1	p<0,001	0,258
Холецистэктомия	37,03	1	P<0,001	0,326

Частота анемии в группе определялась значимо высокой (χ^2=15,01; p<0,001; p^{bf}<0,001), в 1,9 раза выше, чем у больных в других группах сравнения – у 25 (69,4%) женщин. Так же как и уровень заболеваний желудочно-кишечного тракта наблюдался в 2,7 раза выше (χ^2=23,35; p<0,001; p^{bf}<0,001) – у 21 (58,3%) боль-

ных. Случаев сахарного диабета не установлено, в то время как нарушение толерантности к углеводам выявлено у 2 (5,6%) больных. Узловой зоб диагностирован у 4 (5,5%) пациенток, ожирение – в 4 (11,1%) случаях, патология сердечно-сосудистой системы – у 17 (47,2%) больных, варикозная болезнь нижних конечностей – у 3 (8,3%) обследованных, патология почек – у 1 (2,8%) женщины, дыхательной системы – в 2 (5,6%) случаях.

Рак молочной железы в анамнезе отмечался в одном случае (2,8%). Доброкачественные пролиферативные заболевания других органов и систем в анамнезе установлены у 4 (11,1%) пациенток (мочевыделительная система, надпочечники, подкожно-жировая клетчатка, кожа).

Больные аденомиозом в 26,1 раз чаще, нежели в других группах сравнения подвергались оперативным вмешательствам на желчном пузыре – у 6 (16,7%) пациенток в анамнезе выполнялась холецистэктомия (χ^2=37,03; p<0,001; p^{bf}<0,001) (табл. 14). Имелись единичные указания на аппендэктомию – у 2 (5,6%) женщин, венэктомию – у 1 (2,8%) пациентки.

Таблица 14 – ***Взаимосвязи с признаками «клинико-морфологическая характеристика» у больных с изолированным аденомиозом***

Второй признак	Х-квадрат	Степени свободы	Уровень значимости	V-Крамера
Интерстициальное расположение узлов аденомиоза	16,1	20	p<0,001	0,215
Малый объем матки	35,43	15	p<0,001	0,319

Клиническими проявлениями заболевания при изолированном аденомиозе в 22 (61,1%) случаях являлась гиперполименорея, в 4 (11,1%) – маточные кровотечения имели ациклический характер, в 2 случаях (5,6%) отмечались кровотечения в постменопаузе. Болевой синдром имел умеренные проявления в 16 (44,4%) случаях и в 20 (55,6%) отсутствовал. Нарушение функции соседних органов в виде учащенного мочеиспускания установлено у 4 пациенток (11,1%), редко отмечались указания на диспареунию (1/2,8%).

Значимо чаще (χ^2=38,68; p<0,001; p^{bf}<0,001) показанием к оперативному лечению у больных изолированным аденомиозом было наличие объемного образования в придатках матки (13/36,1%). Установлена статистически значимая связь наличия объемного образования в придатках матки, как показания к оперативному лечению, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта – в 2 раза чаще, нежели в группах сравнения (χ^2=8,01; p=0,005; p^{bf}=0,028; V=201). В свою очередь, быстрое увеличение объема матки было не характерено в данной группе больных и наблюдалось значимо реже, чем в остальных группах сравнения (χ^2=15,06; p<0,001; p^{bf}=0,004) – лишь в 4 случаях (11,1%), при этом в 2 из них (5,6%) – рост отмечался в перименопаузе.

Таблица 15 – ***Взаимосвязи с признаком «сопутствующая гинекологическая патология» у больных изолированным аденомиозом***

Второй признак	Х-квадрат	Уровень значимости	V-Крамера
↑Простая гиперплазия эндометрия	9,55	p=0,002	0,165
↑ Атипическая гиперплазия эндометрия	24,83	p<0,001	0,267
↑ Наружный генитальный эндометриоз	15,68	p<0,001	0,212
↑ Доброкачественные опухоли яичников	6,37	p=0,011	0,135
↑ Фоновые заболевания шейки матки	14,68	p<0,001	0,205

При анализе таблиц сопряженности установлено наличие значимой связи роста объема матки в перименопаузе с текаматозом (χ^2=11,03; p<0,001; p^{bf}=0,022; V=338). Большой размер матки с постепенным ростом, у длительно наблюдающихся в женской консультации пациенток, послужил поводом к операции в 9 (25%) случаях, в 8 (22,2%) – показанием являлось маточное кровотечение, осложненное анемией. В 5,5 раз чаще (χ^2=35,43; p<0,001; p^{bf}<0,001) объем матки определялся малым 14 (38,9%) и был сопряжен с отсутствием болевого синдрома (χ^2=12,3; p<0,001; p^{bf}=0,005; V=0,159) (табл. 14). Большой размер матки определялся в 9 (25%) случаях, в 13 (36,1%) случаях установлен средний размер. Интерстициальное расположение узлов аденомиоза преобладало (32/88,9%), в 3 (8,3%)

случаях узлы имели центробежную направленность, в 1 (2,8%) – аденомиозный узел располагался под слизистой. При патогистологическом исследовании установлен 1 (2,8%) случай некроза в узле аденомиоза.

У больных аденомиозом установлена максимальная и значимо высокая частота патологии эндометрия – в 27 (75%) случаях, что было в 1,9 раза выше, чем в других группах сравнения (χ^2=16,5; p<0,001): простая гиперплазия эндометрия − в 11 (30,6%) случаях, атипическая гиперплазия − у 7 (19,4%) обследованных (в 8,7 раз чаще), полип эндометрия – у 9 (25%) больных (табл. 15). Диффузная форма аденомиоза несколько преобладала − в 21/58,3% случаях, узловая – у 15 (41,7%) больных. НГЭ у пациенток с изолированным аденомиозом определялся в 4,1 раза чаще (9/25%), нежели в других группах сравнения (χ^2=15,68; p<0,001; p^{bf}<0,001). При анализе таблиц сопряженности наружного генитального эндометриоза с другими качественными показателями, установлены следующие связи: с диффузным аденомиозом (χ^2=10,23; p=0,001; p^{bf}=0,003; V=0,217), простой гиперплазией эндометрия (χ^2=18,8; p=0,003; p^{bf}=0,016; V=0,175), эпителиальными опухолями яичников (χ^2=36,8; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,344), ранним менархе ($\chi^2$9,64; p=0,002; p^{bf}=0,006; V=0,166), ожирением (χ^2=5,09; p=0,023; V=0,120). Необходимо подчеркнуть, что больные аденомиозом имели высокую частоту доброкачественных опухолей яичников, в 2,4 раза чаще (11/30,6%), в сравнении с пациентками с доброкачественными пролиферативными заболеваниями матки (χ^2=6,37; p=0,011).

Анализ таблиц сопряженности установил наличие статистически значимой связи наличия опухолей яичника и текаматоза с малым размером объема матки (χ^2=54,3; p<0,001; V=0,227) и кровомазаньем в постменопаузе (χ^2=40,5; p<0,001; V=0,196). Кроме того ожирение у женщин с текаматозом определялось в 4,4 раза чаще, в сравнении с наличием других патологических состоянием в яичниках (χ^2=6,13; p=0,013; V=0,184). В подавляющем большинстве случаев наблюдались эпителиальные опухоли – 8 (22,2%). В единичных случаях диагностирована текома – 1 (2,8%) и дермоидная опухоль – 1 (2,8%). У каждой 3 больной выявлены функциональные кисты яичников – 10 (27,8%), текаматоз обнаружен в 2 (5,6%)

случаях. Следует отметить, что частота текаматоза наблюдалась в 35,9 раз чаще (χ^2=41,3; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,255), а нарушение толерантности к углеводам в 16 раз чаще (χ^2=17,06; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,172) у больных с атипической гиперплазией эндометрия, чем при других патологических состояниях эндометрия.

Таким образом, у больных аденомиозом лишь в 36,1% случаев в яичниках отсутствовали изменения, что в 1,8 раз меньше в сравнении с частотой изменений яичников, в сравнении с другими группами обследованных (χ^2=11,03; p<0,001; p^{bf}=0,019). У каждой 5 больной (19,4%) при патогистологическом исследовании были выявлены воспалительные изменения удаленной матки и придатков матки: эндометрит – у 2 (5,6%) больных; сальпингит – у 5 (13,9%) пациенток, в каждом 3 случае (12/33,3%) – воспалительные процессы шейки матки. Фоновые заболевания шейки матки установлены в 9 случаях (25%), что было в 3,9 раз чаще, нежели в других группах обследованных (χ^2=14,68; p<0,001; p^{bf}=0,003). Фоновые процессы шейки матки в 1,9 раз чаще регистрировались у больных после выполнения ДЭК (χ^2=7,96; p=0,005; p^{bf}=0,014; V=0,195).

В группе установлен один случай гранулезоклеточной опухоли яичника (2,8%).

Итак, основным клиническим проявлением у больных изолированным аденомиозом была меноррагия. В анамнезе отмечалась высокая частота патологии эндометрия, в том числе, гиперпластических процессов, а также патологии шейки матки и, в связи с этим, значимое количество многократных внутриматочных вмешательств и ДЭК шейки матки. Пациентки с аденомиозом выделялись высоким уровнем заболеваний желудочно-кишечного тракта и высокой частотой холецистэктомий в анамнезе. При патогистологическом исследовании установлены максимальный уровень простой и атипической гиперплазии эндометрия, опухолей яичников, фоновых заболеваний шейки матки и наружного генитального эндометриоза.

3.6. Больные с лейомиосаркомой матки

Группа больных с лейосаркомой матки (ЛМС) была представлена 29 пациентками в возрасте от 43 до 81 года. Средний возраст больных составил 55,31±9,16 лет (медиана=52; мода=49). Средний возраст менархе составил 13,2±1,14 лет (медиана=13; мода=13). Обращало внимание, что у больных ЛМС в меньшей степени наблюдались какие-либо нарушения регуляции менструальной функции: обычный срок менархе, нормальная длительность менструации и продолжительность менструального цикла установлена в 28 (96,6%) случаях.

Отсутствие родов установлено лишь у 1 (3,4%) пациентки, по причине не желания иметь детей. В группе многократные аборты выполнялись в 10 случаях (34,5%), единичные – в 15 (51,7%). В 2 (6,9%) случаях были указания на потери беременности, указания на бесплодие в анамнезе отсутствовали.

У каждой 3 пациентки (9/31%) в анамнезе отмечалось наличие «псевдоэрозии» шейки матки. ВЗОМТ наблюдалось у 4 (13,8%) пациенток. В 1 (3,4%) случае было указание на наличие мастита. Полип эндометрия ранее регистрировался у 5 (17,2%) женщин, редко ГПЭ – у 2 (6,9%) пациенток.

Оперативные вмешательства по поводу внематочной беременности отмечены у 1 (3,4%) женщины, по поводу разрыва яичника – у 1 (3,4%) пациентки. Указания на однократные выскабливания стенок полости матки в анамнезе имелись у 11 (37,9%) больных, реже выполнялся многократный кюретаж – 3 (10,3%). Указания на ДЭК выявлены у 7 (19,2%) обследованных.

Анемия была установлена у 12 (41,4%) женщин, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 9 (31%) обследованных. У больных лейомиосаркомой частота сахарного диабета была в 6,3 раз выше (χ^2=11,73; p<0,001; p^{bf}=0,011), нежели в группах сравнения – в 4 (13,8%) случаях, в 1 (3,4%) случае отмечено нарушение толерантности к углеводам. Установлена значимо высокая частота ожирения (χ^2=29,95; p<0,001; p^{bf}<0,001), в 5,5 раз выше, нежели в других группах сравнения – 11 (37,9%). Патология сердечнососудистой системы была зарегистрирована у 17 (47,2%) обследованных, варикозная болезнь нижних конечностей – у 6 (20,7%) па-

циенток, заболевания дыхательной системы – у 2 (6,9%) женщин. Патология мочевыделительной системы определялась в 3 (10,3%) случаях, в одном из них (3,4%) – рак почки, необходимо подчеркнуть, что это единственный случай в нашем исследовании.

Частота пролиферативных заболеваний (44,7%) в анамнезе у больных ЛМС оказалась значимо высокой (χ^2=34,7; p<0,001; p^{bf}<0,001): миома матки – в каждом 3 случае (10/34,5%); фиброаденома молочной железы – у 1 (3,4%) пациентки, ДДДМЖ – у 1 (3,4%) женщины. В 1 (3,4%) случае имелось указание на невус области плеча, рак почки – у 1 (3,4%) женщины; рак молочной железы – у 1 (3,4%) больной.

Аппендэктомия в анамнезе указывалась у 1 (3,4%) пациентки, оперативные вмешательства на молочных железах – у 2 (6,9%) женщин. Больные лейомиосаромой выделялись значимо высокой частотой оперативных вмешательств на почках – у 2 (6,9%) женщин, что было в 22,1 раза выше, в сравнении с частотой в других группах сравнения (χ^2=13,536; p<0,001; p^{bf}=0,011). Кровотечение в постменопаузе у больных ЛМС (13/44,8%) наблюдалось в 14,3 раза чаще, чем в других группах и, по сути, являлось ведущим и патогномоничным симптомом заболевания (χ^2=75,12; p<0,001; p^{bf}<0,001) (табл. 16). В свою очередь, гиперполименорея отмечалась в 3 раза реже (5/17,2%), нежели в группах сравнения (χ^2=12,76; p<0,001; p^{bf}=0,008), в 4 (13,8%) случаях кровотечения носили ацикличный характер.

Болевые ощущения у каждой 2 пациентки отсутствовали (15/51,7%), в 12 (41,4%) случаях имели умеренно выраженный характер и 2 больные (6,9%) предъявляли жалобы на выраженные абдоминальные боли. Ведущим показанием к оперативному лечению в данной группе больных было кровотечение в постменопаузе – у 13 (44,8%) пациенток. Рост опухоли в пери- и постменопаузе наблюдался в 5 (17,2%) случаях, быстрый рост – в 7 (24,1%) случаях, в 3 (10,3%) случаях пациентки длительно наблюдались по поводу миомы матки в женской консультации и большой размер матки диагностирован незадолго до операции.

В 1 (3,4%) случае отмечалось субмукозное расположение узла, что сопровождалось маточными кровотечениями.

Таблица 16 – ***Взаимосвязи с признаками «клинико-анамнестическая характеристика» у больных с лейомиосаркомой матки***

Второй признак	Х-квадрат	Степени свободы	Уровень значимости	V-Крамера
Наличие родов в анамнезе	7,07	1	p=0,008	0,142
↑Кровомазанье в постменопаузе	149	30	p<0,001	0,653
↑Миома матки в анамнезе	76,27	1	p<0,001	0,467
↑Пролиферативные заболевания в анамнезе	34,7	1	p<0,001	0,315
↑Оперативные вмешательства на почках	13,53	1	p<0,001	0,197
↑Сахарный диабет	11,73	1	p<0,001	0,183
↑Ожирение	29,95	1	p<0,001	0,293

Большой размер опухоли определялся у 11 (37,9%) пациенток, гигантский – в 7 (24,1%) случаях, 7 (24,1%) больных имели средние размеры опухоли, в 4-х (13,8%) случаях – малые размеры. Множественные узлы лейомисаркомы определялись в 13 (44,8%) случаях, единичные – у 16 (55,2%) больных.

Лейомиосаркома чаще располагалась интерстициально – у 14 (48,3%) больных, центрипетальный рост выявлен в 8 (27,6%) случаях, атипичное расположение установлено у 4 (13,8%) пациенток, субмукозное – в 2 (6,9%) случаях, в одном (3,4%) случае – субсерозное. У больных лейомиосаркомой в 20,7 раз чаще наблюдались некрозы в узлах (6/20,7%), в сравнении с частотой некрозов в других группах обследованных больных (χ^2=17,08; p<0,001; p^{bf}=0,001). Установлена статистически значимая связь наличия некроза в опухоли и кровомазанья в постменопаузе (χ^2=32,88; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,199).

У больных ЛМС частота патологии эндометрия была значимо низка (χ^2=6,73; p=0,01): редко наблюдалась простая гиперплазия эндометрия – у 3 (10,3%) пациенток, крайне редко АГЭ – у 1 (3,4%) женщин, ПЭ – в 2 (6,9%) случаях. Значимо редко ЛМС сочеталась с внутренним аденомиозом (10,3%): диф-

фузная форма установлена у 1 пациентки (3,4%), узловая форма – в 2 (6,9%) случаях. В 4 случаях (13,8%) ЛМС сочеталась с НГЭ. У каждой 4-й пациентки с ЛМС (7/24,1%) установлены ДОЯ: эпителиальные опухоли – у 5 (17,2%) женщин; текома – в 1 (3,4%) случае; фиброма – у 1 (3,4%) пациентки (табл. 17). Редко выявлялись функциональные кисты яичников – у 4 (13,8%) больных. При патогистологическом исследовании у больных ЛМС отсутствовали воспалительные изменения внутренних половых органов (χ^2=7,24; p=0,007). Хронические воспалительные заболевания шейки матки установлены в 3 случаях (10,3%) и в одном случае (3,4%) диагностирована дисплазия шейки матки.

У больных ЛМС установлено 4 случая рака яичника (13,8%), таким образом, частота рака яичника в группе больных в 14,7 раза выше в сравнении с пациентками в других группах обследованных (табл. 17). Кроме того, выявлен один случай (3,4%) сочетанного рака яичника и маточной трубы и два случая (6,9%) рака шейки матки. В целом опухоли яичников зарегистрированы в 41,3% случаев, что значимо выше, чем в других группах обследованных (χ^2=20,35; p<0,001).

Таблица 17 – ***Взаимосвязи с признаком «сопутствующая гинекологическая патология» у больных с лейомиосаркомой матки***

Второй признак	Х-квадрат	Степени свободы	Уровень значимости	V-Крамера
Доброкачественные опухоли яичников	4,38	5	p=0,036	0,112
Аденомиоз	11,09	0,003	p<0,001	0,178
Рак яичника	22,36	<0,001	p<0,001	0,253
Рак шейки матки	22,2	<0,001	p<0,001	0,252

Особенностью клинической симптоматики больных лейомиосаркомой было кровомазанье в постменопаузе. Состояние соматического состояния больных отягощено сахарным диабетом, ожирением, оперативными вмешательствами на почках. Каждая вторая пациентка имела в анамнезе пролиферативные заболевания. Патогистологической особенностью была высокая частота некроза в узлах

опухоли. В группе установлен высокий уровень как доброкачественных, так и злокачественных опухолей яичников и рака шейки матки.

Таким образом, клинико-анамнестические данные и преморбидный фон больных с различными вариантами пролиферативных заболеваний матки имел отличительные особенности, которые позволили разграничить факторы риска для каждого из вариантов по их значимости.

ГЛАВА 4.
ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ

4.1. Содержание белков семейства макроглобулинов и их иммунных комплексов в сыворотке крови обследованных больных

В настоящее время доказано, что концентрация белков семейства макроглобулинов альфа-2-макроглобулина (МГ) и ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина (АБГ) обусловлена уровнем эстрогенов. Кроме того, сывороточный уровень белков непостоянен, он меняется на протяжении менструального цикла. Концентрация АБГ увеличивается во время беременности в сотни раз, а также повышается при приеме оральных контрацептивов. В связи с чем, считаем необходимым провести изучение содержания сывороточных концентраций белков семейства макроглобулинов, как при доброкачественных пролиферативных заболеваниях матки, так и злокачественной лейомиосаркоме. Такой интерес обусловлен важностью верификациии наличия сочетанных состояний, исключения лейомисаркомы у пациенток, которым предстоят регрессионные методы лечения. Возможность использования показателей белков семейства макроглобулинов в качестве маркеров, наряду с другими параклиническими методами диагностики, нам представляется выглядит обоснованным.

Сывороточный уровень МГ во всех группах больных определялся значимо низким в сравнении с показателями здоровых женщин и при этом сопоставимым между собой вне зависимости от характера пролиферативного процесса (табл. 18).

В свою очередь, содержание иммунных комплексов МГ-IgG в сыворотке больных всех групп обследованных определялось значимо выше показателей здоровых женщин. Максимально высокой концентрация МГ-IgG установлена у больных ЛМС, при этом она была сопоставима с таковой у женщин с сочетани-

ем простой миомы и аденомиоза и значимо выше в сравнении с показателями в остальных группах обследованных.

Таблица 18 – ***Содержание альфа-2-макроглобулина (МГ) и иммунных комплексов МГ-IgG в сыворотке крови в группах обследованных (M±m, г/л)***

Группа	Показатель	n	M (г/л)	m (г/л)	SD	95% Cl	Значимость
1 М	МГ	92	2,03	0,05	0,49	1,93-2,13	p_7=0,0001
	МГ-IgG	41	1,70	0,24	1,59	1,19-2,2	p_7=0,04
2 КМ	МГ	41	2,16	0,1	0,66	1,95-2,37	p_7=0,03
	МГ-IgG	30	1,82	0,21	1,16	1,38-2,25	p_6=0,005
3 М+А	МГ	31	2,19	0,09	0,53	1,99-2,39	p_7=0,02
	МГ-IgG	23	2,52	0,4	1,94	1,68-3.36	p_4=0,02
4 А	МГ	15	1,99	0,15	0,58	1,67-2,31	p_7=0,003
	МГ-IgG	14	1,29	0,13	0,5	1,0-1,58	p_5=0,03; p_6<0,0001
5 КМ+А	МГ	11	2,1	0,1	0,36	1,86-2,35	p_7=0,007
	МГ-IgG	10	1,78	0,19	0,6	1,34-2,21	p_6=0,002; p_7<0,0001
6 ЛМС	МГ	10	1,91	0,34	1,07	1,13-2,69	p_7=0,03
	МГ-IgG	10	3,01	0,3	0,96	2,31-3,7	p_1=0,01; p_7<0,0001
7 Здоровые	МГ	21	2,48	0,08	0,38	2,30-2,66	p_2=0,002
	МГ-IgG	21	1,0	0,04	0,2	0,91-1,0	p_3=0,0008; p_4=0,01

Примечание к таблицам 18-22: простая миома (М); клеточная миома (КМ); простая миома в сочетании с аденомиозом (М+А); клеточная миома в сочетании с аденомиозом (КМ+А); изолированный аденомиоз (А); лейомиосаркома (ЛМС)

p_1 – степень значимости различий с группой М;

p_2 – степень значимости различий с группой КМ;

p_3 – степень значимости различий с группой М +А;

p_4 – степень значимости различий с группой А;

p_5 – степень значимости различий с группой КМ +А;

p_6 – степень значимости различий с группой ЛМС;

p_7 – степень значимости различий с группой здоровые.

Наименьший уровень МГ-IgG определялся у больных изолированным аденомиозом, при этом он был сопоставим с таковым у больных изолированной

миомой матки и значимо ниже в сравнении с показателями пациенток с сочетанием аденомиоза и миомы матки, как простой, так и клеточной (табл. 18).

Высокий уровень АБГ определялся у больных ЛМС и у пациенток с сочетанием простой миомы и аденомиоза, но при этом значимость различий установлена только в сравнении с показателями здоровых женщин. Минимальными сывороточными концентрациями белка отличались больные с сочетанием клеточной миомы и аденомиоза, при этом, показатели были сопоставимы с таковыми пациенток с простой миомой и значимо ниже по сравнению с показателями в других группах больных и здоровых женщин (табл. 19).

Таблица 19 – ***Содержание ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина (АБГ) и иммунных комплексов АБГ-IgG в сыворотке крови в группах обследованных (M±m, г/л)***

Группа	Показатель	n	M (г/л)	m (г/л)	SD	95% Cl	Значимость
1 М	АБГ	92	0,018	0,003	0,03	0,011-0,025	
	АБГ-IgG	21	2,04	0,23	1,07	1,55-2,53	p_7=0,002
2 КМ	АБГ	41	0,015	0,002	0,018	0,009-0,020	p_5=0,005
	АБГ-IgG	21	2,31	0,16	0,75	1,97-2,65	p_6=0,03 p_7<0,0001
3 М+А	АБГ	31	0,020	0,002	0,01	0,015-0,026	p_5<0,0001
	АБГ- IgG	26	3,16	0,35	1,82	2,42-3,89	p_1=0,01 p_2=0,04
4 А	АБГ	15	0,013	0,003	0,01	0,006-0,019	p_5=0,017
	АБГ-IgG	10	2,21	0,23	0,75	1,67-2,75	p_7<0,0001
5 КМ+А	АБГ	11	0,003	0,002	0,007	0,0008-0,008	p_7=0,001
	АБГ-IgG	10	2,79	0,29	0,93	2,12-3,45	p_7<0,0001
6 ЛМС	АБГ	10	0,019	0,002	0,008	0,012-0,025	p_5<0,0001
	АБГ-IgG	10	2,89	0,15	0,48	2,55-3,23	p_1=0,02; p_4=0,02
7 Здоровые	АБГ	21	0,01	0,001	0,005	0,007-0,012	p_3=0,003; p_6<0,0001
	АБГ-IgG	21	1,3	0,04	0,18	1,21-1,38	p_6<0,0001; p_3<0,0001

Показатели иммунных комплексов IgG-АБГ во всех группах больных были значимо высокими (в 2-3 раза) в сравнении с таковыми у здоровых женщин. Обращало на себя внимание то, что у пациенток с сочетанной патологией уровень IgG-АБГ определялся максимально высоким в группах сравнения и незави-

симо от гистотипа миомы был сопоставим между собой. При этом значимость различий была установлена в сравнении с показателями больных изолированной миомой как простой, так и клеточной. В свою очередь, концентрация IgG-АБГ у больных ЛМС значимо отличалась от показателей больных с изолированной миомой матки как клеточной, так и простой, а также уровнем иммунокомплексов у больных изолированным аденомиозом (табл. 19).

При проведении сравнительного анализа сывороточного содержания макроглобулинов при различных вариантах доброкачественных, стероидзависимых пролиферативных заболеваниях матки и гормонально независимой злокачественной опухоли миометрия мы надеялись выявить какие-либо закономерности реагирования протеинов, секреция которых обусловлена половой принадлежностью и связана с изменениями гормонального статуса. Изменения в содержании белков семейства макроглобулинов в нашем исследовании продемонстрировали типичную реакцию, характерную для воспаления. Так, в изменении концентрации МГ, как классического негативного реактанта воспалительной реакции, определялось значимое снижение содержания белка по сравнению с нормой. Концентрация МГ в группах больных была сопоставима, но при этом определялась тенденция к снижению по мере усиления интенсивности процессов пролиферации, присоединения аденомиоза и, наконец, злокачественной трансформации в миометрии. Характер изменений сывороточных концентраций АБГ не имел особенностей реагирования, связанного с гормональным генезом процесса: не менялся уровень при эстроген-зависимой патологии и повышался у больных в случаях злокачественной трансформации миометрия – гормон-независимой лейосаркомы. В свою очередь, нами установлено увеличение концентрации иммунных комплексов АБГ-IgG при сочетанной патологии, что характерно для аутоиммунного воспаления. С учетом доказанной полифункциональности белков семейства макроглобулинов, принимающих участие в иммунорегуляции, следует предположить их участие в патогенетических механизмах пролиферативных процессов в матке.

Таким образом, нами не установлено изменений концентраций макроглобулинов в сыворотке крови больных, которые могли бы быть обусловлены

уровнем эстрогенов. Кроме того, нами не установлено значимых различий в группах, которые могли бы использоваться в качестве маркеров аденомиоза, морфотипов узлов или злокачественной трансформации. Белки семейства макроглобулинов продемонстрировали типичную воспалительную реакцию: снижение негативного МГ и повышение АБГ. Это позволило нам предположить, что пролиферативные процессы в матке – это типичная воспалительная реакция органа-мишени в ответ на воздействие разного рода повреждающих факторов или их совокупности при различных условиях. Причем, степень выраженности воспалительной реакции нарастала от изолированной патологии к сочетанной, достигая пика при лейомиосаркоме.

4.2. Содержание некоторых острофазных белков и интерлейкинов в сыворотке крови обследованных больных

Известно, что цитокинам, факторам роста, иммуннотранспортным белкам и антипротеазам принадлежит роль посредников в межклеточных взаимодействиях. Результаты нашего исследования свидетельствуют о высоком уровне воспалительных заболеваний в анамнезе у пациенток с пролиферативными заболеваниями матки. Кроме того, установлена высокая частота воспалительных изменений в удаленных органах, при этом у пациенток с сочетанной патологией воспалительные изменения в шейке матки определялись значимо выше, в сравнении с уровнем заболеваний у больных с изолированными вариантами миомы матки. В связи с этим, считаем полезным проведение сравнительного изучения профиля провоспалительных цитокинов и сывороточного содержания белков острой фазы у больных с различными вариантами пролиферативных заболеваний матки с целью определения возможной их роли в патогенетических механизмах заболеваний, а также использования в качестве диагностических маркеров. Являясь полифункциональными субстанциями, белки острой фазы и цитокины оказывают влияние на синтез друг друга, в нашей работе мы ограничились изучением цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α, VEGF, полифункционального острофазного реактанта – ЛФ и белка с антипротеазной активностью – АТ.

Сывороточное содержание ЛФ во всех группах больных определялось значимо высоким, по сравнению с показателями здоровых женщин (табл. 20). Максимально высокая концентрация протеина определялась у больных ЛМС, при этом значимо выше показателей больных аденомиозом и изолированной миомой матки, но сопоставимой с таковой у больных с сочетанной патологией независимо от гистотипа миомы в том и другом случае.

Таблица 20 – ***Содержание лактоферрина (ЛФ мг/л) и интерелейкина-6 (ИЛ-6 пкг/мл) в сыворотке крови в группах обследованных (M±m)***

Группа	Показатель	n	M (г/л)	m (г/л)	SD	95% Cl	Значимость
1 М	ЛФ	92	1,32	0,07	0,72	1,17-1,47	p_2=0,02; p_6<0,0001
	ИЛ-6	45	2,46	0,33	2,23	1,79-3,14	p_2=0,04
2 КМ	ЛФ	35	1,63	0,1	0,68	1,42-1,8	p_6=0,004; p_7<0,0001
	ИЛ-6	30	4,25	0,95	5,23	2,29-6,2	p_7 =0,01
3 М+А	ЛФ	30	2,04	0,16	0,92	1,69-2,38	p_1<0,0001; p_2=0,03
	ИЛ-6	20	4,48	0,6	2,71	3,21-5,75	p_1=0,002
4 А	ЛФ	15	1,6	0,17	0,67	1,22-1,98	p_7=,0003
	ИЛ-6	11	3,54	0,64	2,12	2,11-4,97	p_7<0,0001
5 КМ+А	ЛФ	11	2,03	0,2	0,68	1,57-2,49	p_1=0,002; p_7<0,0001
	ИЛ-6	13	5,46	0,92	3,31	3,46-7,47	p_1=0,0003; p_7<0,0001
6 ЛМС	ЛФ	10	2,51	0,41	1,3	1,58-3,44	p_4=0,03; p_7<0,0001
	ИЛ-6	10	5,7	1,04	3,3	3,33-8,06	p_1=0,0004; p_7<0,0001
7 Здоровые	ЛФ	21	0,96	0,05	0,22	0,85-1,06	p_1=0,02; p_2<0,0001; p_3<0,0001
	ИЛ-6	21	1,29	0,11	0,54	1,05-1,54	p_1=0,02; p_3<0,0001; p_5<0,0001

Сывороточный уровень белка у больных изолированным аденомиозом не отличался значимо от такового у больных сочетанной патологией и изолированной миомой матки. Показатели ЛФ у больных простой миомой определялись значимо низкими, по сравнению с таковыми у пациенток с клеточной миомой. В свою очередь, уровень ЛФ у больных с сочетанием клеточной миомы и аденомиоза определялся значимо высоким, в сравнении с таковым у больных с изолированной простой миомой и был сопоставим с показателями женщин с изолиро-

ванной клеточной миомой. Содержание ЛФ у больных простой миомой в сочетании с аденомиозом, установлено значимо выше, нежели у больных изолированной миомой не зависимо от гистотипа.

Содержание ИЛ-6 во всех группах больных определялось значимо повышенным (в 1,9–4,4 раза) по сравнению с нормой. В группе больных ЛМС сывороточный уровень ИЛ-6 был значимо высок лишь по сравнению с таковым у больных простой миомой.

В свою очередь, у пациенток с изолированной простой миомой сывороточный уровень ИЛ-6 определялся наименьший в группах сравнения, при этом значимо, в сравнение с таковыми у больных изолированной клеточной миомой и сочетанной патологией независимо от гистотипа миомы.

Концентрация ИЛ-6 в группе женщин с сочетанной патологией была сопоставима между собой независимо от морфологического типа миомы (табл. 20).

Таблица 21 – ***Содержание антитрипсина (α-1-АТ г/л) в интерлейкина 8 (ИЛ-8 пкг/мл) сыворотке крови в группах обследованных (M±m)***

Группа	Показатель	n	M (г/л)	m (г/л)	SD	95% Cl	Значимость
1 М	α-1-АТ	92	2,48	0,06	0,64	2,34-2,61	
	ИЛ-8	46	26,71	5,18	35,17	16,27-37,16	p_5=0,002; p_6<0,0001
2 КМ	α-1-АТ	41	2,59	0,10	0,67	2,38-2,80	
	ИЛ-8	30	54,64	12,85	70,39	28,35-80,92	p_1=0,02; p_7=0,0015
3 М+А	α-1-АТ	31	2,47	0,10	0,56	2,27-2,68	
	ИЛ-8	20	45,67	14,14	63,27	16,05-75,28	p_7=0,002
4 А	α-1-АТ	15	2,54	0,17	0,67	2,16-2,91	
	ИЛ-8	14	18,52	4,81	18,01	8,11-28,92	p_7=0,0003
5 КМ+А	α-1-АТ	11	2,59	0,09	0,30	2,39-2,80	
	ИЛ-8	10	76,45	23,34	73,82	23,64-129,25	p_4=0,009; p_7<0,0001
6 ЛМС	α-1-АТ	10	2,70	0,36	1,11	1,90-3,39	
	ИЛ-8	10	102,30	27,80	87,92	39,43-165,22	p_4=0,002; p_7<0,0001
7 Здоровые	α-1-АТ	21	2,39	0,09	0,42	2,20-2,59	
	ИЛ-8	21	2,80	0,10	0,48	2,58-3,02	p_1=0,002

Результаты нашего исследования не выявили значимых различий сывороточного содержания антипротеазного протеина α-1-АТ в группах обследованных, уровень белка был сопоставим как с показателями здоровых женщин, так и в группах больных (табл. 21).

Сывороточное содержание ИЛ-8 во всех группах больных значимо отличалось в сравнении с показателями нормы, в 10–40 раз превышая уровень интерлейкина у здоровых женщин. Максимально высокие показатели были обнаружены в группе больных ЛМС, значимо превышающие сывороточные концентрации данного цитокина у больных аденомиозом и простой миомой матки (табл. 21). Обращало на себя внимание то, что наименьшие значения ИЛ-8 определялись у больных изолированным аденомиозом, при этом значимость различий установлена в сравнении с таковыми у больных клеточной миомой в сочетании с аденомиозом.

В случаях с изолированной миомой содержание ИЛ-8 зависело от гистотипа: у больных в группе с клеточной миомой оно определялось значимо выше в сравнении с показателями женщин с простой миомой. В свою очередь, при сочетанной патологии уровень ИЛ-8 был сопоставим между собой независимо от гистотипа миомы. Точно так же, как и показатели у больных клеточной миомой, независимо от наличия или отсутствия аденомиоза были сопоставимы между собой (табл. 21).

Нами установлено значимое повышение (в 4–10 раз) содержания VEGF в сыворотке крови всех групп больных по сравнению с показателями здоровых женщин (табл. 22). У больных с аденомиозом, независимо от сочетания с миомой матки и её гистотипа, уровень VEGF был сопоставим в группах. Точно так же, как в случаях с изолированной миомой, концентрация цитокина была сопоставима независимо от морфотипа миомы.

В свою очередь, у больных с изолированной простой миомой сывороточная концентрация VEGF определялась значимо низкой, в сравнение с показателями цитокина у женщин с сочетанной патологией, независимо от гистотипа

миомы матки. В то время как у больных с изолированной клеточной миомой уровень VEGF значимо не отличался от такового в группе больных с аденомиозом, как в изолированном варианте, так и при сочетании с миомой матки, независимо от её гистологической принадлежности.

Содержание VEGF у больных ЛМС выделялись максимально высокими значениями, при этом, было сопоставимо с показателями больных клеточной миомой в сочетании с аденомиозом и значимо превышало уровни цитокина у больных в остальных группах сравнениях.

Таблица 22 – ***Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора некроза опухоли (TNF-α) в группах обследованных (M±m, пкг/мл)***

Группа	Показатель	n	M (г/л)	m (г/л)	SD	95% Cl	Значимость
1 М	VEGF	65	288,12	27,42	221,09	233,31-342,9	$p_7<0,0001$
	TNF-α	44	1,76	0,24	1,62	1,27-2,25	$p_2=0,0006$; $p_3<0,0001$
2 КМ	VEGF	34	349,7	51,9	302,68	244,04-455,38	$p_6=0,0001$; $p_7=0,0002$
	TNF-α	29	3,41	0,43	2,34	2,52-4,30	$p_5=0,01$; $p_6=0,0008$; $p_7<0,0001$
3 М+А	VEGF	18	436,05	84,55	358,73	257,65-614,44	$p_1=0,03$; $p_6=0,009$
	TNF-α	19	4,26	0,71	3,12	2,75-5,77	$p_6=0,04$; $p_7<0,0001$
4 А	VEGF	15	485,63	98,47	381,39	274,40-696,86	$p_1=0,009$; $p_6=0,03$
	TNF-α	11	3,15	0,5	1,69	2,01-4,29	$p_1=0,01$; $p_6=0,002$
5 КМ+А	VEGF	10	572,83	124,04	392,25	292,25-853,41	$p_1=0,001$; $p_7<0,0001$
	TNF-α	13	5,75	0,96	3,49	3,64-7,86	$p_1<0,0001$; $p_4=0,03$; $p_6=0,002$
6 ЛМС	VEGF	10	764,07	37,66	119,11	678,87-848,27	$p_1<0,0001$; $p_7<0,0001$
	TNF-α	10	6,7	0,9	2,77	4,64-8,75	$p_1<0,0001$; $p_7<0,0001$
7 Здоровые	VEGF	21	74,84	16,65	76,30	40,11-109,58	$p_3<0,0001$; $p_4<0,0001$
	TNF-α	21	0,28	0,01	0,06	0,25-0,31	$p_1<0,0001$; $p_4<0,0001$; $p_5<0,0001$

Сывороточное содержание TNF-α значимо различалось в группах больных в зависимости от наличия двух ключевых факторов, а именно: наличия аденомиоза и гистологической принадлежности миомы (табл. 22). Наименьшие пока-

затели цитокина нами установлены в группе пациенток с простой изолированной миомой, при этом значимо низкими по сравнению с таковыми во всех группах больных и здоровых женщин. Концентрация TNF-α у больных с изолированной миомой значимо различалась в группах в зависимости от гистологической принадлежности миомы. При этом, уровень цитокина у больных как с изолированной простой, так и клеточной миомой был значимо ниже в сравнении с таковым у больных с сочетанной патологией как в сочетании с простой, так и с клеточной миомой. Что касается сывороточных концентраций TNF-α у больных с сочетанной патологией, то они были сопоставимы. Сывороточный уровень TNF-α больных ЛМС был значимо выше в сравнении с показателями больных во всех группах сравнения и здоровых женщин. Концентрация цитокина у больных изолированным аденомиозом, помимо выше указанных различий, была значимо ниже по сравнению с показателями в группе пациенток с клеточной миомой в сочетании с аденомиозом.

Таким образом, установленные изменения профиля провоспалительных цитокинов и острофазнного реактанта лактоферрина демонстрируют типичную воспалительную реакцию, сопровождающую нарушение клеточного метаболизма миометрия при его повреждении. В меньшей степени увеличивались концентрации ЛФ – в 1,3–2,6 раз и ИЛ-6 – в 1,9–4,4 раза, в большей степени изменялась концентрация ИЛ-8, увеличиваясь в 9,5–36 раз. Кроме того, прослеживалась некоторая закономерность, а именно, нарастание секреции ЛФ и провоспалительных цитокинов от изолированной патологии (изолированная миома и изолированный аденомиоз) к сочетанной патологии до максимального увеличения у больных ЛМС. Возможно, гиперпродукция цитокинов провоспалительного профиля свидетельствует о снижении способности организма к регуляции иммунного ответа, которая снижается по мере усиления пролиферации, присоединения аденомиоза, достигая крайней точки в случаях злокачественной трансформации миометрия.

ГЛАВА 5.

СЫВОРОТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ, ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ СТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ОПУХОЛЕВОГО СУПРЕССОРА PTEN

5.1. Гормональный профиль в группах обследованных больных

Не подлежит сомнению, что в механизмах, запускающих доброкачественные пролиферативные процессы в матке, ключевая роль принадлежит половым стероидам. Гормоны участвуют в регуляции процессов пролиферации, апопотоза и ангиогенеза в органе мишени – важных патогенетических механизмов развития заболеваний. Моделирование патологического процесса в миометрии чрезвычайно многогранно и обусловлено с одной стороны, взаимодействием ауто- и паракринных механизмов с участием гормонов, факторов роста и цитокинов, с другой – состоянием стероидных рецепторов. В свою очередь, митогенное действие эстрогенов регулируется теми же ростовыми факторами. Поэтому, в рамках одного клинического исследования нами было проведено многокомпонентное изучение возможных патогенетических механизмов нескольких уровней при различных вариантах доброкачественных пролиферативных заболеваниях матки с целью установления особенностей и закономерностей каждого из них. Так как ключевая роль в контроле роста и развития пролиферативных процессов в миометрии принадлежит эстрогенам и прогестерону, мы начали изучение с исследования сывороточной концентрации стероидных гормонов. Результаты исследования представлены в таблице 23. Однако они свидетельствовали об отсутствии значимых различий содержания как эстрадиола, так и прогестерона в сыворотке крови больных с различными вариантами пролиферативных заболеваний матки, как доброкачественных, так и злокачественной гладкомышечной опухоли матки – лейомиосаркоме. Более того, гормонемия больных женщин во всех группах исследованных была сопоставима с уровнями половых стероидов в

сыворотке крови здоровых женщин, что в некотором роде должно противоречить основным патогенетическим механизмам пролиферативных процессов. Тем не менее, многими авторами подчеркивается широкая вариабельность показателей содержания половых гормонов, как у больных, так и у здоровых женщин – с одной стороны, с другой стороны, доказанная на сегодняшний день многоклональность происхождения миомы матки, позволяет относиться к данной патологии, как к локальному процессу миометрия.

Таблица 23 – ***Сывороточное содержание эстрадиола (пмоль/л) и прогестерона (нмоль/л) в группах обследованных (M±m)***

Группа	Показатель	n	M	m	SD	95% Cl
1 М	Эстрадиол	20	274,40	96,13	428,92	73,19-475,61
	Прогестерон	20	3,58	0,50	2,28	2,51-4,64
2 КМ	Эстрадиол	20	200,0	27,77	124,23	142,16-258,44
	Прогестерон	14	3,94	0,98	3,68	1,81-6,07
3 М+А	Эстрадиол	17	252,17	31,22	128,76	185,97-318,38
	Прогестерон	11	3,82	0,79	2,63	2,05-5,59
4 А	Эстрадиол	13	240,23	60,44	217,94	108,52-371,94
	Прогестерон	14	3,63	0,55	2,08	2,43-4,84
5 КМ+А	Эстрадиол	13	222,61	24,81	89,48	168,54-227,69
	Прогестерон	13	2,76	0,42	1,52	1,84-3,68
6 ЛМС	Эстрадиол	10	208,60	43,58	137,84	109,60-306,80
	Прогестерон	10	2,66	1,94	87,92	1,27-4,04
7 Здоровые	Эстрадиол	21	201,90	25,85	118,49	147,97-255,84
	Прогестерон	21	2,47	0,39	0,78	1,658-3,28

Таким образом, определение сывороточного гормонального профиля не может отражать истинной картины локального гормонального фона, тем более, что на сегодняшний день, доказана возможность непосредственного синтеза, захвата и метаболизма половых гормонов миоматозной тканью.

5.2 Профиль экспрессии генов стероидных рецепторов в тканях матки (патологических узловых образованиях и окружающем миометрии)

Эффект половых гормонов реализуется посредством эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Известно, что существуют классический путь передачи сигнала рецептору – лиганд-зависимый (геномный) и альтернативный путь (негеномный), в основе которого лежит лиганд-независимая активация транскрипции ростовыми факторами, дофамином, цАМФ и другими биологическими субстанциями, обладающими строго специфической структурной организацией и индивидуальным программным обеспечением [48]. По сути, ростовые факторы, ферменты, цитокины и стероиды выступают в роли эффекторов и биокатализаторов патологических процессов. В основе же всех биохимических и биологических «технологий» лежат информационные процессы, а клеточный метаболизм контролируют гены, содержащие информацию о ферментах, белках и множестве других биологически активных субстанциях [48]. Принимая во внимание все выше перечисленное, мы склонились к исследованию генов стероидных рецепторов в органе-мишени при различных вариантах доброкачественных пролиферативных заболеваний матки и злокачественной гладкомышечной опухоли матки – лейомиосаркоме.

Нами установлено значимое повышение уровня экспрессии генов стероидных рецепторов в миоматозных узлах по сравнению с их уровнем в окружающем миометрии у больных изолированной миомой.

В то же время, у пациенток с аденомиозом как в изолированном, так и сочетанном варианте, несмотря на наличие признаков гиперплазии миометрия вокруг очагов аденомиоза, значимая экспрессия генов стероидных рецепторов в окружающем миометрии отсутствовала (рис. 7).

Значимо высокий уровень экспрессии гена *ERα* в окружающем миометрии, установлен у больных КМ, по сравнению с таковым у больных во всех группах сравнения. Показатели экспрессии гена *ERβ* в окружающем миометрии, определялись так же повышенными у больных в данной группе, при этом значимость

различий установлена лишь в сравнении с показателями больных простой миомой и аденомиозом (рис. 8).

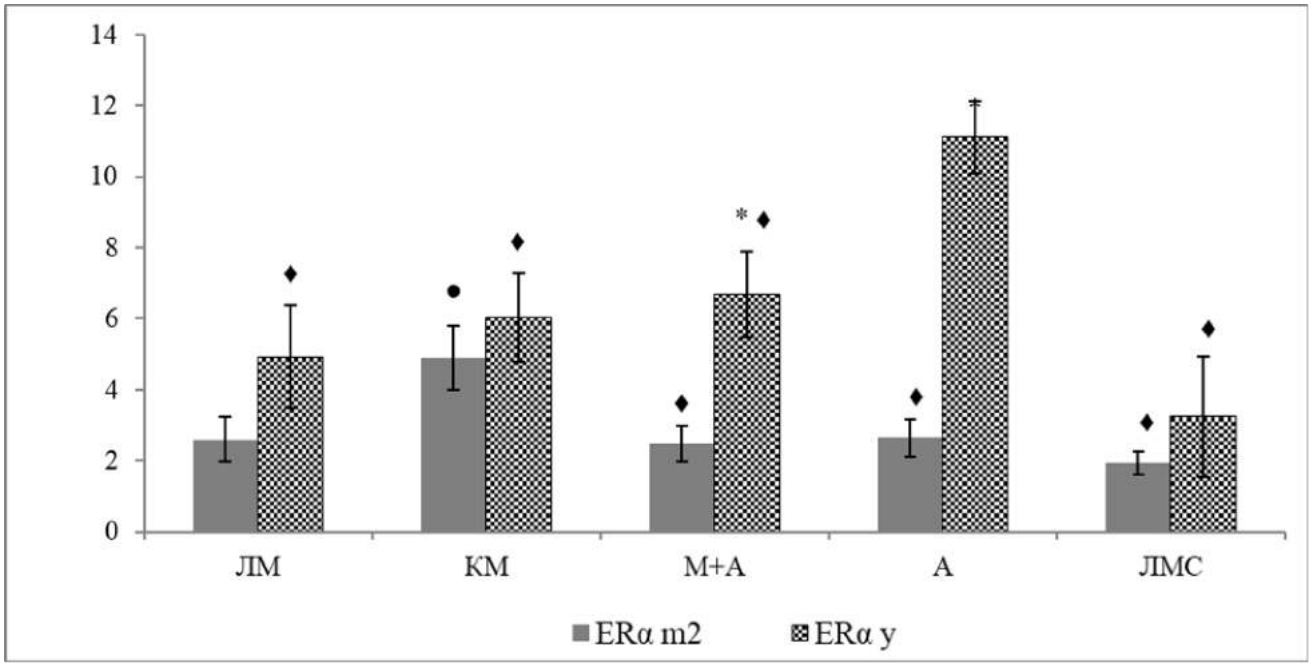

Рисунок 7 – Показатели экспрессии генов ERα в окружающем миометрии и узлах обследованных больных.

Примечание к рисункам 7-10:

**значимость различий в узлах (y) и миометрии (m);*

● *значимость различий показателей с простой миомой (ЛМ);*

o *значимость различий показателей с клеточной миомой (КМ);*

♦ *значимость различий показателей с аденомиозом (А);*

■ *значимость различий показателей с лейомиосаркомой (ЛМС);*

Необходимо подчеркнуть, что в миометрии, окружающем узлы аденомиоза у больных с изолированным вариантом аденомиоза, определялся уровень экспрессии гена *ERβ* наименьшим, при этом значимость различий, помимо указанных ранее, установлена в сравнении с таковым у больных ЛМС (рис. 8).

В свою очередь, в узлах аденомиоза показатели экспрессии гена *ERα* лидировали, значимо отличаясь в сравнении с таковыми у больных во всех группах исследованных. Больные ЛМС, напротив, выделялись наименьшим уровнем экспрессии гена *ERα* в узлах, но, помимо указанных выше различий, показатели определялись значимо ниже в сравнении с таковыми у больных сочетанной патологией.

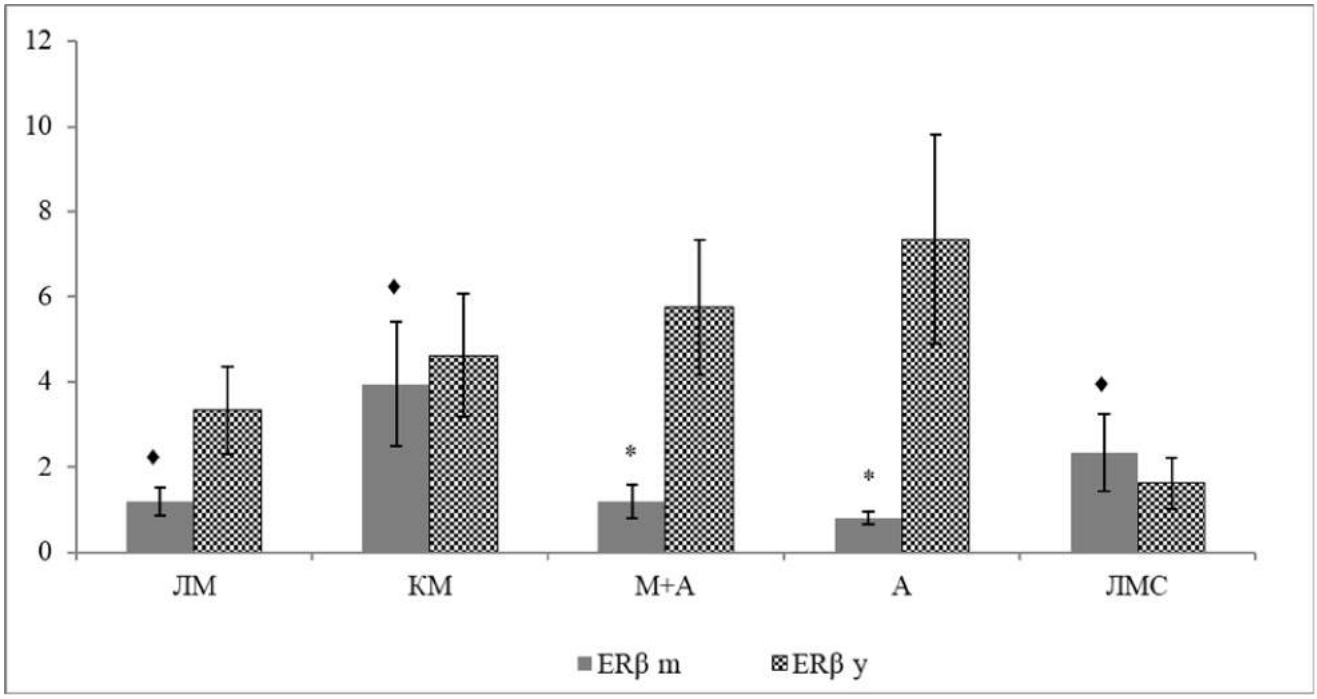

Рисунок 8 – Показатели экспрессии генов ERβ в окружающем миометрии и узлах обследованных больных.

Уровень экспрессии генов *ERβ* в узлах лейомисаркомы так же установлен наименьшим в группах обследованных больных, при этом значимость различий установлена в сравнении с показателями больных изолированным аденомиозом и с сочетанием миомы и аденомиоза (табл. 24).

Уровень экспрессии генов *PGR*, как и уровень *ER* в миометрии у больных КМ определялся высоким, но при этом значимо, в сравнении с таковым у больных с сочетанной патологией, аденомиозом и ЛМС, но сопоставим с показателями женщин с простой миомой. В свою очередь, показатели экспрессии генов *PGR* у больных простой миомой определялись значимо выше в сравнении с таковыми в группе больных с сочетанной патологией и ЛМС (рис. 9).

Больные КМ, опять же, выделялись и высоким уровнем экспрессии генов *PGR* в узлах, но значимость различий была установлена только в сравнении с показателями больных ЛМС, где показатели были значимо низки в сравнении с таковыми во всех группах сравнения (табл. 25).

Таблица 24 – ***Показатели экспрессии генов эстрогеновых рецепторов (ERα и ERв) в окружающем миометрии (m) и узлах (y) в группах обследованных больных***

Группа	Показатель	n	M (г/л)	m (г/л)	SD	95% Cl	Значимость
1 М	*ERα m*	15	2,59	0,63	2,44	1,23-3,94	p_2=0,04
	ERα y	15	4,93	1,46	5,66	1,79-8,07	
	ERβ m	15	1,21	0,33	1,31	0,48-1,94	p_2=0,04
	ERβ y	15	3,34	1,02	3,95	1,15-5,53	
2 КМ	*ERα m*	11	4,89	0,9	3,0	2,86-6,92	
	ERα y	11	6,03	1,24	4,12	3,26-8,81	p_4=0,004
	ERβ m	11	3,95	1,47	4,89	0,66-7,2	
	ERβ y	11	4,63	1,43	4,77	1,4-7,8	
3 М+А	*ERα m*	10	2,48	0,51	1,61	1,32-3,64	p_2=0,03; P_{my}=0,005
	ERα y	10	6,68	1,22	3,85	3,92-9,43	p_4=0,01; p_5=0,04
	ERβ m	10	1,2	0,39	1,24	0,32-2,09	P_{my}=0,01
	ERβ y	10	5,77	1,58	5,07	2,18-9,35	p_5=0,02
4 А	*ERα m*	12	2,65	0,52	1,81	1,5-3,81	p_2=0,03; P_{my}<0,0001
	ERα y	12	11,12	1,02	3,63	8,87-13,36	p_1=0,002
	ERβ m	12	0,81	0,15	0,54	0,47-1,16	p_2=0,03; P_{my}=0,01
	ERβ y	12	7,35	2,46	8,53	1,93-12,77	p_5=0,04
5 ЛМС	*ERα m*	10	1,93	0,2	0,64	1,47-2,38	p_2=0,006
	ERα y	10	3,24	1,04	3,31	0,87-5,61	p_4<0,0001
	ERβ m	10	2,34	0,58	1,84	1,02-3,65	p_4=0,01
	ERβ y	10	1,63	0,37	1,17	0,78-2,47	

Примечание к таблицам 24 - 26:

p_1 – степень значимости различий с группой М;

p_2 – степень значимости различий с группой КМ;

p_3 – степень значимости различий с группой М +А;

p_4 – степень значимости различий с группой А;

p_5 – степень значимости различий с группой ЛМС;

P_{my} – степень значимости различий в миометрии и узле.

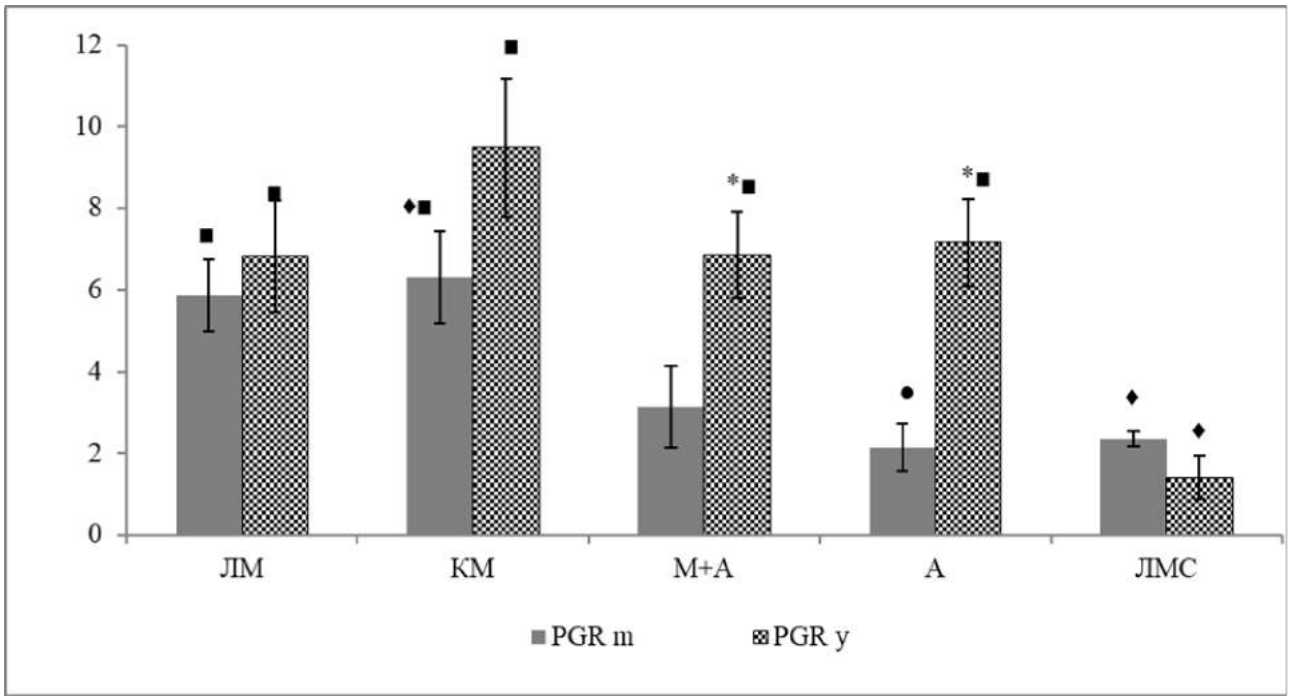

Рисунок 9 – Показатели экспрессии генов PGR в окружающем миометрии и узлах в группах обследованных больных.

Таблица 25 – ***Показатели экспрессии генов прогестероновых рецепторов (PGR) в окружающем миометрии (m) и узлах (y) в группах обследованных больных***

Группа	Показатель	n	M (г/л)	m (г/л)	SD	95% Cl	Значимость
1 М	*PGR m*	15	5,87	0,87	3,37	4,01-7,74	p_4=0,002
	PGR y	15	6,83	1,36	5,27	3,91-9,76	p_5=0,004
2 КМ	*PGR m*	11	6,3	1,13	3,75	3,8-8,8	p_3=0,03
	PGR y	11	9,48	1,69	5,63	5,69-13,26	p_5=0,0003
3 М+А	*PGR m*	10	3,14	0,77	2,44	1,39-4,86	p_1=0,03; P_{my}=0,02
	PGR y	10	6,87	1,06	3,37	4,46-9,29	p_5=0,0001
4 А	*PGR m*	12	2,15	0,59	2,05	0,84-3,45	p_2=0,003; $_{my}$=0,0004
	PGR y	12	7,16	1,06	3,68	4,82-9,5	p_5=0,0001
5 ЛМС	*PGR m*	10	2,36	0,14	0,47	2,02-2,69	p_1=0,003; p_2=0,003
	PGR y	10	1,41	0,34	1,08	0,63-2,18	

Подводя итог, необходимо отметить, что профиль экспрессии генов стероидных рецепторов у больных изолированной миомой характеризовался преобладанием экспрессии генов прогестероновых рецепторов над эстрогеновыми как в

миоматозных узлах, так и в миометрии. При изолированном аденомиозе, напротив, установлено преобладание экспрессии генов эстрогеновых рецепторов над прогестероновыми как в миометрии, так и узловых образованиях. В свою очередь, при сочетании миомы матки и аденомиоза гены эстрогеновых и прогестероновых рецепторов экспрессировались в равной степени. Профиль злокачественной гладкомышечной опухоли миометрия лейомисаркомы характеризовался крайне низкой экспрессией генов стероидных рецепторов.

5.3. Экспрессия генов опухолевого супрессора PTEN в тканях матки (патологических узловых образованиях и окружающем миометрии)

Опухолевый супрессор, PTEN принимает участие в регуляции апоптоза и роста клеток через активность липидной фосфатазы, которая регулируется PIP3, активируя Akt/ PKB. Уровень экспрессии белка PTEN в железистом эпителии эндометрия при атипичной и простой гиперплазии ниже по сравнению с нормальным эндометрием [316]. В этой связи, считаем целесообразным проведение сравнительного анализа экспрессии гена PTEN при доброкачественных пролиферативных заболеваниях матки и лейомиосаркоме для определения его роли в механизмах патогенеза миомы и аденомиоза, а также выявления потенциального риска опухолевой трансформации, что может оказать реальную помощь в выборе тактики ведения больных.

Нами установлена высокая экспрессия гена опухолевого супрессора PTEN в окружающем миометрии у больных с изолированной миомой матки, при этом показатели экспрессии гена PTEN при простой и клеточной миоме были сопоставимым между собой и значимо высокими в сравнении с таковыми в остальных группах сравнения (табл. 26).

Аналогичная тенденция сохранялась и в узловых образованиях, нами установлена значимо высокая экспрессия гена PTEN у больных изолированной миомой матки в сравнении с сопоставимыми между собой показателями у больных изолированным аденомиозом, сочетанной патологией и лейомиосаркомой.

Таблица 26 – ***Показатели экспрессии гена опухолевого супрессора PTEN в окружающем миометрии (m) и узлах (y) в группах обследованных больных***

Группа	Показатель	n	M (г/л)	m (г/л)	SD	95% Cl	Значимость
1 М	*PTEN m*	15	2,17	0,36	1,41	1,39-2,96	p_3=0,0009
	PTEN y	15	2,45	0,6	2,34	1,15-3,75	p_3=0,01
2 КМ	*PTEN m*	11	2,7	0,52	1,72	1,54-3,8	p_5=0,0005
	PTEN y	11	3,44	0,58	1,95	2,13-4,75	
3 М+А	*PTEN m*	10	0,45	0,1	0,33	0,2-0,69	p_2=0,0007
	PTEN y	10	0,53	0,12	0,39	0,24-0,81	p_2=0,0002
4 А	*PTEN m*	12	0,47	0,11	0,38	0,22-0,71	p_2=0,0003; p_1=0,0004
	PTEN y	12	0,85	0,15	0,53	0,5-1,19	p_1=0,02; p_2=0,0002
5 ЛМС	*PTEN m*	10	0,92	0,17	0,56	0,51-1,32	p_1=0,01; p_3=0,02
	PTEN y	10	0,81	0,18	0,57	0,39-1,22	p_1=0,04; p_2=0,0005

Примечание:

p_1 – степень значимости различий с группой М;

p_2 – степень значимости различий с группой КМ;

p_3 – степень значимости различий с группой М +А;

p_4 – степень значимости различий с группой А;

p_5 – степень значимости различий с группой ЛМС;

P_{my} – степень значимости различий в миометрии и узле.

Обращал на себя внимание наименьший, при этом сопоставимый между собой, уровень экспрессии гена опухолевого супрессора в узловых образованиях изолированного аденомиоза и сочетанной патологией. Необходимо подчеркнуть, что и экспрессия гена PTEN в окружающем миометрии при сочетанной патологии была значимо ниже, нежели у больных ЛМС (рис. 10).

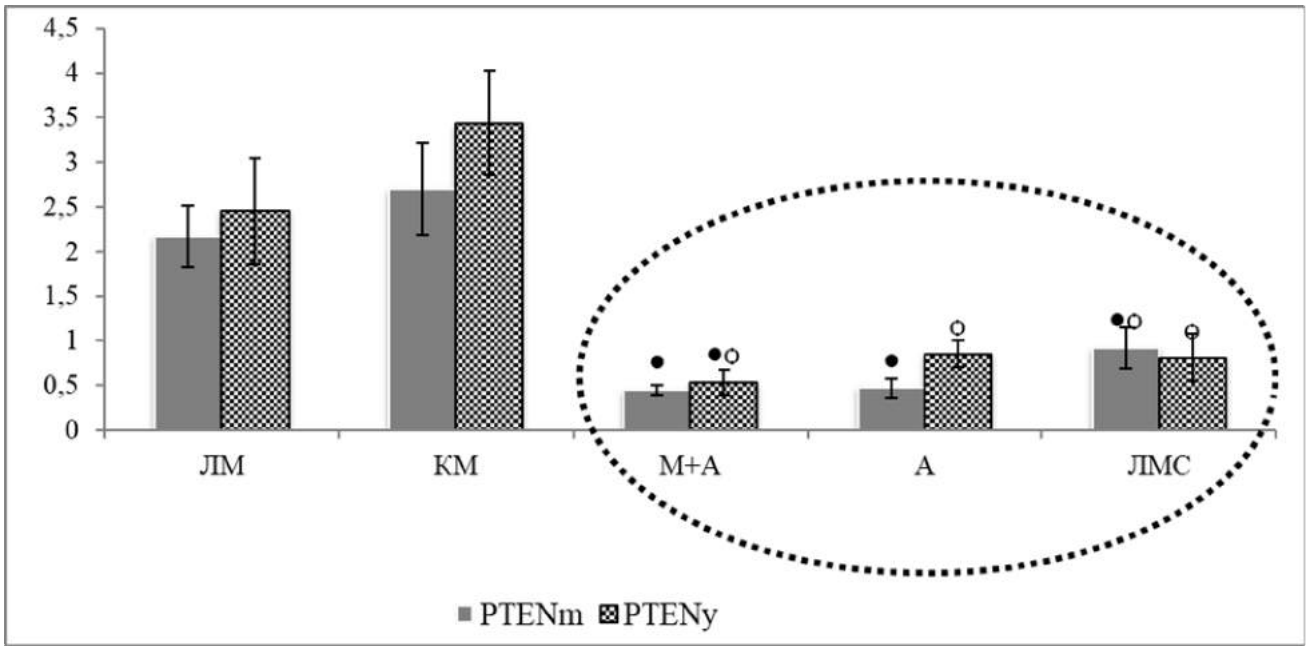

Рисунок 10 – Показатели экспрессии гена PTEN в окружающем миометрии и узлах.

Таким образом, проведение сравнительного анализа установило низкую экспрессию гена опухолевого супрессора PTEN в тканях изолированного аденомиоза и сочетанной патологии, наряду с аналогично пониженным уровнем экспрессии данного показателя у больных ЛМС, что может свидетельствовать о наличии риска злокачественной трансформации аденомиоза как визолированном, так и сочетанном варианте. Напротив, у больных изолированной миомой высокая экспрессия гена PTEN свидетельствует об отсутствии такого риска.

ГЛАВА 6.

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ – РЕГУЛЯТОРОВ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

Результаты многочисленных исследований, посвященных изучению пролиферативных процессов матки, свидетельствуют о том, что лейомиома и аденомиоз являются многофакторными заболеваниям. Остается неизвестным, на каком этапе и какие механизмы могут стабилизировать процесс, либо потенцировать развитие заболеваний. Фундаментальные биологические механизмы, определяющие клеточный гомеостаз – апоптоз и пролиферация, считаются важными инструментами управления пролиферативными процессами. С целью оценки пролиферативной активности в клинической практике на сегодняшний день широко используют показатели экспрессии ядерного белка Ki-67, а для оценки активности апоптоза – экспрессию антиапоптотического онкобелка Bcl-2.

Литературные данные, касающиеся особенностей пролиферации и апоптоза при различных гистологических типах лейомиомы матки как в сочетании с аденомиозом, так и изолированных вариантах значительно разнятся. Кроме того, отсутствует сравнительная оценка экспрессии белков – регуляторов клеточного цикла при различных доброкачественных пролиферативных и злокачественных заболеваниях матки. Мы посчитали необходимым проведение сравнительного анализа особенностей процессов пролиферации и апоптоза при миоме матки, аденомиозе, в сочетанных, и изолированы вариантах заболеваний с различными морфологическими типами узлов, а также при лейомиосаркоме.

Простая лейомиома была представлена как одиночными, так и первично-множественными узлами серо-розового цвета, волокнисто-тяжистого вида, с четкими границами и диаметром от 1,5 до 12 сантиметров (рис. 11). Чаще в субсерозных и межмышечных узлах определялись очаги вторичных изменений в виде участков некроза, склероза и гиалиноза. При микроскопическом исследо-

вании простая лейомиома была представлена переплетающимися короткими пучками гладкомышечных клеток с выраженными прослойками зрелой соединительной ткани, содержащей большое количество коллагеновых волокон. От окружающего миометрия узел отделялся псевдокапсулой из прилежащих волокон миометрия. В состав псевдокапсулы входили: артерии, артериолы, капилляры, венулы, вены и прослойки разрыхленной соединительной ткани. Лейомиоциты имели вытянутую веретенообразную форму и более крупные размеры (гипертрофия), в сравнении с окружающим миометрием (рис. 12). Ядра лейомиоцитов выглядели удлиненными с тупыми концами, фигуры митоза и клеточная атипия отсутствовали. Строма определялась выраженной и была представлена компонентами экстрацеллюлярного матрикса с небольшим количеством коллагеновых волокон бледно розового цвета при окрашивании по Ван Гизону, фиброцитами и фибробластами, небольшим количеством сосудов синусоидного типа с утолщенными и частично склерозированными стенками. В узлах отмечались вторичные изменения в виде отека без воспалительной инфильтрации, очагов некроза и гиалиноза.

Исследование экспрессии антител к белку с антиапоптотической активностью Bcl-2 установило наиболее интенсивную экспрессию преимущественно в ядрах стромальных клеток, фибробластах (рис. 13, 14), также накопление антител к онкобелку встречалось в единичных клетках эндотелия сосудов синусоидного типа и окружающих эти сосуды клетках (перицитах). В простых узлах лейомиомы показатель экспрессии Bcl-2 составлял до 80% (табл. 28). Кроме того, накопление отмечалось в различных участках цитоплазмы клеток, а также в немногочисленных фибробластических элементах стромы опухоли. Антитела к Bcl-2 неравномерно выявлялись на мембране гладкомышечных клеток, в цитоплазме клеток стромы, эндотелия сосудов и стромальном компоненте фибробластов. При этом экспрессия Bcl-2 имела умеренные и высокие значения (табл. 27).

Рисунок 11 – Простая лейомиома тела матки.

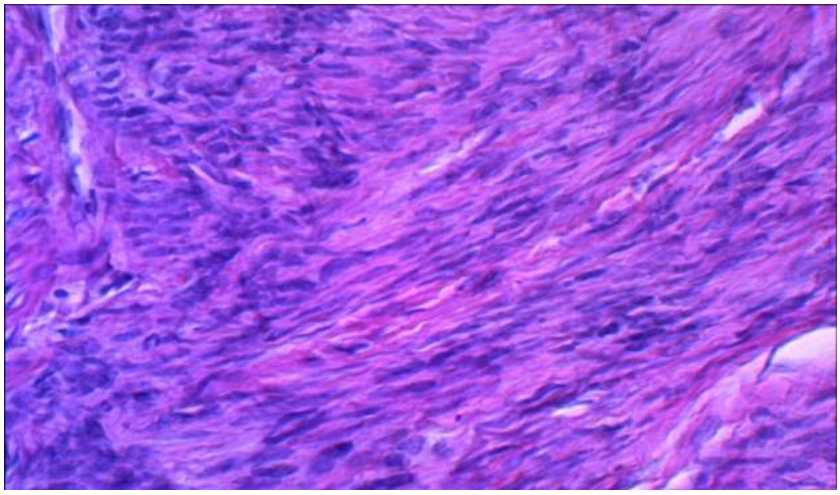

Рисунок 12 – Структурно ориентированное расположение гладкомышечных клеток в простой миоме матки. Окраска Гематоксилин Эозин . Ув. х 40/0.65.

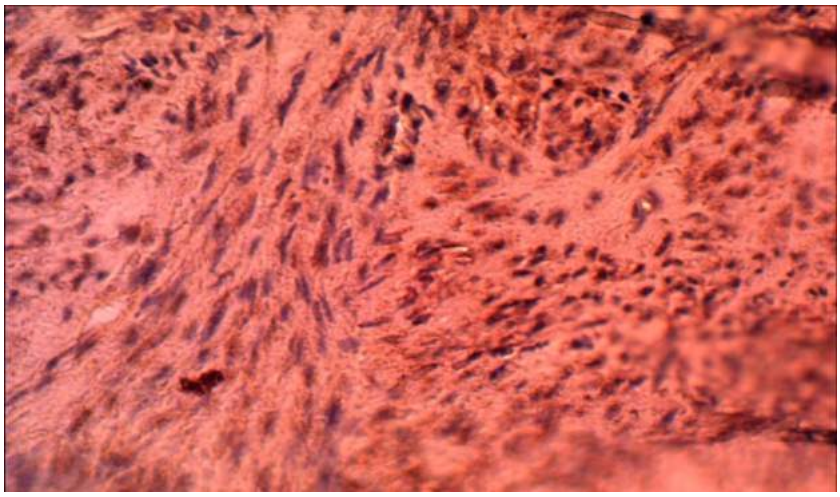

Рисунок 13 – Выраженная экспрессия антител к Bcl-2 в простой миоме матки. Ув. х 40/0.65.

Данные иммунногистохимического исследования экспрессии антител в простой лейомиоме показали, что в 80% случаев имело место преобладание подавления апоптоза над пролиферацией фибробластических элементов, уровень экспрессии факторов роста и неоангиогенеза с экспрессией CD-31 и CD-34 был также положительным: от умеренного, до выраженного (табл. 27). Наличие очагов пролиферации в околососудистой зоне может указывать на то, что источником ее являются прогенеторные клетки сосудистой стенки, что подтверждалось положительной экспрессией маркера эндотелия CD-34.

Таблица 27 – ***Экспрессия антител к Ki-67, антиапоптотическому онкобелку Bcl-2, ангиогенным белкам CD-31 CD-34, мышечной и эпителиальной ткани в группах обследованных больных***

Показатели	Группы сравнения					
Антитела	М	КМ	М+А	КМ+А	А	ЛМС
Bcl-2	++++	++	+++	++	+++	++
Ki–67	+	+++	++	+++	+	++++
CD – 31	+++	+++	++++	++++	+	++
CD – 34	+++	+++	+++	+++	++	++
Актин	++++	++++	+++	+++	–	+++
Десмин	++++	++++	+++	+++	–	++
Виментин	++++	++++	+++	+++	–	++
Цитокератин	–	–	+	+	+++	++

В узлах лейомиомы матки экспрессия антител к CD-34 обнаружена не только в эндотелии микрососудов, но и в отдельных клетках в толще сосудистой стенки и в прилежащей периваскулярной ткани. Кроме того, CD-34 определялись в клетках эндотелия сосудов миометрия и ткани эндометрия (рис. 15).

Уровень экспрессии антител к CD-34 в полуколичественном выражении был чаще всего умеренным (табл. 27).

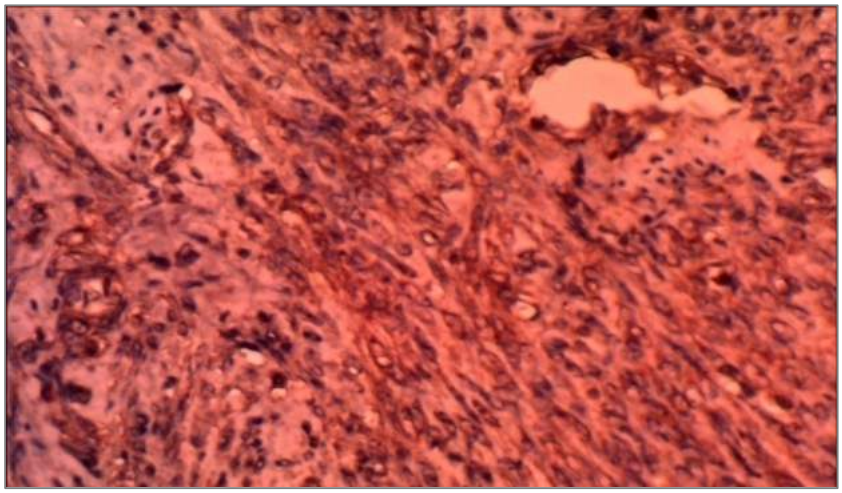

Рисунок 14 – Выраженная экспрессия антител к Bcl-2 в простой миоме матке (ув. х 40/0.65).

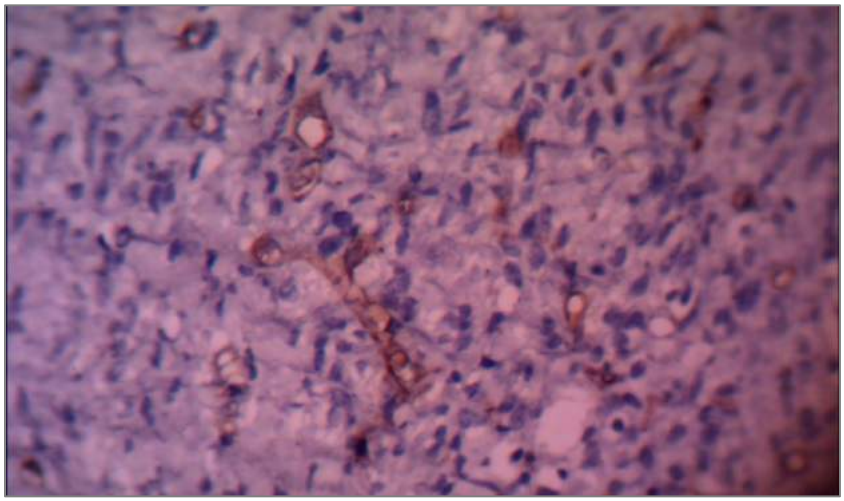

Рисунок 15 – Экспрессия антител к CD-34 в простой миоме матки (ув. х 40/0.65).

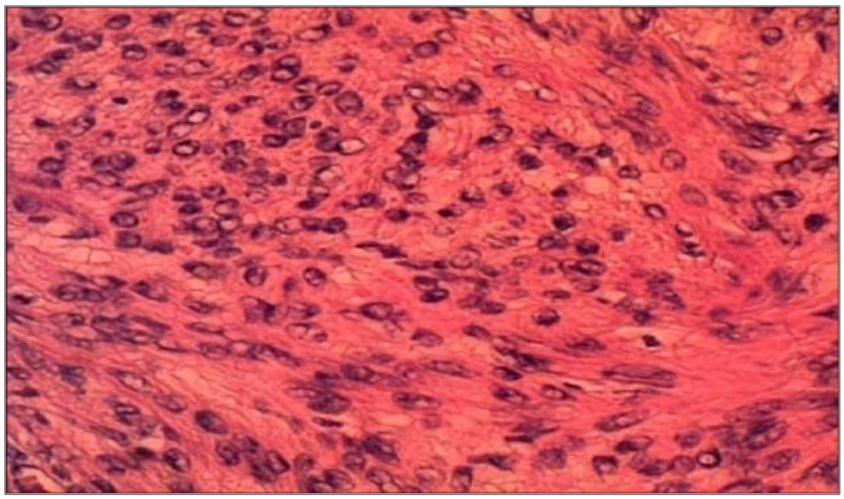

Рисунок 16 – Гладкомышечные клетки в клеточной миоме матки. Окраска Гематоксилин Эозин. Ув. х 40/0.65.

Таким образом, простая миома матки, характеризовалась разноплановыми стромально-паренхиматозными взаимоотношениями процессов пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза, при этом процесс подавления апоптоза был выражен.

Клеточная лейомиома макроскопически была представлена одиночными или множественными узлами от 2 до 8 сантиметров в диаметре серо-желтого или желто-оранжевого цвета, с блестящей гладкой поверхностью. Макроскопически узлы состояли из плотной беловатой волокнисто-узловатой ткани с четкими границами.

Микроскопически узлы состояли из плотно расположенных, неотчетливо контурирующихся, несколько увеличенных пучков, гипертрофированных лейомиоцитов округлой формы с крупными гиперхромными ядрами (рис. 16).

Ядра были одинаковые, при этом отсутствовала ядерная атипия и полиморфизм, митозы не выявлялись. Отличительной особенностью было плотное расположение клеточных элементов без признаков клеточного и ядерного полиморфизма и атипии (рис. 17).

В узлах клеточной лейомиомы наблюдалось незначительное количество коллагеновых волокон, при окраске по Ван Гизону они распределялись в виде тонких неравномерных пучков. Клеточные участки обнаруживались преимущественно вокруг сосудов в виде периваскулярных муфт – «зоны роста» (рис. 18).

От окружающего миометрия клеточные лейомиомы были отграничены хорошо выраженной псевдокапсулой. Вторичные изменения чаще всего локализовались в межмышечных узлах, были представлены некрозом, склерозом, гиалинозом и не многочисленными кальцификатами.

Редко наблюдалась кистозная дегенерация с формированием полостей, заполненных жидким содержимым, в таких случаях строма имела гомогенное строение. Строма клеточных лейомиом была представлена тонкими фиброзными септами с сосудами капиллярного, а так же синусоидного типа и выглядела более скудной, по сравнению со стромой простых узлов.

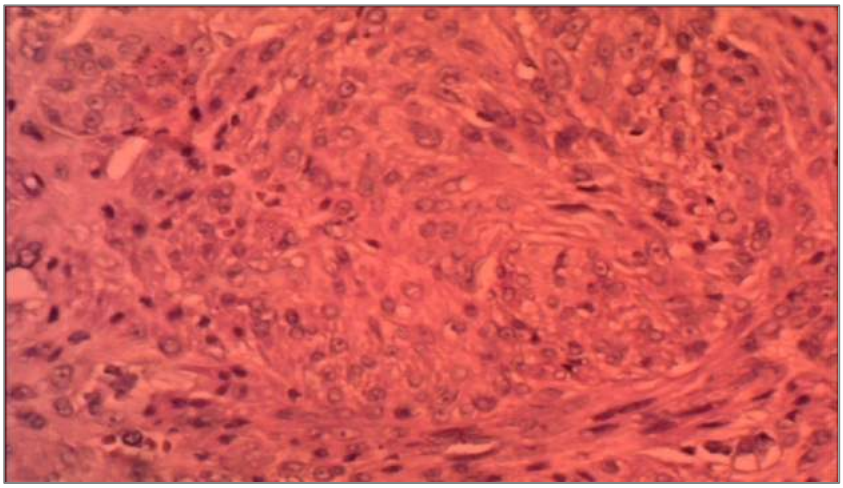

Рисунок 17 – Узлы пролиферации в миоме матки, окраска Гематоксилин Эозин (ув. х 100/1.25).

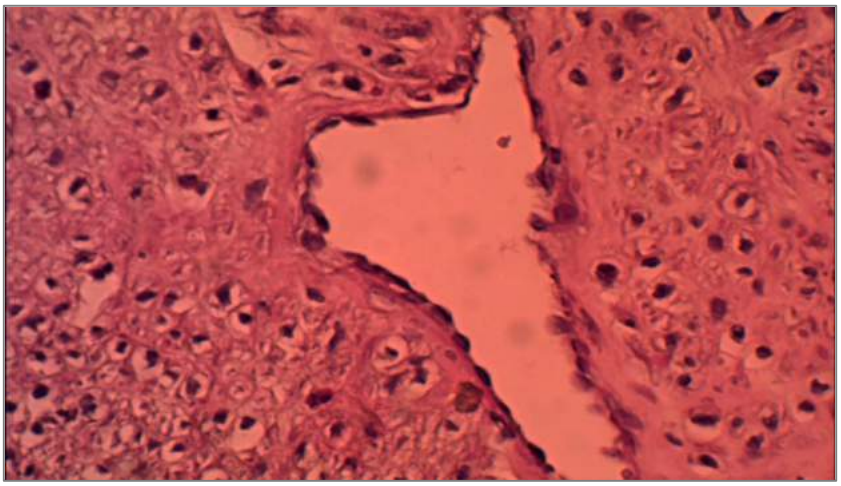

Рисунок 18 – Пролиферирующие гладкомышечные клетки в «зонах роста» в миоме матки, окраска Гематоксилин Эозин (ув. х 40/0.65).

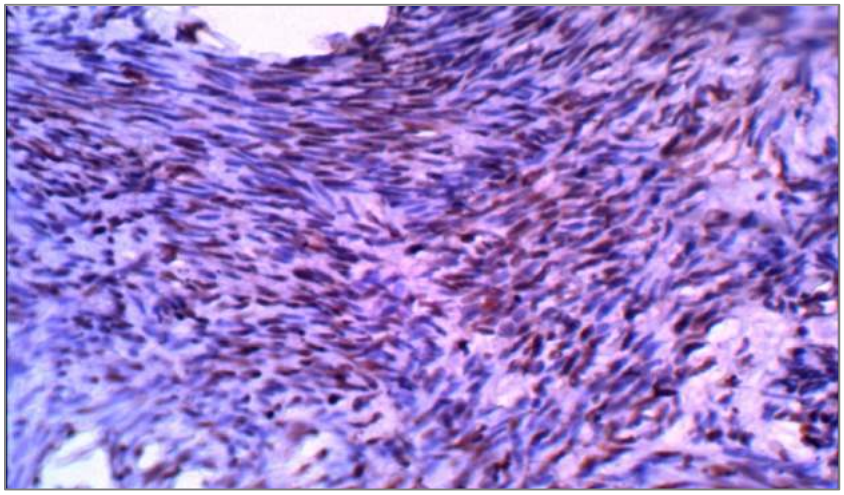

Рисунок 19 – Экспрессия антител к Ki-67 в клеточной миоме матки (ув. х 40/0.65).

Особенностью клеточной лейомиомы было образование множественных истинных капиллярно-сосудистых петель, в узлах преобладали прекапиллярные и посткапиллярные компоненты с анастомозами между ними. При микроскопическом исследовании узлы локализовались вокруг сосудов в периваскулярных зонах и часто полностью состояли из пролиферирующих миоцитов с синусоидальными сосудами.

В мышечной стенке сосудов определялись крупные «сочные» эндотелиоциты с гиперхромными ядрами округлой формы.

В группе клеточных лейомиом экспрессия антител к Ki-67 и Bcl-2 определялась разнородной, мы наблюдали: участки с резко положительной экспрессией антител к Ki-67; усиленным апоптозом (слабо положительная экспрессия антиапоптотических антител Bcl-2); с выраженной экспрессией ангиогенных антител к CD-31 и CD-34. Клеточные лейомиомы в 70% случаев характеризовались избыточной экспрессией Ki-67, что свидетельствует о чрезмерной пролиферативной активности данного морфотипа миомы матки (рис. 20).

Экспрессия антител Ki-67 значительно преобладала в узлах, по сравнению с участками прилежащего миометрия, причем в периферических зонах она определялась на 20–30% выше, нежели в центральных отделах узла (рис. 19).

В свою очередь, уровень экспрессии антиапоптотического онкобелка Bcl-2 при клеточной лейомиоме наблюдался значимо низким, либо совсем не определялся (рис. 21).

Обращало на себя внимание наличие участков с умеренной и выраженной экспрессией ангиогенных антител CD-31 и CD-34 в миоматозных узлах, что свидетельствовало об активности ангиогенеза в клеточных лейомиомах (рис. 22).

Простая лейомиома в сочетании с аденомиозом была представлена участками гетеротопий не более 0,3–0,5 сантиметров, расположенных в подслизистом слое миометрия рядом с простыми узлами, а так же в глубоких отделах мышцы матки. В некоторых случаях гетеротопии распространялись на всю толщу мышечной стенки матки, вплоть до серозного слоя (рис. 23, 24).

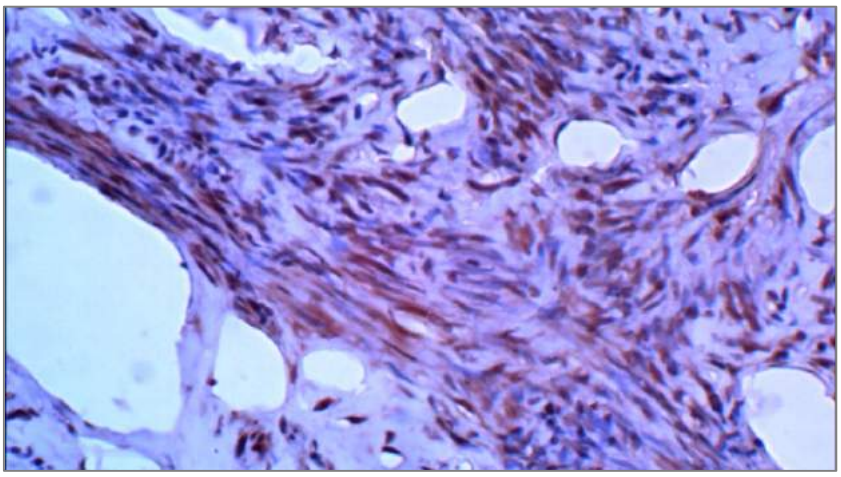

Рисунок 20 – Экспрессия антител к Ki-67 в клеточной миоме матки. Ув. х 40/0.65

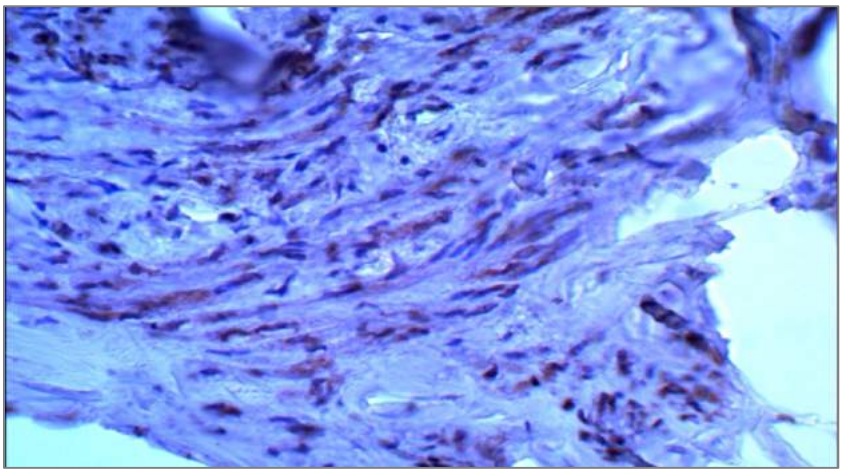

Рисунок 21 – Слабая экспрессия антител к Bcl-2 в клеточной миоме матки. Ув. х 40/0.65

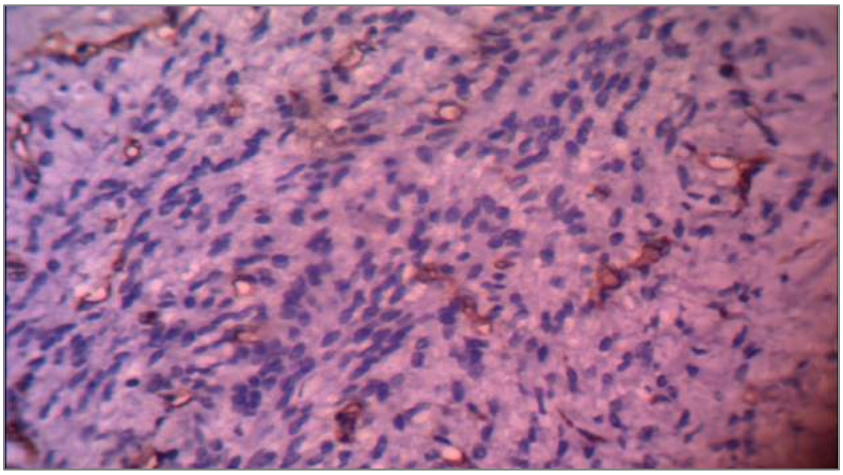

Рисунок 22 – Экспрессия антител к CD-34 в клеточной миоме матки. Ув. х 40/0.65

Макроскопически узлы лейомиомы были различной локализации и размера, в сочетании с неравномерным утолщением миометрия, с грубой «тяжистостью» миометрия и утолщениями до 1,5–2,0 сантиметров. В ряде случаев отмечались очаги темно бурого цвета, а также мелкие кисты, заполненные содержимым бледно желтого или темно коричневого цвета. Кроме того, мы наблюдали очаги темно бурого цвета непосредственно в узлах лейомиомы (аденомиома).

Аденомиоз в сочетании с простой миомой чаще носил характер диффузного распределения гетеротопий, реже наблюдался очаговый характер. Простая лейомиома в сочетании с аденомиозом микроскопически выглядела в виде мелких, диффузно распределенных цитогенных зон, напоминающих очаги-пролифераты, которые были пронизаны бесчисленными мелкими узелками, состоящими из гладкомышечных элементов (рис. 25).

Лейомиоматозные узлы имели четкие контуры, микроскопические размеры, рядом располагались эндометриальные очаги различной плотности. Узелки цитогенной стромы и гладкомышечных клеток имели периваскулярную ориентацию, располагаясь вокруг мелких кровеносных сосудов.

При проведении иммуногистохимического исследования мы наблюдали некоторую разнородность экспрессии антител пролиферативной, антиапоптотической и ангиогенной активности: случаи выраженного подавления апоптоза (положительная экспрессия антител к Bcl-2); усиленной экспрессии антител Ki-67 (увеличенная экспрессия антител к Ki-67); с положительной экспрессией ангиогенных антител к CD-31 и CD-34 (рис. 26, 27).

При сочетании простой лейомиомы и аденомиоза изучаемые белки клеточного цикла Bcl-2 и Ki-67 экспрессировались преимущественно в равной степени (табл. 27, 28). При этом в узлах уровень экспрессии Bcl-2 составлял 40–50%, в свою очередь, в зонах аденомиоза уровень экспрессии онкопротеина определялся в 4 раза ниже, составляя 10–15% и, обнаруживался преимущественно в стромальном компоненте очагов аденомиоза.

Уровни экспрессии антител к ангиогенным белкам CD-31 и CD-34 определялись умеренными, либо выраженными (табл. 27, 28). При этом очаги положи-

тельной экспрессии располагались преимущественно в периваскулярных зонах. В узлах миомы матки и клетках стромы аденомиозных зон антитела также определялись в периваскулярной ткани, что подтверждает участие клеточных элементов сосудистой стенки в формировании узлов регенератов.

Клеточная лейомиома в сочетании с аденомиозом матки. Макроскопически процесс характеризовался наличием узлов клеточного типа различной локализации и размера в сочетании с очагами неравномерно утолщенного миометрия. Миометрий был представлен в виде грубой «тяжистости» с утолщением до 1,6-2,2 сантиметров. В ряде случаев отмечались очаги аденомиоза: определялись участки темно-бурого цвета различного размера, а также мелкие кисты, заполненные темно коричневым содержимым. При этом непосредственно в узлах лейомиомы аденомиоз отсутствовал и чаще носил характер диффузного распределения гетеротопий (рис. 28).

Клеточная лейомиома была представлена мелкими узлами серо-желтого цвета с гладкой поверхностью на разрезе, без четких границ, в сочетании с тяжистостью и утолщениями миометрия. Участки аденомиоза были представлены мелкими, диффузно распределенными цитогенными зонами в виде очагов пролифератов, которые отдаленно напоминали узелки гладкомышечных элементов.

В узлах клеточной лейомиомы определялась пролиферация гладкомышечных клеток, наряду с очагами пролиферации цитогенной стромы, которая располагалась вокруг мелких кровеносных сосудов, либо диффузно в миометрии.

В данной группе нами установлено повышение уровня экспрессии антител к Ki-67 до 30–40% в сочетании с незначительной экспрессией антител к антиапоптотическому белку Bcl-2 (10–15%). При этом в очагах аденомиоза экспрессия антител к Ki-67 отмечалась до 30–40%, а экспрессия антител к проонкогену Bcl-2 – 10% (табл. 28). Положительная экспрессия в зонах аденомиоза касалась как стромального компонента, так железистого эпителия (табл. 27).

Рисунок 23 – Очаговый аденомиоз в простой миоме матки.

Рисунок 24 – Очаговый аденомиоз в миоме матки.

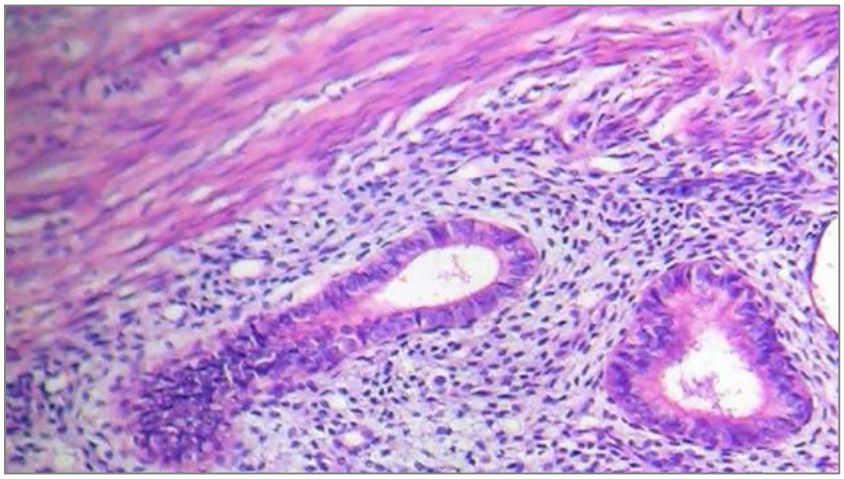

Рисунок 25 – Очаги эндометриоза в матке.
Окраска Гематоксилин Эозин (ув. х 40/0.65).

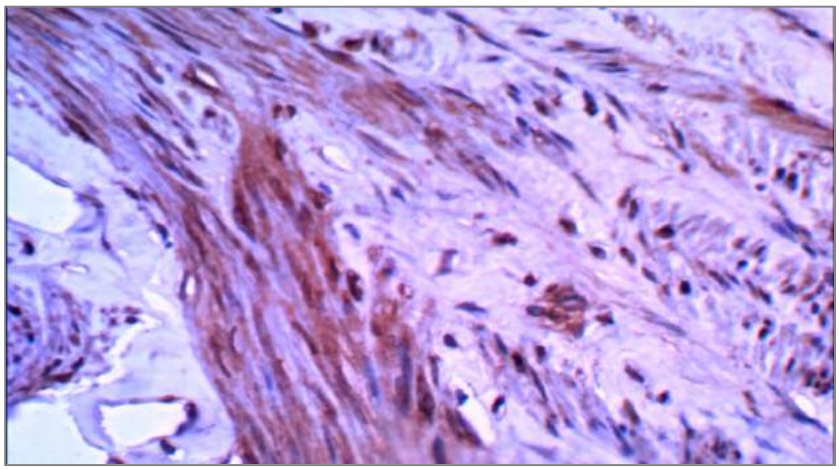

Рисунок 26 – Умеренная экспрессия антител к Bcl-2 в простой миоме матки в сочетании с аденомиозом (ув. х 40/0.65).

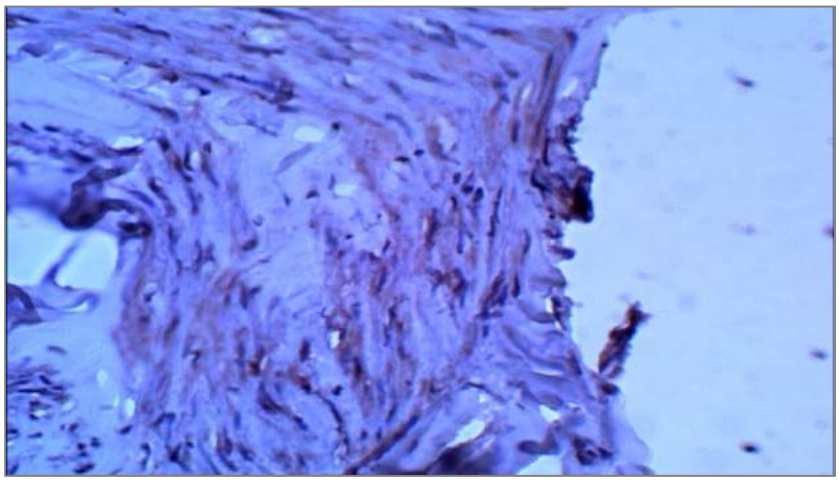

Рисунок 27 – Умеренная экспрессия антител к Ki-67 в простой миоме матки в сочетании с аденомиозом (ув. х 40/0.65).

Рисунок 28 – Эндометриоз в клеточной миоме матки.

Показатели экспрессии антител к ангиогенному белку CD-31 и CD-34 определялись в периваскулярных зонах, а также узлах миомы матки и на отдельных участках аденомиоза, при этом имели умеренный или выраженный уровень (табл. 27).

Таблица 28 – ***Экспрессия антител к Ki–67, антиапоптотическомуо онкобелку Bcl-2, ангиогенным белкам CD – 31 CD – 34, мышечной и эпителиальной ткани в группах обследованных больных (%).***

Показатели	Группы обследованных больных					
Антитела	ЛМ	КМ	М+А	КМ+А	А	ЛМС
Bcl-2	80%	30%	40–50% /10–15%	10–15%	57%	30–40%
Ki–67	20%	70%	60–50%	30–40%	18%	30–40%
CD – 31	80%	82%	85%	87%	65%	5–10%
CD – 34	80%	86%	86%	85%	69%	5–10%
Актин	100%	100%	92%	87%	–	65%
Десмин	100%	100%	85%	87%	–	65%
Виментин	100%	100%	85%	90%	–	67%
Цитокератин	0%	0%	8%	13%	70%	15–20%

Изолированный аденомиоз. Аденомиоз макроскопически характеризовался наличием неравномерного утолщения миометрия от 1,0 до 2,8 сантиметров, который был представлен серыми участками мышечной пучковой ткани, среди них встречались мелкие полости, заполненные прозрачным серозным содержимым. Наряду с этим, встречались участки мышечной ткани с утолщением миометрия до 2,8 сантиметров с «неоформленной грубой тяжистостью». В некоторых участках имелись очаги, содержащие четко сформированные полости до 0,1–0,2 сантиметров с темно-бурым содержимым. Аденомиоз имел характер либо диффузного распределения гетеротопий, либо имелись участки узлового вида, напоминающие миоматозные узлы. При микроскопическом исследовании участки аденомиоза были представлены мелкими, диффузно распределенными очагами, состоящими из цитогенных (клеточных) зон – очагов пролифератов, отдаленно напоминающих узел-

ки гладкомышечных «незрелых» элементов. Достоверным признаком при эндометриозе являлось наличие всех структурных элементов самого аденомиоза: цитогенной стромы, мелких или частично деформированных желез, скоплений гемосидерофагов, свежих кровоизлияний (гемолизированные эритроциты), гетеротопированной слизистой с лимфоцитарными инфильтратами. При ИГХ исследовании в данной группе использовались антитела, относящиеся к группе специфических эпителиальных цитокератинов, которые характерны для слизистой матки (рис. 29).

Изучение экспрессии антител к белку антиапоптотической активности Bcl-2, выявило повышенные показатели, что свидетельствовало о подавлении апоптоза в очагах изолированного аденомиоза. В свою очередь, экспрессия антител к Ki-67 была слабо выраженная. Показатель экспрессии антител, относящихся к ангиогенному фактору CD-31 и CD-34 был положителен, при этом экспрессия определялась от умеренной, до выраженной (табл. 27).

Лейомиосаркома. Макроскопически лейомиосаркома была представлена узлами с нечеткими границами, мягкой консистенции, серовато-белого цвета с кровоизлияниями и с участками отека и распада, местами инфильтрирующим ростом в миометрий (рис. 30).

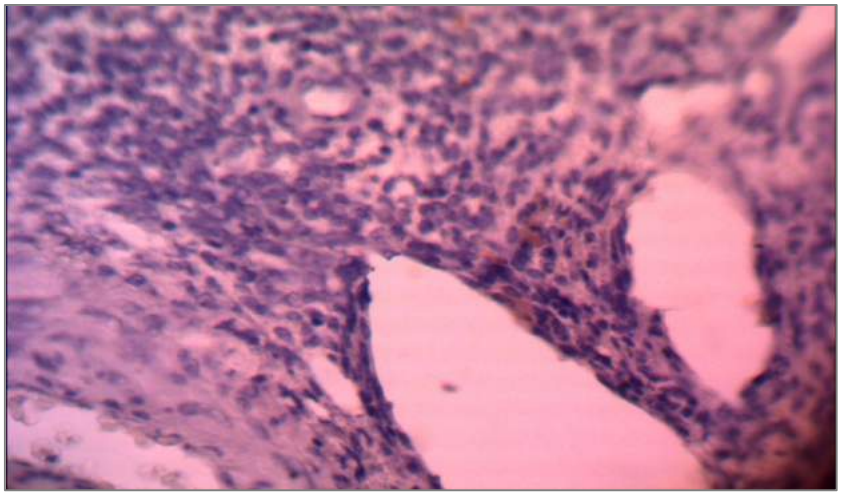

Рисунок 29 – Зона эндометриоза в миометрии матки. Экспрессия цитокератина (ув. х 40/0.65).

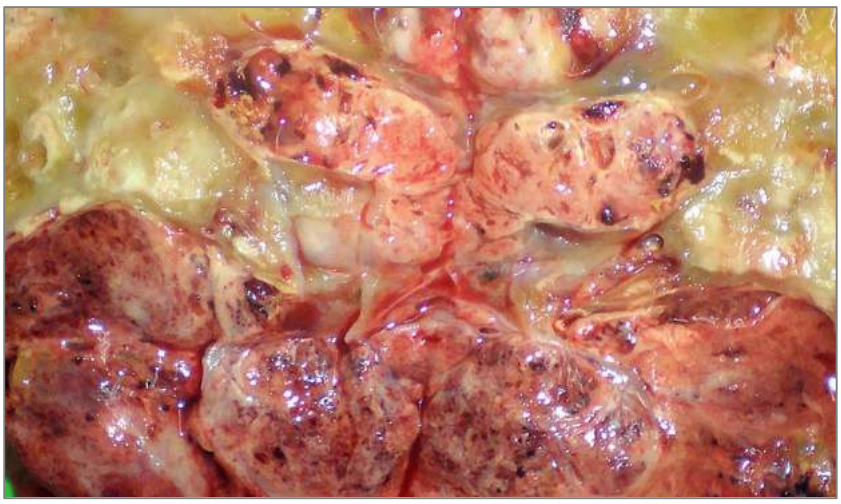

Рисунок 30 – Лейомиосаркома матки.

Микроскопическое строение всех вариантов леоймиосарком имеет сходное гистологическое строение. Опухоль состоит из пучков веретенообразных увеличенных клеток с крупными, местами уродливыми ядрами и многочисленными митозами. В некоторых участках опухоли встречаются элементы миксоидной ткани примитивного строения. Саркоматозная ткань опухоли представлена нечеткими пучковыми структурами с многочисленными фигурами митозов. Опухоль имела клеточное строение, между анаплазированными волокнами встречались тонкие прослойки фиброзной ткани, также вторичные дистрофические изменения в виде отека и кровоизлияний.

При лейомиосаркоме уровни экспрессии антител к Bcl-2 и Ki-67 определялись равнозначными – 30–40%. В свою очередь, экспрессия антител к ангиогенным белкам CD-31 и CD-34 была низкой – 5–10%. Уровень экспрессии специфических тканевых онкобелков (десмина, актина, виментина) в различных зонах опухолевой ткани имела неравномерное распределение от 30–40% до 60–70% (табл. 28, рис. 31, 32, 33).

При исследовании микроциркуляторного русла опухолевой ткани, по данным ИГХ анализа, ЛМС характеризовалась интенсивным прокрашиванием клеток эндотелия сосудов и наличием множества истинных капиллярных – сосудистых петель во всех слоях опухолевых узлов.

Кроме того, в большинстве случаев отмечалась незавершенность строения некоторых петель и большое количество растущих новообразованных капилляров в свободных от некротических изменений зонах. Полученные данные при ИГХ исследовании четко могли свидетельствовать о неоднозначном гистогенезе ЛМС. Многофакторный гистогенетический механизм показал, что экспрессия всех маркеров является показателями неблагоприятного прогноза в отношении поведения опухоли.

Избыточная продукция соединительнотканного внеклеточного матрикса в виде коллагена общего типа при ЛМС была характерна для 2,5% от общего количества исследованного материала. Практически в 89% случаев ЛМС характеризовалась небольшим содержанием коллагена в опухоли.

Следует отметить, что в ткани лейомиосаркомы установлена экспрессия специфического маркера эпителиальной ткани цитокератина 15-20%. При проведении ИГХ, кроме установленного порядка межгруппового распределения иммуногистохимических меток, в рамках группы наблюдалась некоторая разнородность: с повышением антиапоптотической активности (положительная экспрессия антител Bcl-2); с повышенной экспрессией антител к Ki-67 (положительная экспрессия антител Ki-67); с экспрессией ангиогенных антител к CD-31 и CD 34.

Установленные нами, неоднородные внутригрупповые распределения по преобладанию процессов аппоптоза, пролиферации или ангиогенного фактора, во всех группах больных, с одной стороны – перспективны в плане дальнейшего пристального изучения и сопоставления с клиническими данными. С другой стороны – внутригрупповая разнородность подчеркивает многофакториальность природы пролиферативных процессов в матке и их неоднозначность.

На наш взгляд, такая разнородность может определять темп роста пролиферата, риск рецидива, особенности клинического сюжета и скорость наступления финала заболевания. Но, малое число исследованных женщин в группах, не позволяет нам сделать выводы, но внутригрупповая разнородность перспективна в плане построения модели прогноза течения пролиферативных процессов в матке.

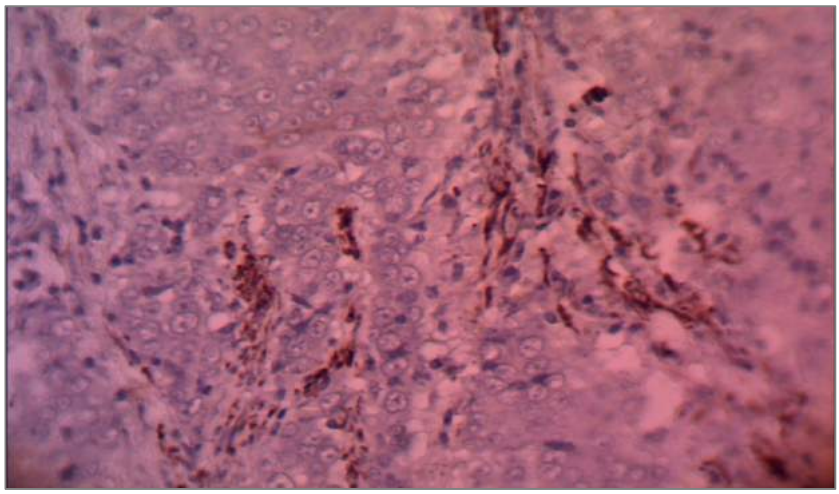

Рисунок 31 – Экспрессия специфических антител к десмину в лейомиосаркоме матки (ув. х 100/1.25).

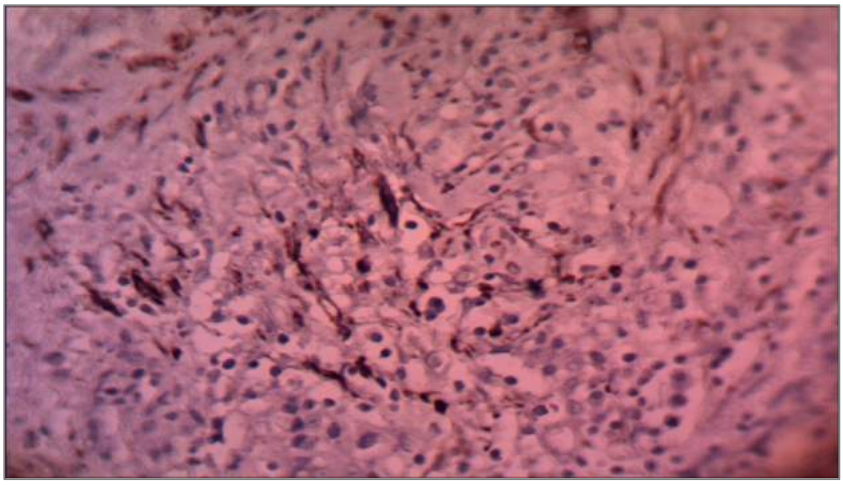

Рисунок 32 – Экспрессия тканеспецифичных антител к десмину в лейомиосаркоме матки. Ув. х 40/0.65.

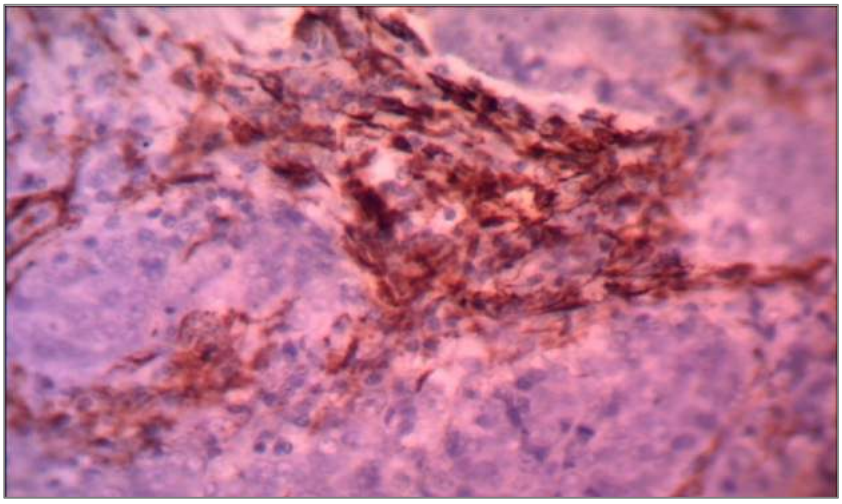

Рисунок 33 – Экспрессия специфичных антител к актину в лейомиосаркоме матки. Ув. х 40/0.65.

Таблица 29 – ***Молекулярно-биологические показатели антиапоптотической активности (Bcl-2) и пролиферативной активности (Ki-67) в группах обследованных больных (мкр)***

Группа	Показатели	n	M (мкр)	m (мкр)	SD	95% Cl	Значимость
1 М	Bcl-2 длина ядра	32	8,21	0,55	4,14	7,07-9,34	$p_4 = 0,0005$
	Bcl-2 ширина ядра	32	4,05	0,25	1,45	3,52-4,57	$p_4 = 0,002$
	Bcl-2 S ядра	32	22,59	2,77	15,71	16,92-28,25	$p_4 = 0,018$
	Ki-67 длина ядра	32	6,49	0,49	2,78	5,49-7,49	
	Ki-67 ширина ядра	32	3,46	0,26	1,48	2,93-4,00	$p_5 = 0,005$
	Ki-67 S ядра	32	16,42	2,41	13,67	11,49-21,35	
2 КМ	Bcl-2 длина ядра	26	7,43	0,37	1,91	6,65-8,20	$p_4 < 0,0001$
	Bcl-2 ширина ядра	26	3,57	0,16	0,85	3,22-3,91	$p_4 < 0,0001$
	Bcl-2 S ядра	26	16,95	1,40	1,70	14,06-19,84	$p_4 = 0,0002$
	Ki-67 длина ядра	26	7,41	0,37	1,91	6,64-8,19	
	Ki-67 ширина ядра	26	3,57	0,16	0,85	3,22-3,91	$p_5 = 0,001$
	Ki-67 S ядра	26	16,92	1,40	7,15	14,06-19,84	$p_5 < 0,0001$
3 М+А	Bcl-2 длина ядра	33	7,51	0,39	2,24	6,72-8,31	$p_4 < 0,0001$
	Bcl-2ширина ядра	33	3,81	0,19	1,12	3,41-4,21	$p_4 = 0,0001$
	Bcl-2 S ядра	26	17,20	1,55	7,95	13,99-20,41	$p_4 = 0,0003$
	Ki-67 длина ядра	23	6,26	0,44	2,13	5,33-7,18	$p_5 = 0,02$
	Ki-67 ширина ядра	23	3,43	0,23	1,12	2,95-3,92	$p_5 = 0,002$
	Ki-67 S ядра	23	15,78	2,34	11,23	10,92-20,64	$p_5 = 0,0008$
4 А	Bcl-2 длина ядра	12	14,15	2,11	7,31	9,05-8,80	
	Bcl-2 ширина ядра	12	5,71	0,54	1,90	4,50-6,92	
	Bcl-2 S ядра	12	37,42	6,64	23,01	22,79-52,04	$p_5 = 0,014$
	Ki-67 длина ядра	12	6,91	0,96	3,31	4,81-9,02	
	Ki-67 ширина ядра	12	3,41	0,90	3,13	1,42-5,40	
	Ki-67S ядра	12	12,85	2,76	8,74	6,60-19,10	$p_5 = 0,0018$
5 ЛМС	Bcl-2 длина ядра	10	6,74	0,61	1,95	5,34-8,13	$p_4 = 0,005$
	Bcl-2ширина ядра	10	4,41	0,40	1,28	3,49-5,33	$p_2 = 0,02$
	Bcl-2 S ядра	10	17,41	1,50	4,76	14,00-20,81	
	Ki-67 длина ядра	10	8,20	0,72	2,29	6,56-9,84	
	Ki-67 ширина ядра	10	5,12	0,57	1,82	3,87-6,42	
	Ki-67 S ядра	10	33,57	4,98	15,76	22,47-45,02	$p_1 = 0,001$

Примечание: p_1 – степень значимости различий с группой М;
p_2 – степень значимости различий с группой КМ;
p_3 – степень значимости различий с группой М +А;
p_4 – степень значимости различий с группой А;
p_5 – степень значимости различий с группой ЛМС.

Учитывая высокую погрешность полуколичественного метода, при оценке экспрессии антител, для установления более объективной картины, нами использован компьютерный анализ с применением автоматизированной морфометрической счетной программы. Результаты иммуногистохимического анализа молекулярно-биологических показателей апоптоза и пролиферации представлены в таблице 29.

В результате этого было установлено, что у больных с простой миомой и изолированным аденомиозом апоптоз преобладал над пролиферацией. У пациенток с сочетанной патологией и клеточной миомой показатели процессов пролиферации и апоптоза были равнозначны. Необходимо подчеркнуть, что именно в группах больных с клеточной миомой и сочетанной патологией чаще отмечались рецидивы заболевания и отсутствие чувствительности к противорецидивному лечению.

Уровень экспрессии антител к белку антиапоптотической активности Bcl-2 определялся значимо высоким в узловых образованиях изолированного аденомиоза, в сравнении с сопоставимыми между собой значениями в остальных группах обследованных больных.

Показатели экспрессии антител к маркеру пролиферативной клеточной активности белку Ki-67 установлены значимо высокими в тканях леймиосаркомы, в сравнении с сопоставимыми значениями в других группах больных.

Таким образом, результаты нашего исследования установили в очагах изолированного аденомиоза значимо высокий в группах сравнения уровень экспрессии антител к антиапоптотическому белку Bcl-2. Это свидетельствует о том, что процесс прогрессирования изолированного аденомиоза происходит, по большей части, за счет подавления апоптоза. В свою очередь, очаги лейомисаркомы характеризовались значимо высокой пролиферативной клеточной активностью в отсутствии подавления апоптоза.

Таким образом, прогрессирование злокачественной трансформации миометрия происходит за счет усиления процессов пролиферации.

ГЛАВА 7.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА В МАТКЕ

Этиология и патогенез лейомиомы матки и аденомиоза остаются не уточненными до настоящего времени, как и не известны причины прогрессирования заболеваний [67, 122, 124, 194, 234]. В современных условиях пассивное наблюдение миомы матки не допустимо, лечение необходимо начинать сразу после выявления заболевания [92, 124]. Женщинам репродуктивного возраста при наличии показаний к хирургическому лечению и наличии технических возможностей выполняется миомэктомия с обязательным назначением противорецидивной терапии в последующем. В качестве альтернативного метода, при отсутствии репродуктивных планов и желании женщины сохранить менструальную функцию, используются регрессионные методы лечения (ЭМА, ФУЗ-аблация). В случаях отсутствия показаний к операции и ближайших репродуктивных планов назначается стабилизирующая терапия различными группами препаратов, в зависимости от клинической ситуации, сопутствующей гинекологической патологии и многих других причин. При планировании беременности – выполняется удаление узлов, влияющих на фертильность. Определяющими моментами выбора медикаментозной терапии являются морфологический тип миомы (простая или клеточная) и наличие сопутствующей патологии (аденомиоза, ГПЭ). В связи с этим, определение наличия аденомиоза, либо риска его присоединения в динамике, как и определение морфотипа узла, является чрезвычайно актуальной задачей.

С целью прогнозирования риска аденомиоза нами построена математическая модель, где аденомиоз в сочетании с миомой обозначен «1», случаи «изолированной» миомы – «0». Всего выборка включала 284 женщины с диагностированной миомой, из них в 34,9% (99/284) случаев миома сочеталась с аденомиозом и в 65,1% (185/284) – миома была «изолированной». Входные переменные

были представлены как качественными, так и количественными признаками. Для всех количественных признаков был осуществлен поиск выбросов с помощью границ Тьюки, после чего выбросы заменялись медианными значениями. Пропущенные значения также были заменены медианой признака. На последнем этапе нами проведено z-score нормирование, нормирующие параметры приведены в таблице 30.

Таблица 30 – ***Параметры для z-score нормирования количественных переменных***

Параметр	Среднее	Стандартное отклонение
Возраст	44,40	7,8
МГ	2,08	0,425
АБГ	0,014	0,011
АТ	2,51	0,48
ЛФ	1,51	0,633
IgG-МГ	1,66	0,675
VEGF	288,71	186,193
ИЛ-8	19,898	21,275
ИЛ-6	3,113	1,689
TNF-α	2,922	1,410

Помимо оценки непосредственного влияния количественных переменных на результат необходимо было оценить влияние отдельных диапазонов их значений [106]. С этой целью, для тех количественных переменных, которые статистически взаимосвязаны с выходной величиной, был рассчитан индекс веса категорий переменных WOE, на основе которого весь диапазон значений показателей был разделен на отдельные категории (табл. 31).

Все качественные переменные были преобразованы в бинарные dummi-переменные, где для каждой категории исходного показателя создавалась своя переменная, в которой 1 указывала на наличие у пациента данного признака, 0 – отсутствие. Всего в итоге было получено 53 входные переменные.

Таблица 31 – ***Индекс веса категорий переменных WOE***

Переменная	Статистическая значимость		Категории	WOE
	U	P		
Возраст	5,17	<0,001	«<=33»	-111
			[34-42]	-0,732
			43+	0,561
МГ	0,668	0,504	–	–
АБГ	0,287	0,774	–	–
АТ	0,238	0,812	–	–
ЛФ	3,166	0,002	«<=1,17»	-1,89
			1,18+	0,3563
IgG-МГ	1,493	0,136	–	–
VEGF	1,74	0,081	–	–
ИЛ-8	0,426	0,670	–	–
ИЛ-6	3,868	0,001	«<=2,8»	-1,38
			2,8+	0,22
FNO-α	3,34	0,001	«<=1,9»	-1,43
			1,9+	0,18

Для построения прогнозирующей модели вся выборка была разделена на обучающую и тестовую, в целях исключения переобучения модели. На обучающей выборке определялись параметры и коэффициенты модели, а на тестовой осуществлялась проверка качества. Как правило, соотношение обучающей и тестовой выборки составляло 8:2, разделение на выборки проводилось методом рандомизации. Таким образом, в обучающую выборку было включено 229 наблюдений, а в тестовую 55. Распределение прогнозируемой переменной в обучающей и тестовой выборках приведено в таблице 32.

Распределение прогнозируемой переменной в обучающей и тестовой выборках статистически значимо не отличается χ^2=0,003, p=0,957.

Таблица 32 – ***Распределение прогнозируемой переменной в обучающей и тестовой выборках***

Выборка	Прогнозируемая переменная				Всего
	1 – есть миома и аденомиоз		0 – есть только миома		
	абс.	%	абс.	%	
Обучающая	19	34,5	36	65,5	55
Тестовая	80	34,9	149	65,1	229

На следующем этапе выполнялся отбор переменных для включения в модель. Число переменных зависело от объема выборки и соотношения случаев «есть аденомиоз» и «нет аденомиоза» и определялось по формуле 1 [141]

$$k = \frac{N * p}{10},$$

где k – максимальное число входных переменных, включенных в модель;
N – объем выборки;
p – минимальное из значений, характеризующих долю случаев «с аденомиозом» и «без аденомиоза».

В нашем случае объем выборки составлял 284 случая, доля «случаев с аденомиозом» – 34,9%, доля «случаев без аденомиоза» – 65,1%. Исходя из формулы, максимальное число входных переменных, включенных в модель, равнялось 10.

На следующем этапе нами выбраны значимые переменные, которые были включены в модель. Самым простым способом отбора переменных в модель, являлась оценка влияния каждого показателя с помощью статистических критериев. К недостаткам данного подхода относится то, что он выявляет большое число «ложных» взаимосвязей, объясняемых опосредованным влиянием другой переменной (конфаундинг-факторов).

В настоящий момент, наиболее точным методом, позволяющим выполнять отбор влияющих переменных, является построение «леса деревьев» (Random Forest) [227]. Данный метод используется для построения прогнозирующей модели (типа «черный ящик») и может использоваться непосредственно для получения прогноза, но он не объясняет, за счёт чего такой прогноз получен [264]. В

контексте решаемой задачи это недопустимо, так как необходимо знать, какие именно факторы риска могут привести к негативному результату, чтобы по возможности нивелировать их влияние. Поэтому в данном случае указанный метод применялся для выбора переменных, а не для построения прогнозирующей модели.

С помощью «леса решений» для каждой входной переменной производится оценка статистической значимости индекса Джини – показателя степени влияния переменной на результат. Этот подход позволяет выявить как прямое влияние факторов, так и разнонаправленное влияние для разных категорий связанного фактора, при этом «ложные», опосредованные связи будут статистически не значимыми. Но, здесь надо учесть, что метод не отображает, влияет ли фактор напрямую или разнонаправлено, поскольку для моделей «черного ящика» это не важно. Но, при построении моделей «белого ящика», в том числе логистической регрессии, прямое влияние и разнонаправленное описываются по-разному. Чтобы определить тип влияния фактора, помимо индекса Джини, определяемого с помощью «леса решений», была проведена оценка влияния показателей на прогнозируемую величину с помощью статистических критериев. Если влияние фактора определяется как статистически не значимое и статистическими критериями и индексом Джини, то считается, что фактор не влияет на прогнозируемую величину, такие показатели исключаются из модели. Если влияние фактора статистически значимо только при расчете с помощью критериев и не значимо при расчете индекса Джини, то такие факторы также исключаются из анализа, так как они не оказывают влияние на прогнозируемый показатель, взаимосвязь опосредована действием другого фактора. Если влияние фактора определяется как статистически значимое индексом Джини и как не значимое статистическими критериями, то наблюдается разнонаправленное влияние фактора, он включается в модель только во взаимосвязке со связанным фактором. Если влияние фактора определяется как статистически значимое и статистическими критериями и индексом Джини, то считается, что фактор непосредственно влияет на прогнозируемую величину и включается в модель в «чистом» виде.

В таблице 33 приведены оценки статистической значимости влияния отдельных факторов на результат, полученные с помощью статистических критериев и с помощью индекса Джини, рассчитанные на обучающем множестве. Для количественных показателей проводилась проверка влияния как переменной в целом, так и отдельных категорий.

Таблица 33 – ***Оценки статистической значимости влияния отдельных факторов риска на вероятность развития аденомиоза***

Показатель	Статистические критерии		Лес решений	
	χ^2	p	G	p
Возраст	-5,17	0,000	7,28	0,287
Возраст 34-42 года	13,92	0,000	1,30	0,356
Возраст 43 года и старше	***28,86***	***0,000***	***3,39***	***0,010***
Сопутствующая гиперплазия эндометрия	***21,00***	***0,000***	***3,29***	***0,010***
Сопутствующий полип эндометрия	3,59	0,058	1,47	0,406
НГЭ	–	0,068*	0,99	0,149
Эндометрит	0,97	0,324	0,42	0,950
Хронический сальпингит	3,31	0,069	0,96	0,782
Наличие особенностей узла (дистрофия/ишемия/некроз/фиброз)	0,01	0,908	0,98	1,000
Лечение гормонами	0,93	0,333	0,59	1,000
Множественные узлы	13,82	0,000	1,64	0,059
Интрамурально-субсерозное расположение узлов	1,38	0,239	0,89	1,000
Атипичное расположение узлов	9,18	0,002	1,70	0,069
Центрипетальный рост узлов	0,039	0,844	0,59	1,000
Субмукозный рост узлов	–	0,389*	0,20	1,000
Размер опухоли большой или гигантский	0,95	0,329	1,01	1,000
Функциональные кисты яичников	10,05	0,002	1,55	0,089
Опухоли яичников	1,08	0,299	0,85	0,713
Хронические воспалительные процессы шейки матки	***23,74***	***0,000***	***3,75***	***0,010***
Предраковые процессы шейки матки	2,50	0,114	0,87	0,307
Полименорея	0,01	0,926	0,43	1,000
Менорргия	4,80	0,028	1,33	0,307
Длительность заболевания	-0,69	0,486	4,37	1,000
Длительность заболевания более 3-х лет	1,00	0,316	1,09	1,000
Показание к операции: быстрый рост опухоли	4,02	0,045	1,12	0,950
Показание к операции: большие размеры опухоли с постепенным ростом	1,202	0,214	0,87	1,000
Гиперполименорея	***18,49***	***0,000***	***2,24***	***0,010***

Учащенное мочеиспускание	0,47	0,489	0,62	1,000
Наличие родов	***26,07***	***0,000***	***3,66***	***0,010***
Наличие абортов	10,98	0,001	1,46	0,188
Потери беременности	0,46	0,497	0,56	1,000
Хронический аднексит в анамнезе	9,82	0,002	1,81	0,099
Патология эндометрия в анамнезе	***41,33***	***0,000***	***9,09***	***0,010***
Бесплодие в анамнезе	12,60	0,000	1,02	0,119
Наличие оперативных вмешательств	0,01	0,971	0,47	1,000
Выскабливания п/м в анамнезе	17,84	0,000	1,80	0,100
Наличие операции на матке и придатках	0,01	0,978	0,63	1,000
Заболевания желудочно-кишечного тракта	2,34	0,125	1,03	1,000
Заболевания сердечнососудистой системы	9,61	0,002	1,30	0,525
Варикозная болезнь нижних конечностей	***22,45***	***0,000***	***4,79***	***0,010***
Аппендэктомия в анамнезе	***16,54***	***0,000***	***2,50***	***0,010***
Операции на МЖ	1,91	0,167	0,29	1,000
Заболевания щитовидной железы	0,27	0,597	0,61	1,000
Ожирение	2,27	0,131	0,70	0,406
Заболевания молочных желез	2,06	0,151	0,53	1,000
МГ	-0,66	0,504	4,04	1,000
АБГ	-0,28	0,774	3,28	1,000
АТ	-0,23	0,812	3,83	0,871
ЛФ	-3,16	0,002	6,82	0,069
ЛФ более 1,18 мг/л	***21,12***	***0,000***	***2,98***	***0,010***
IG-МГ	-1,49	0,136	2,46	1,000
VEGF	-1,74	0,081	3,81	1,000
ИЛ-8	-0,37	0,710	3,01	0,970
ИЛ-6	-3,86	0,000	3,67	0,248
ИЛ-6 более 2,8 пг/мл	***12,61***	***0,000***	***1,51***	***0,020***
TNF-α	-3,34	0,001	2,77	0,564
TNF-α более 1,9 пг/мл	8,22	0,004	0,66	0,782

Примечание. * – в одной или более ячеек ожидаемая частота менее 5, применялся точный критерий Фишера.

Таким образом, нами установлено, что значимыми факторами риска развития аденомиоза являются: возраст 43 года и старше, сопутствующая гиперплазия эндометрия, хронические воспалительные процессы шейки матки, гиперполименорея, наличие родов, патология эндометрия в анамнезе, варикозная болезнь нижних конечностей, аппендэктомия в анамнезе, лактоферрин более 1,8 мг/л,

интерлейкин ИЛ-6 более 2,8 пг/мл. Число влияющих факторов (10 факторов) соответствует максимально допустимому числу анализируемых признаков для построения модели.

На основе выявленных факторов риска, оказывающих статистически значимое влияние на вероятность развития аденомиоза у женщин с миомой, строилась прогнозирующая модель. В качестве метода моделирования выбрана логистическая регрессия – метод принудительного включения. Выбор метода объясняется необходимостью оценки вклада каждого фактора в прогнозируемый эффект и дихотомической шкалой измерения выходной величины. Оценка параметров модели проводилась на обучающем множестве. Результаты моделирования представлены оценками коэффициентов (b), статистической значимостью входных переменных (p), оцененной с помощью теста Вальда (W), отношением шансов (RR) и его 95% доверительным интервалом, скорректированным относительным риском (RR) и его 95% доверительным интервалом. Скорректированный относительный риск рассчитывался на основе отношения шансов и базовой вероятности отрицательного исхода в неэкспонированной группе для каждого фактора и показал, во сколько раз наличие данного фактора увеличивало риск выявления аденомиоза у женщины с миомой с учетом влияния всех остальных факторов, включенных в модель [378]. Результаты моделирования представлены в таблице 34.

Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста Хосмера-Лемешова χ^2HL=4,86, df=8, p=0,772. Результаты теста свидетельствовали о том, что модель и реальные данные статистически значимо не различались. В качестве критерия, определяющего возможность классификации с помощью построенной модели, использовался критерий Колмогорова-Смирнова для двух выборок. Полученные значения (D=0,67, df=10, p=0,013) свидетельствуют о том, что кумулятивные распределения вероятностей для случаев «без аденомиоза» и «с наличием аденомиоза» различаются статистически значимо, то есть модель обладает классифицирующей способностью.

Таблица 34 – ***Параметры модели прогноза развития аденомиоза у женщин с миомой***

Факторы	**B**	W	p	OR	RR
Сопутствующая простая гиперплазия эндометрия	1,47	8,49	0,004	4,35 [1,62–11,71]	2,23 [1,38–2,91]
Хронические воспалительные процессы шейки матки	0,68	4,01	0,045	1,98 [1,05–4,64]	1,62 [1,04–2,55]
Менометроррагия	1,62	4,54	0,033	5,06 [1,13–37,45]	2,24 [1,09–3,05]
Наличие родов	2,19	9,96	0,002	8,96 [2,3–34,96]	5,53 [2,08–9,58]
Патология эндометрия в анамнезе	2,47	23,50	0,000	11,79 [4,35–31,96]	3,38 [2,45–3,92]
Варикозная болезнь нижних конечностей	2,08	11,72	0,001	8,03 [2,44–26,46]	2,65 [1,72–3,17]
Аппендэктомия в анамнезе	1,37	4,30	0,038	3,92 [1,09–23,62]	2,05 [1,06–2,93]
ЛФ более 1,18 мг/мл	1,38	4,12	0,042	3,96 [1,05–14,96]	3,24 [1,04–7,31]
ИЛ-6 более 2,8 пг/мл	1,02	3,72	0,054	2,77 [1,06–10,62]	2,72 [1,06–9,61]
Возраст 43 года и старше	0,82	3,78	0,052	2,27 [1,05–5,78]	1,86 [1,04–3,18]
Константа	-9,18	26,35	0,001	–	–

Итоговое уравнение модели прогноза наличия аденомиоза у женщин с миомой выглядит следующим образом:

$$p = 1/(1+\exp\left(-\begin{pmatrix}-9{,}18+1{,}47*X_1+0{,}68*X_2+1{,}62*X_3+2{,}19*X_4+2{,}47*X_5+\\+2{,}08*X_6+1{,}37*X_7+1{,}38*X_8+1{,}02*X_9+0{,}82*X_{10}\end{pmatrix}\right)),$$

где p – вероятность наличия аденомиоза,

x_1 – сопутствующая гиперплазия эндометрия,

x_2 – хронические воспалительные процессы шейки матки,

x_3 – гиперполименорея,

x_4 – наличие родов,

x_5 – патология эндометрия в анамнезе,

x_6 – варикозная болезнь нижних конечностей,

x_7 – аппендэктомия в анамнезе,

x_8 – лактоферрин более 1,18 мг/л,

x_9 – интерлейкин ИЛ-6 более 2,8 пг/мл,

x_{10} – возраст 43 года и старше.

Качество модели оценивалось с помощью ROC-кривой, оценка проводилась на обучающем и тестовом множестве (рис. 34).

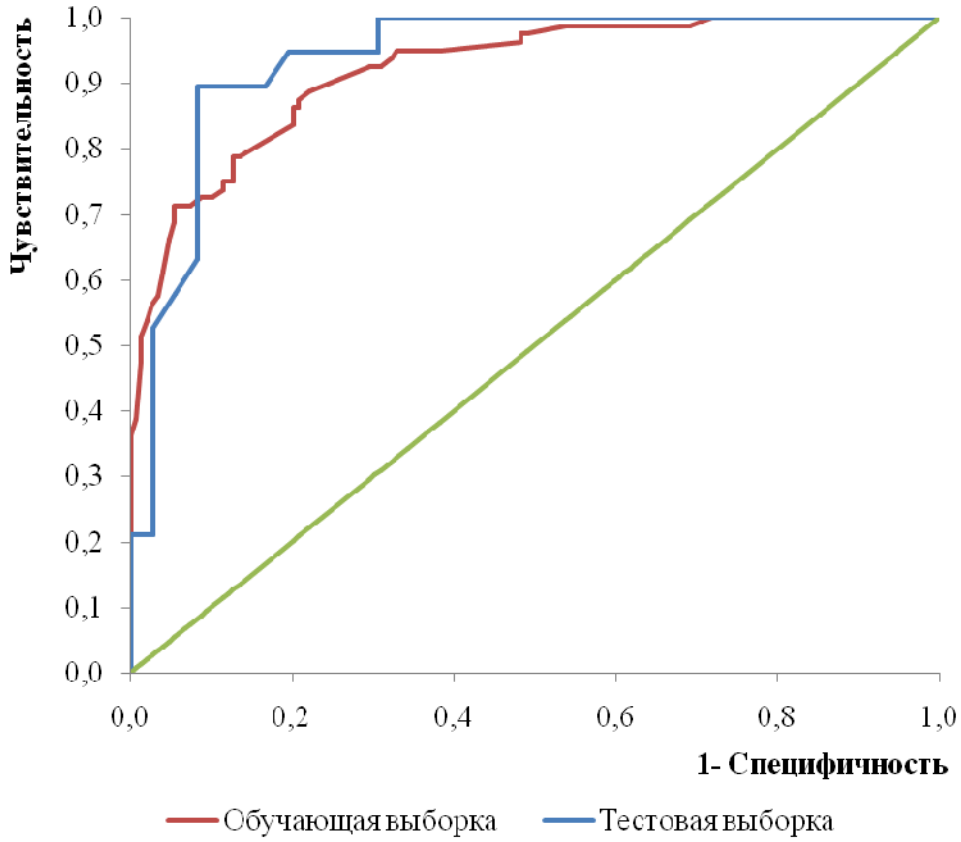

Рисунок 34 – ROC-кривые для обучающего и тестового множества.

Показатель AUC (площадь под ROC-кривыми) на обучающем множестве равен 0,92, на тестовом – 0,94. В таблице 35 приведена лингвистическая оценка качества модели в зависимости от величины AUC [381].

В соответствии с таблицей 35 качество построенной модели оценивается как отличное.

Для применения разработанной модели на практике на её основе была разработана скрининговая шкала. Скрининговые баллы для каждого фактора риска приведены в таблице 36.

Для каждой конкретной женщины определяли наличие приведенных в таблице факторов риска. За каждый обнаруженный фактор присваивали соответствующий ему балл и определяли сумму всех присвоенных баллов с учетом базового балла (базовый балл соответствует базовому риску и всегда равен 10

для всех женщин). Если эта сумма выше критического порога, то с высокой долей вероятности у пациентки миома будет сочетаться с аденомиозом.

Таблица 35 – ***Лингвистическая оценка качества модели в зависимости от величины AUC***

Интервал AUC	Качество модели
0,9–1,0	Отличное
0,8–0,9	Очень хорошее
0,7–0,8	Хорошее
0,6–0,7	Среднее
0,5–0,6	Неудовлетворительное

Таблица 36 – ***Скрининговые баллы для прогноза аденомиоза у женщин с миомой***

Факторы	B
Сопутствующая гиперплазия эндометрия	15
Хронические воспалительные процессы шейки матки	7
Гиперполименорея	16
Наличие родов	22
Патология эндометрия в анамнезе	25
Варикозная болезнь нижних конечностей	21
Аппендэктомия в анамнезе	14
ЛФ более1,18 мг/л	14
ИЛ-6 более 2,8 пг/мл	10
Возраст 43 года и старше	8
Базовый балл	10

Далее решалась задача определения этой пороговой суммы. Для этого для каждой возможной суммы баллов был рассчитан показатель J-Юдена, основанный на специфичности и чувствительности модели. Оптимальной пороговой

точкой является та сумма баллов, в которой J-статистика Юдена принимает максимальное значение – в нашем случае это точка 100, где J=0,68 (рис. 35).

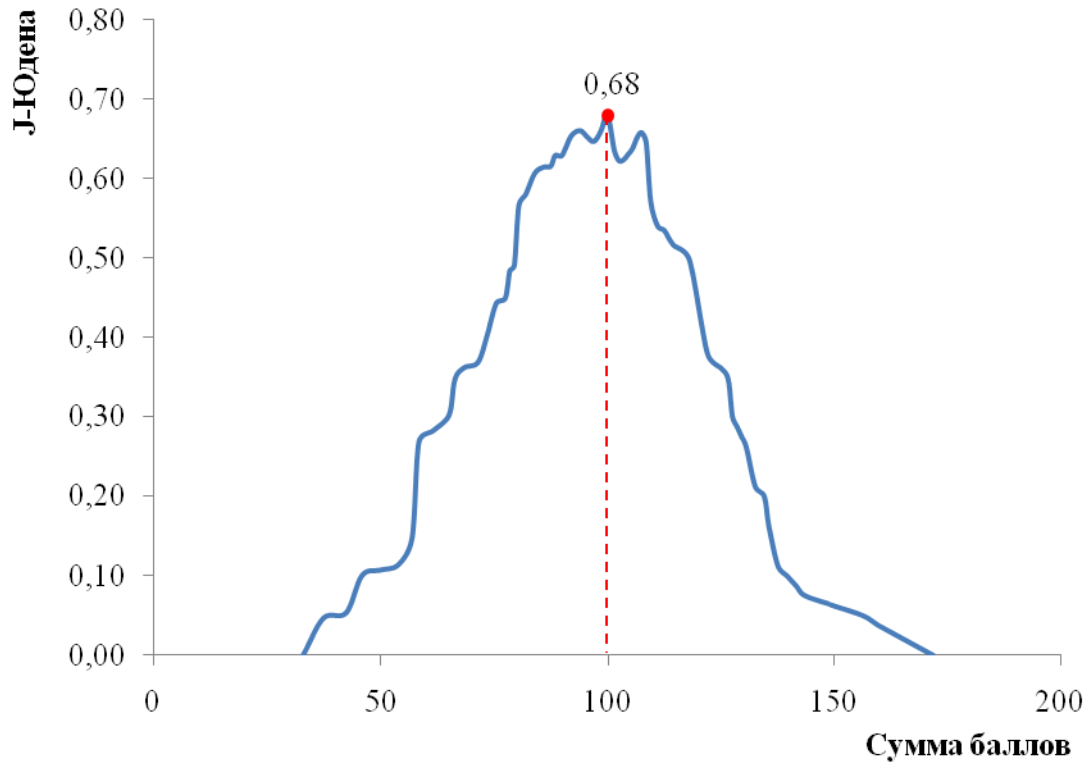

Рисунок 35 – Показатель J-Юдена.

Таким образом, если сумма баллов по всем факторам риска, которые выявлены у женщины выше 100 баллов (не включительно), то с вероятностью 85% миома у неё будет сочетаться с аденомиозом.

Разработанная скрининговая шкала апробирована на тестовой выборке, результаты приведены в таблице 37.

Точность модели (общая доля верно выявленных случаев аденомиоза) составляла 91[80–97]% (50/55). Чувствительность модели – способность предсказывать наличие аденомиоза (характеризуется долей женщин со скрининговым баллом выше порогового среди всех женщин с аденомиозом) составила 90[70–99]% (17/19). Специфичность модели – способность предсказывать отсутствие аденомиоза (характеризуется долей женщин со скрининговым баллом ниже порогового среди всех женщин без аденомиоза) составила 92 [78–98]% (33/36). Прогностическая ценность положительного результата – вероятность наличия аденоми-

оза, если модель его предскажет (доля женщин с аденомиозом среди всех женщин со скрининговым баллом выше порогового значения) составила 85 [62–97]% (17/20). Прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность отсутствия аденомиоза, если модель предскажет его отсутствие (доля женщин без аденомиоза среди всех женщин со скрининговым баллом, ниже порогового значения) составила 94 [91–99]% (33/35).

Таблица 37 – ***Реальные значения и полученный с помощью модели прогноз наличия/отсутствия аденомиоза у женщин с миомой, рассчитанные на тестовой выборке***

Прогнозные значения	Реальные данные		
	Нет аденомиоза	Есть аденомиоза	Всего
Нет аденомиоза (балл ниже 100)	33	2	35
Есть аденомиоз (балл выше 100)	3	17	20
Всего	36	19	55

Известно, клеточные миомы матки имеют выраженную тенденцию к рецидивированию, быстрому росту и поэтому подходы в противорецидивной, реабилитационной терапии будут различаться. В качестве альтернативного метода лечения, патогенетически обоснованным является ЭМА. Следующим этапом нашего исследования было прогнозирование морфологического типа лейомиомы матки (клеточной и простой).

В прогнозировании клеточной миомы мы использовали вышеописанную методику. Клеточный морфотип миомы, как в изолированном виде, так и в сочетанном с аденомиозом варианте мы кодировали «1», простую миому, как в изолированном, так и в сочетании с аденомиозом – «0». Вся выборка включала 284 женщины с диагностированной миомой, из них в 32,4% (92/284) случаев была клеточная миома, и в 67,6% (192/284) случаев – простая. Для входных переменных качественных и количественных, статистически взаимосвязанных с выход-

ной величиной, был рассчитан индекс веса категорий переменных WOE и весь диапазон значений показателей разделен на отдельные категории (табл. 38) .

Таблица 38 – ***Индекс веса категорий переменных (WOE)***

Переменная	Статистическая значимость		Категории	WOE	Код
	U	P			
АБГ	2,11	0,035	<=0,017	0,183	1
			>0,017	-0,749	0
ИЛ-6	2,05	0,040	<=3,9	-0,154	0
			>3,9	0,835	1

Таким образом, в обучающую выборку было включено 234 наблюдения, а в тестовую 50. Распределение прогнозируемой переменной в обучающей и тестовой выборках статистически значимо не отличается χ^2=0,071, p=0,789 (32% и 34% соответственно). Максимальное число входных переменных, найденное по формуле расчета объема выборки, составило 9.

Таблица 39 – ***Оценки статистической значимости влияния отдельных факторов риска и их сочетаний на вероятность наличия клеточной миомы***

Показатель	Статистические критерии		Лес решений	
	χ^2	p	G	p
Аборт в анамнезе	4,102	0,043	0,85	0,039
Операция на матке в анамнезе	4,245	0,039	1,81	0,002
Отсутствие родов в анамнезе	3,866	0,049	0,81	0,047
Сочетание нарушения кровоснабжения в узле и атипического расположения узлов	14,32	<0,001	1,31	0,001
Сочетание нарушения кровоснабжения в узле и уровня АБГ менее 0,017 г/л	32,5	<0,001	2,12	0,001
Сочетание нарушения кровоснабжения в узле и уровня ИЛ-6 более 3,9 г/л	14,17	<0,001	2,40	0,001
Наличие выскабливаний стенок полости матки в анамнезе при отсутствии аденомиоза	14,33	<0,001	1,14	0,029
Наличие у женщины заболеваний щитовидной железы в анамнезе при отсутствии у неё сопутствующей гиперплазии эндометрия	11,52	<0,001	0,92	0,029

В модель были включены факторы, влияние которых определялось как статистически значимое и индексом Джини, и критерием Хи-квадрат (табл. 39).

Установлено, что факторами риска наличия клеточной миомы были: аборт в анамнезе, операция на матке в анамнезе, отсутствие родов в анамнезе, сочетание наличия нарушений кровоснабжения узла и атипического расположения узлов, сочетание наличия нарушений кровоснабжения узла и уровня АБГ менее 0,017 г/л, сочетание наличия нарушения кровоснабжения узла и уровня ИЛ-6 6олее 3,9 г/л, наличие выскабливаний стенок полости матки в анамнезе при отсутствии аденомиоза, наличие у женщины заболеваний щитовидной железы в анамнезе при отсутствии у неё сопутствующей гиперплазии эндометрия. Число влияющих факторов (8 факторов) соответствовало максимально допустимому числу анализируемых признаков для построения модели.

С использованием метода логистической регрессии на основании выявленных статистически значимых факторов риска наличия клеточной миомы построена прогнозирующая модель. Результаты моделирования представлены в таблице 40.

Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста Хосмера-Лемешова (χ^2HL=5,18, df=6, p=0,520).

В качестве критерия, определяющего возможность классификации с помощью построенной модели, использовался критерий Колмогорова-Смирнова (D=1,50, df=8, p=0,022). Итоговое уравнение модели прогноза пролиферации миомы выглядит следующим образом:

$$p = 1/(1+\exp\left(-\begin{pmatrix}-2{,}78+0{,}78*X_1+1{,}2*X_2+0{,}5*X_3+0{,}83*X_4*X_5+1{,}49*X_4*X_6+\\+2{,}1*X_4*X_7+0{,}98*X_8*X_9+1{,}08*X_{10}*X_{11}\end{pmatrix}\right)),$$

где p – вероятность наличия клеточной миомы,

x_1 – аборт в анамнезе (1 – если есть, 0 – нет),

x_2 – операция на матке в анамнезе (1 – есть, 0 – нет),

x_3 – отсутствие родов в анамнезе (1 – родов не было, 0 – были),

x_4 – наличие нарушения кровоснабжения узла (1 – нарушения есть, 0 – нет),

x_5 – атипическое расположение узлов (1 – расположение атипическое, 0 – другое),

x_6 – уровень АБГ 0,017 г/л (1 – менее 0,017, 0 – более),

x_7 – уровня ИЛ-6 6олее 3,9 пг/мл (1 – более 3,9, 0 – менее),

x_8 – наличие выскабливаний стенок полости матки в анамнезе (1 – есть, 0 – нет),

x_9 – отсутствие у женщины аденомиоза (1 – отсутствует, 0 – есть),

x_{10} – наличие заболеваний щитовидной железы (1 – есть, 0 – нет),

x_{11} – отсутствие у женщины гиперплазии эндометрия (1 – отсутствует, 0 – есть).

Таблица 40 – ***Параметры модели прогноза клеточной миомы***

Факторы	B	W	p	OR	RR
Аборт в анамнезе	0,781	3,870	0,046	2,18 [1,03–5,07]	1,66 [1,02–2,44]
Операция на матке в анамнезе	1,198	4,300	0,038	3,31 [1,09–1,44]	1,94 [1,06–2,73]
Отсутствие родов в анамнезе	0,496	4,890	0,027	1,64 [1,05–3,96]	1,37 [1,03–2,08]
Сочетание нарушения кровоснабжения в узле и атипического расположения узлов	0,830	3,940	0,047	2,29 [1,03–6,94]	1,67 [1,02–2,56]
Сочетание нарушения кровоснабжения в узле и уровня АБГ менее 0,017 г/л	1,494	15,438	0,000	4,45 [2,11–9,38]	2,61 [1,72–3,45]
Сочетание нарушения кровоснабжения в узле и уровня ИЛ-6 более 3,9 пг/мл	2,103	5,830	0,016	8,19 [1,49–5,12]	2,61 [1,3–3,2]
Наличие выскабливаний стенок полости матки в анамнезе при отсутствии аденомиоза	0,977	7,913	0,005	2,66 [1,34–5,24]	1,88 [1,24–2,56]
Наличие у женщины заболеваний щитовидной железы в анамнезе при отсутствии у неё сопутствующей гиперплазии эндометрия	1,078	4,587	0,032	2,94 [1,1–7,89]	1,88 [1,07–2,63]
Константа	-2,775	32,538	0,000	–	–

Качество модели оценивалось с помощью ROC-кривой, оценка проводилась на обучающем и тестовом множестве (рис. 38).

Показатель AUC (площадь под ROC-кривыми) на обучающем множестве равен 0,79, на тестовом – 0,77. В соответствии с лингвистической шкалой оценки качество построенной модели оценивается как хорошее. Скрининговые баллы для каждого фактора риска и их сочетаний приведены в таблице 41.

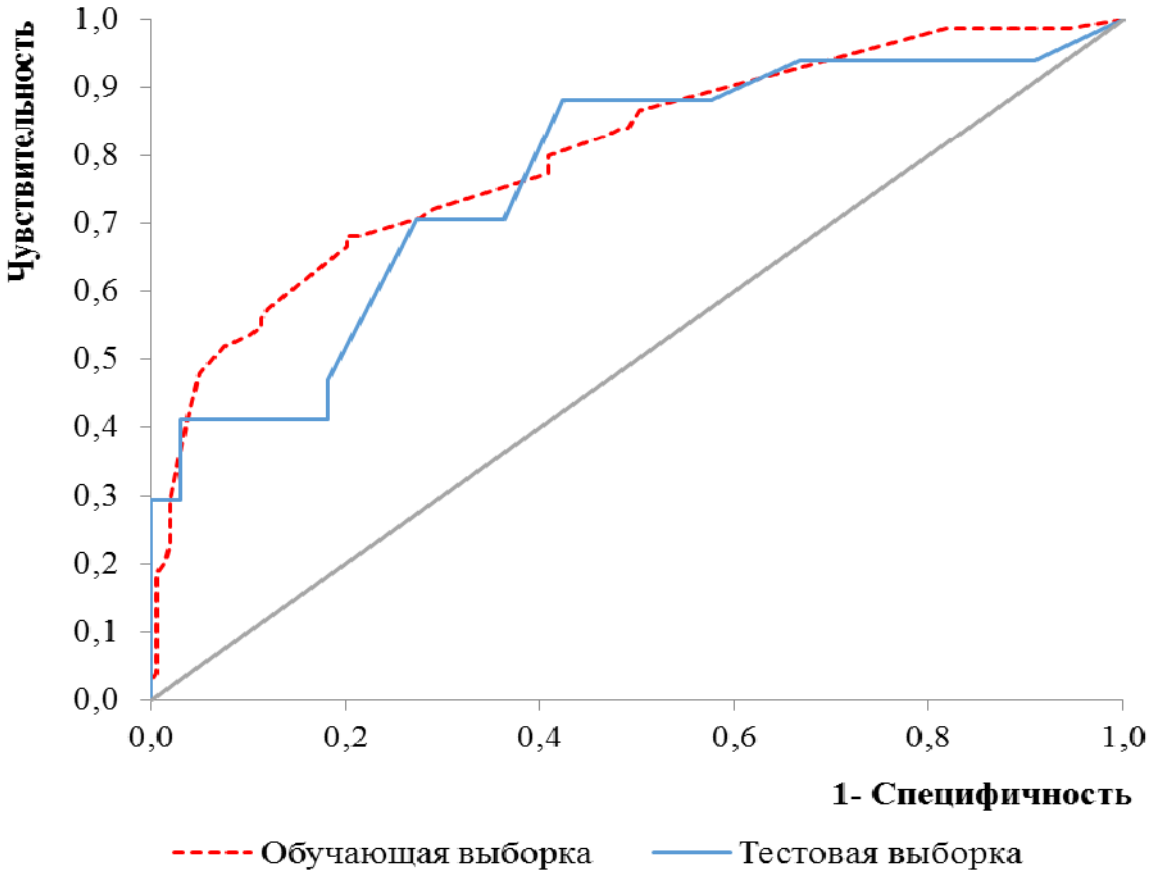

Рисунок 38 – ROC-кривые для обучающего и тестового множества.

Таблица 41 – ***Скрининговые баллы для прогноза клеточной миомы***

Факторы		B
Аборт в анамнезе		8
Операция на матке в анамнезе		12
Отсутствие родов		5
Атипическое расположение узлов:	при наличии нарушения кровоснабжения узла	8
	при отсутствии нарушения кровоснабжения узла	0
Уровень АБГ менее 0,017 г/л	при наличии нарушения кровоснабжения узла	15
	при отсутствии нарушения кровоснабжения узла	0
Уровня ИЛ-6 более 3,9 пг/мл	при наличии нарушения кровоснабжения узла	21
	при отсутствии нарушения кровоснабжения узла	0
Наличие выскабливаний стенок полости матки в анамнезе:		
	при наличии аденомиоза	0
	при отсутствии аденомиоза	10
Наличие заболеваний щитовидной железы:		
	при наличии гиперплазии эндометрия	0
	при отсутствии гиперплазии эндометрия	11

Оптимальной пороговой точкой отсечения, найденной с помощью J-статистики Юдена, является точка 21, где J=0,479 (рис. 39).

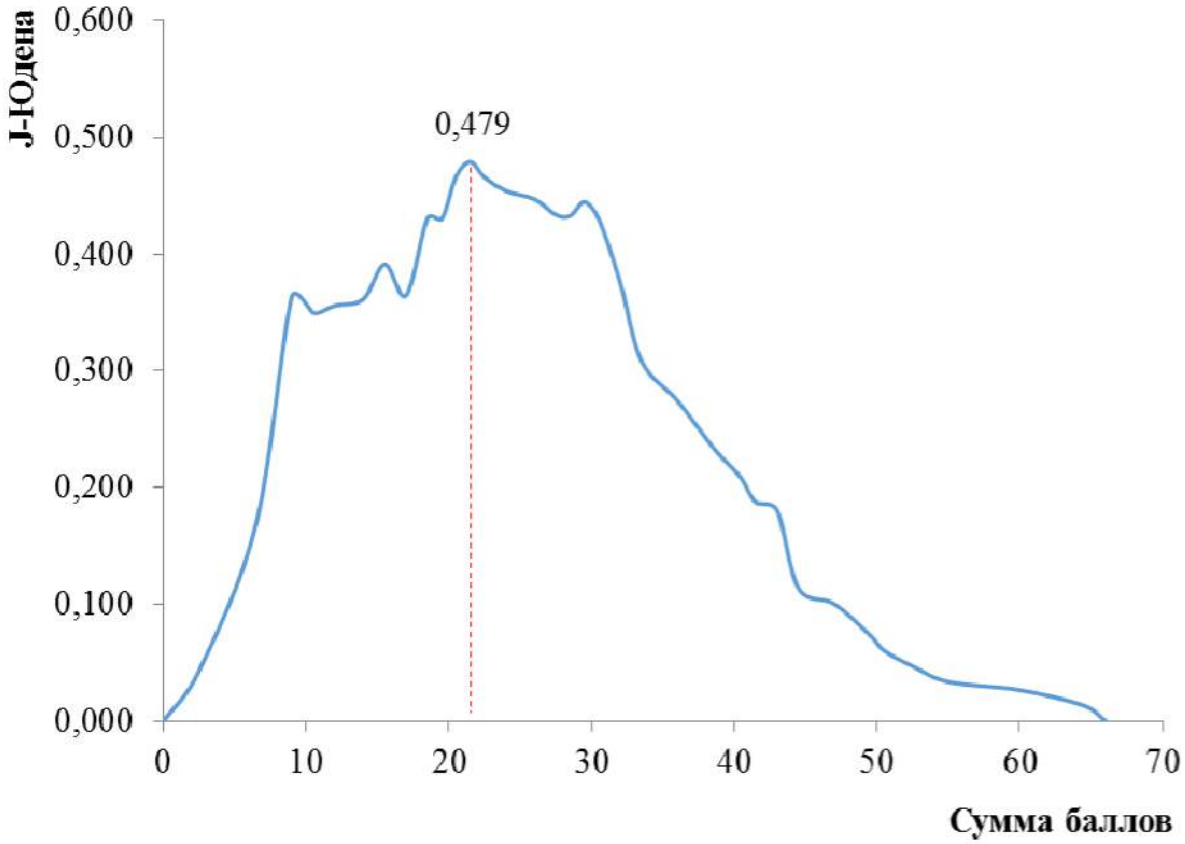

Рисунок 39 – Показатель J-Юдена.

Таким образом, если сумма баллов по всем факторам риска, которые выявлены у женщины выше 20 баллов (не включительно), то с вероятностью не менее 70% миома у неё будет клеточной. Разработанная скрининговая шкала апробирована на тестовой выборке, результаты приведены в таблице 42.

Точность модели (общая доля верно выявленных случаев) составила 78 [64,08–8,5]% (39/50). Чувствительность модели – способность предсказывать наличие клеточной миомы (характеризуется долей женщин со скрининговым баллом выше порогового среди всех женщин с пролиферирующей миомой) составляла 76 [50,1–93,2]% (13/17). Специфичность модели – способность предсказывать отсутствие клеточной миомы (характеризуется долей женщин со скрининговым баллом ниже порогового среди всех женщин без простой мио-

мой) составила 79 [61,1–91,1]% (26/33). Прогностическая ценность положительного результата – вероятность наличия пролиферации, если модель его предскажет (доля женщин с пролиферирующей миомой среди всех женщин со скрининговым баллом выше порогового значения) составила 65 [40,8–84,6]% (13/20). Прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность отсутствия клеточной миомы, если модель предскажет его отсутствие (доля женщин с простой миомой среди всех женщин со скрининговым баллом ниже порогового значения) составляла 87 [69,3–96,2]% (26/30).

Таблица 42 – ***Реальные значения и полученный с помощью модели прогноз клеточной миомы, рассчитанные на тестовой выборке***

Прогнозные значения	Реальные данные		
	Простая миома	Пролиферирующая	Всего
Простая миома (балл ниже 20 вкл.)	26	4	30
Клеточная (балл выше 20)	7	13	20
Всего	33	17	50

Следующим этапом было создание модели прогноз лейомисаркомы. Отличительной особенность лейомиосаркомы, как и клеточной лейомиомы является быстрый рост и усиленный кровоток по данным параклинических методов исследования. Существующие сложности дифференциации крупной лейомиомы и лейомиосаркомы могут способствовать диагностическим заблуждениям, тактическим ошибкам и явиться ограничениями в выборе регрессионных способов лечения [197, 344, 350, 357].

С целью разработки модели: лейомисаркома кодировалась – «1», клеточная миома (изолированная или в сочетании аденомиозом) – «0». Всего выборка включала 120 женщин, из них в 76,0% (92/121) случаев у женщины диагностирована «клеточная» миома, в 24,0% (29/121) – лейомисаркома. Для построения прогнозирующей модели вся выборка была разделена на обучающую и тестовую. В обучающую выборку вошло 95 наблюдений, в тестовую – 26. Распределение прогнозируемой переменной в обучающей и тестовой выборках статисти-

чески значимо не отличается χ^2=0,144,p=0,705 (25% и 19,2% соответственно). Максимальное число входных переменных, найденное по формуле расчета объема выборки, составило 4. В модель были включены факторы, влияние которых определялось как статистически значимое и индексом Джини, и критерием Хи-квадрат (табл. 43).

Таблица 43 – ***Оценки статистической значимости влияния отдельных факторов риска на вероятность развития лейомиосаркомы***

Показатель	**Статистические критерии**		**Лес решений**	
	Критерий	p	G	p
Возраст 50 лет и старше	**19,58**	**<0,001**	**2,63**	**0,002**
Сопутствующая патология эндометрия: простая гиперплазия эндометрия	0,035	0,851	0,68	0,452
Сопутствующая патология эндометрия: полип эндометрия	5,78	0,016	0,32	1,000
Наружный эндометриоз	1,18	0,276	**2,47**	**0,001**
Доброкачественные опухоли яичников	5,41	0,020	0,33	0,437
Аденомиоз диффузный	2,48	0,115	0,37	0,945
Аденомиоз узловой	0,07	0,789	0,07	1,000
Дистрофия узла	18,31	<0,001	0,62	0,073
Ишемия, фиброз узла	1,47	0,224	0,05	1,000
Некроз узла	2,68	0,101	0,32	0,702
Средний размер опухоли	0,04	0,845	0,26	1,000
Большой размер опухоли	0,01	0,991	0,28	1,000
Гигантский размер опухоли	0,10	0,747	0,38	1,000
Рак гениталий	19,35	<0,001	0,95	0,052
Менархе: ранее или позднее	0,03	0,871	0,35	0,277
Полименорея или олигоменорея	1,23	0,267	0,14	0,995
Меноррагия или гипоменорея	2,48	0,115	0,27	0,996
Длительность заболевания	3,91	0,048	0,43	1,000
Показание к операции: быстрый рост опухоли	4,14	0,042	0,48	1,000
Показание к операции: рост в пери- и постменопаузе	2,64	0,104	0,71	0,061
Показание к операции: большие размеры опухоли с постепенным ростом	3,67	0,055	0,58	0,854
Показание к операции: кровомазанье в менопаузе	41,6	<0,001	0,34	0,429
Наличие нарушения менструального цикла: гиперполименорея	11,44	0,001	0,71	0,587

Наличие нарушения менструального цикла: ациклические кровотечения	2,76	0,096	0,56	0,157
Кровомазанье в постменопаузе	**29,67**	**<0,001**	**1,88**	**0,001**
Наличие болевого синдрома	0,31	0,573	0,32	1,000
Нарушение функций соседних органов	0,04	0,834	0,26	1,000
Наличие родов	7,87	0,005	0,45	0,988
Наличие абортов	2,04	0,153	0,28	1,000
Потери беременности	0,17	0,672	0,22	0,989
Патология шейки матки в анамнезе	0,01	0,951	0,27	1,000
Хронический аднексит в анамнезе	1,01	0,313	0,20	1,000
Патология эндометрия в анамнезе	0,01	0,935	0,36	1,000
Бесплодие в анамнезе	0,84	0,357	0,05	0,992
Оперативные вмешательства на органах малого таза	3,19	0,074	0,18	0,999
Лейомиома матки в анамнезе	**25,85**	**<0,001**	**2,49**	**0,001**
Выскабливания стенок п/м в анамнезе	4,94	0,026	0,91	0,197
ДЭК шейки матки в анамнезе	0,01	0,980	0,22	1,000
Наличие операции на матке в анамнезе	2,81	0,094	0,09	1,000
Наличие операции придатках в анамнезе	0,07	0,789	0,13	0,934
Анемия	0,01	0,911	0,38	1,000
Заболевания желудочно-кишечного тракта	1,38	0,240	0,24	1,000
Заболевания сердечнососудистой системы	2,65	0,103	0,39	1,000
Варикозная болезнь нижних конечностей	7,36	0,007	0,61	0,069
Аппендэктомия в анамнезе	0,02	0,871	0,09	0,975
Операции на молочной железе в анамнезе	1,14	0,285	0,19	0,408
Операции на щитовидной железе в анамнезе	0,29	0,585	0,01	1,000
Операции на других органах и системах в анамнезе	0,24	0,618	0,12	0,994
Сахарный диабет	**9,18**	**0,002**	**0,77**	**0,022**
Заболевания щитовидной железы	6,05	0,014	0,10	1,000
Ожирение	19,91	<0,001	0,88	0,051
Патология мочевыделительной системы	0,07	0,781	0,25	0,480
Заболевания нервной системы	0,07	0,789	0,10	1,000
Патология органов дыхания и ЛОР органов	0,21	0,641	0,09	0,967
Заболевания молочных желез	2,76	0,096	0,73	0,068

Наружный генитальный эндометриоз оказывал статистически значимое влияние на наличие лейомиосаркомы только в том случае, если возраст женщи-

ны был меньше 50 лет включительно (χ^2=10,21, p<0,001), в возрасте старше 50 лет его влияние статистически не значимо (χ^2=0,01, p=0,921). Для того, чтобы учесть этот факт в модели, необходимо было включить в неё как наружный генитальный эндометриоз, так и возраст женщины (табл. 44).

Таблица 44 – ***Параметры модели прогноза развития лейомисаркомы***

Факторы	**B**	**W**	**p**	**OR**	**RR**
Возраст 50 лет и старше	1,90	4,74	0,029	6,6 [1,2–37,1]	3,78 [1,17–6,4]
Наружный эндометриоз	2,20	5,44	0,020	9,0 [1,4–57,5]	3,23 [1,29–4,23]
Кровомазанье в менопаузе	2,57	6,55	0,010	13,0 [1,8–92,8]	4,6 [1,6–6,21]
Миома матки в анамнезе	4,15	10,75	0,001	63,2 [5,3–752,9]	5,37 [3,04–5,74]
Сахарный диабет	2,36	3,99	0,046	10,6 [1,01–204,5]	3,5 [1,01–4,65]
Константа	-3,17	24,8	<0,001	–	–

Таким образом, факторами риска лейомисаркомы являлись: возраст старше 50 лет, наружный эндометриоз, кровомазанье в менопаузе, миома матки в анамнезе, сахарный диабет. Число входных переменных равно 5, что в целом соответствует максимально допустимому числу переменных (незначительно превышает – на одну переменную).

С помощью логистической регрессии и метода принудительного включения выполнено моделирование прогноза развития лейомисаркомы. Результаты моделирования представлены в таблице 44.

Результаты теста Хосмера-Лемешова χ^2_{HL}=1,51, df=3, p=0,680, критерий Колмогорова-Смирнова D=0,7, df=10, p=0,041.

Итоговое уравнение модели прогноза наличия лейомиосаркомы выглядит следующим образом:

$$p = 1/(1+\exp(-(-3{,}17+1{,}90*X_1+2{,}20*X_2+2{,}57*X_3+4{,}15*X_4+2{,}36*X_5))),$$

где p – вероятность наличия лейомиосаркомы (по сравнению с клеточной миомой),

x_1 – возраст 50 лет и старше,

x_2 – наружный эндометриоз,

x_3 – нарушения менструального цикла (кровомазанье в менопаузе),

x_4 – миома в анамнезе,

x_5 – заболеваний углеводного обмена.

Качество модели оценивалось с помощью ROC-кривой, оценка проводилась на обучающем и тестовом множестве – рисунок 40.

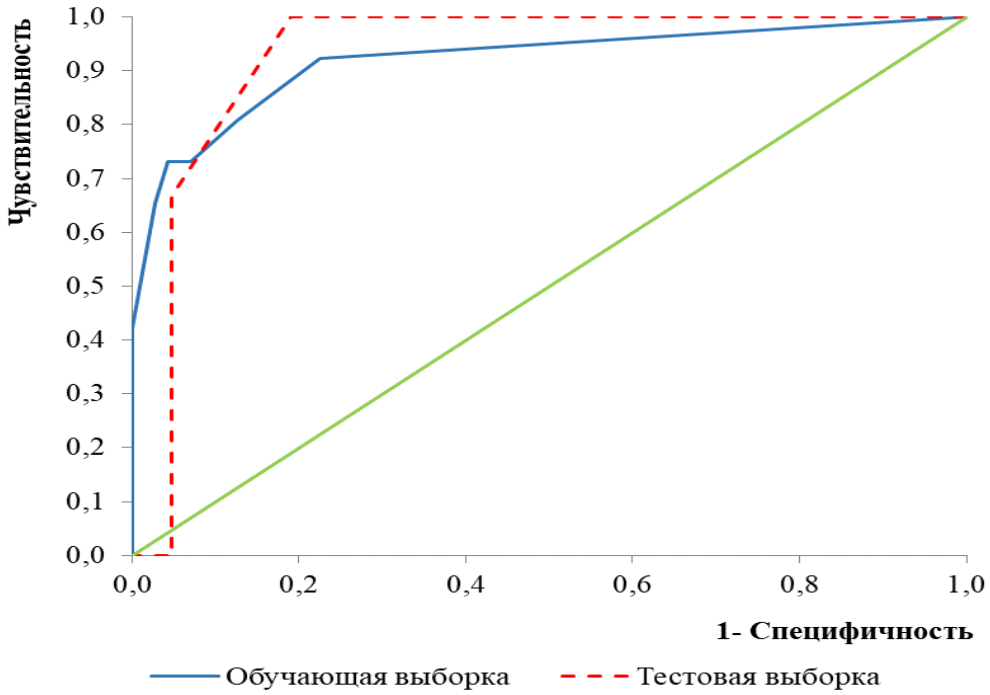

Рисунок 40 – ROC-кривые для обучающего и тестового множества.

Показатель AUC (площадь под ROC-кривыми) на обучающем множестве равнялся 0,92, на тестовом – 0,93. В соответствии с лингвистической шкалой оценки качество построенной модели оценивается как отличное. Для применения разработанной модели на практике на её основе была разработана скрининговая шкала. Скрининговые баллы для каждого фактора риска приведены в таблице 45.

Оптимальной пороговой точкой отсечения, найденной с помощью J-статистики Юдена, является точка 7, где J=0,72 (рис. 41).

Таким образом, если сумма баллов по всем факторам риска, которые выявлены у женщины выше 7 баллов (включительно), то с достаточно высокой вероятностью (выше 80%) у неё будет лейомиосаркома. Разработанная скрининговая шкала апробирована на тестовой выборке, результаты приведены в таблице 46.

Таблица 45 – ***Скрининговые баллы для прогноза миосаркомы***

Факторы	В
Возраст 50 лет и старше	3
Наружный эндометриоз	3
Кровомазанье в менопаузе	4
Миома матки в анамнезе	6
Сахарный диабет	3

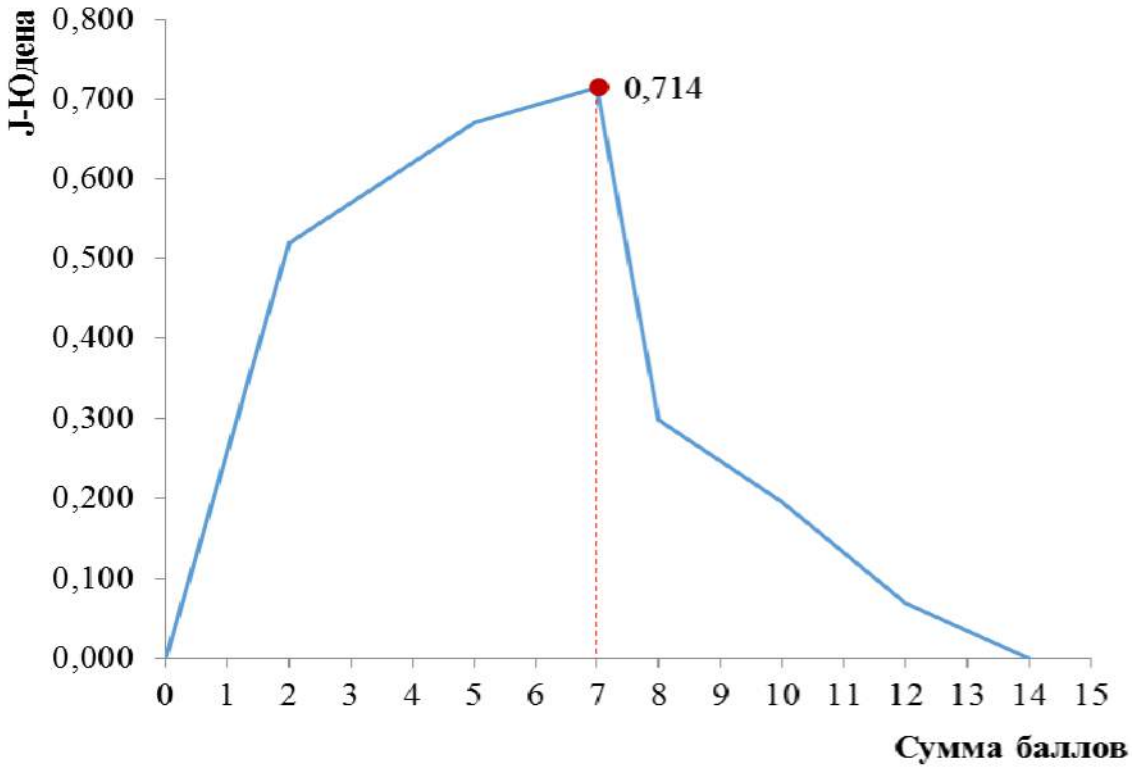

Рисунок 41 – Показатель J-Юдена.

Точность модели (общая доля верно выявленных случаев) составляла 92,3[74,9–99,1]% (24/26). Чувствительность модели – способность предсказывать наличие миосаркомы (характеризуется долей женщин со скрининговым баллом

выше 7 среди всех женщин с лейомиосаркомой) составляла 80[28,4–99,5]% (4/5). Специфичность модели – способность предсказывать отсутствие лейомиосаркомы (характеризуется долей женщин со скрининговым баллом ниже 7 среди всех женщин без лейомиосаркомы) составляла 95,2[76,2–99,9]% (21/20). Прогностическая ценность положительного результата – вероятность наличия лейомиосаркомы, если модель это предскажет (доля женщин с лейомиосаркомой среди всех женщин со скрининговым баллом выше порогового значения) составляла 80[28,4–99,5]% (5/4). Прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность отсутствия миосаркомы, если модель предскажет её отсутствие (доля женщин без лейомиосаркомы среди всех женщин со скрининговым баллом ниже порогового значения) составляла 95,2[76,2–99,9]% (21/20).

Таблица 46 – ***Реальные значения и полученный с помощью модели прогноз наличия/отсутствия лейомиосаркомы, рассчитанные на тестовой выборке***

Прогнозные значения	**Реальные данные**		
	Пролиф. миома	Миосаркома	Всего
Клеточная лейомиома	20	1	21
Миосаркома (балл выше 7)	1	4	5
Всего	21	5	26

Итак, после первичного выявления лейомиомы матки пациентки не должны оставаться без внимания со стороны врача акушера-гинеколога, сообразно клинической ситуации четко определяются лечебно-профилактические мероприятия в каждом конкретном случае. Первый вопрос, который необходимо решить врачу женской консультации – нуждается ли на данном этапе пациентка в оперативном лечении, если нет – назначается стабилизирующая терапия в зависимости от возраста, репродуктивных планов, наличия аденомиоза. При наличии показаний к оперативному лечению, объем вмешательства определяется возрастом, репродуктивными планами, желанием пациентки сохранить матку. В репродуктивном возрасте и не выполненной репродуктивной программе, при

наличии условий выполняется миомэктомия, при отсутствии таковых – создаются в режиме предоперационной подготовки с использованием блокаторов, либо селективных модуляторов прогестероновых рецепторов. В послеоперационном периоде является обязательным назначение противорецидивной терапии, выбор которой обусловлен морфотипом узла из-за разности пролиферативного потенциала [25] и наличия аденомиоза.

В случае выполненной репродуктивной программы или предпочтении пациентки сохранить менструальную функцию в перименопаузальном периоде – возможно использование регрессионных методик лечения. Определяющим моментом в выборе метода (ЭМА, ФУЗ-аблация) будет являться предполагаемый морфологический тип узла и исключение малигнизации. Эффективность регрессионных методик при сочетании миомы и аденомиоза является дискуссионным вопросом [22, 27]. В соответствии с такой концепцией предлагаются следующие алгоритмы определения тактики ведения с использованием балльной оценки риска аденомиоза, клеточного морфотипа узла и наличия лейомиосаркомы матки (рис. 42).

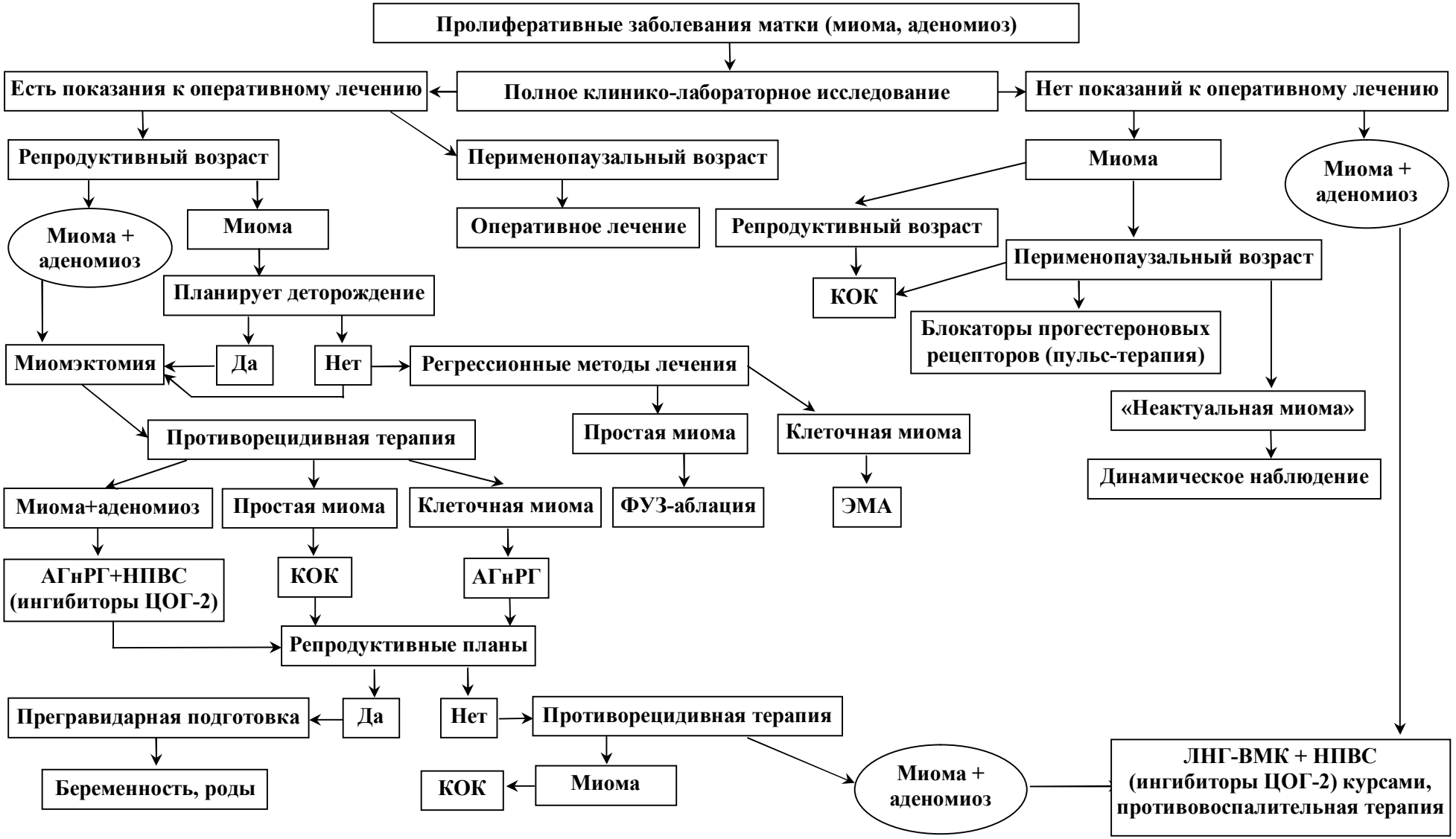

Рисунок 42 – Оптимизированный дифференциально-диагностический и лечебно-тактический алгоритм при пролиферативных заболеваниях матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение гормонально-зависимых, синтропических заболеваний – миомы матки и аденомиоза в рамках одного клинического исследования обусловлено не только общностью локализации, но и наличием единых ответственных функциональных групп генов и общих молекулярных патогенетических и патофизиологических механизмов развития процессов [11, 12, 26, 34, 324, 347]. Предполагается, что линия слияния Junction Zone (JZ) в стенке матки – граница эндометрия/миометрия является источником стволовых клеток (mSCs), способных дифференцироваться либо в железистый эндометрий, гипертрофироваться и перемещаться в подлежащий миометрий при аденомиозе, либо преобразоваться в миобласты при миоме [11]. Процесс дифференцировки mSCs управляется многими факторами (гормонами, факторами роста, аутокринными, паракринными, генетическими механизмами) [11, 30, 238, 277]. Справедливости ради, нужно заметить, что у каждой женщины, имеющей роды и аборты в анамнезе, определяется аденомиоз I степени, но при этом отсутствует тенденция к проникающему росту гетеротопий с гиперплазией миоцитов вокруг них. В других же случаях – напротив, индуцируется развитие миоматозных узлов и обнаруживается проникающий рост эндометриоидных гетеротопий за пределы матки. В настоящее время исследованы десятки генотипов, полиморфизм которых сопряжен с риском развития миомы матки и эндометриоза [4, 13, 21, 111, 242]. При этом остается не понятным, почему в 1/3 случаев миома матки не имеет клинических проявлений и является находкой патологоанатомического исследования, в других – отличается безудержным ростом, требуя гистерэктомии [1, 75, 124, 234, 364]. Необходимо иметь в виду, что значительное число структурных генов человека, ответственных за синтез полиморфных белковых субстанций, включают множество аллелей, расположенных в полиморфных генных локусах. При этом, человеческий организм насчитывает до 350-400 тысяч белков и 6 миллионов белковых модификаций [70], поэтому отследить формирование мультифакториальных признаков во всем клиническом разнообразии лейомиом и аденомиоза

не представляется возможным. Тем более, что кроме генетических мутаций и эпигенетических аберраций, в преобразовании стволовых прогениторных клеток в миоциты миомы или эндометриоидные гетеротопии [38, 323], имеет важное значение характер повреждающих факторов и особенности реакции конкретной женщины на гипоксию и повреждение ткани матки. Изменчивость генетических и эпигенетических факторов, регулирующих развитие патогенетических вариантов пролиферативных заболеваний и особенности индивидуального реагирования, в каждом конкретном случае, делают прогноз течения мало предсказуемым, а лечение зачастую не эффективным. Анализ обзоров литературы свидетельствует, что не менее 52-74% больных, получивших гормональную терапию, сталкиваются с персистенцией заболевания, имеют неудовлетворительные результаты хирургического лечения и отсутствие полноценной ремиссии после органосохраняющих операций [62, 63]. На сегодняшний день доказано, что в основе патогенеза гиперплазии лейомиоцитов при миоме матки лежат процессы, связанные с нарушением в синтезе и рецепции прогестерона [257, 347]. При этом установлено, что прогестерон приводит к экспансии стволовых-прогениторных клеток при раке молочной железы. Возможно, что аналогичный механизм лежит в основе трансформации стволовых-прогениторных клеток при лейомиоме [196, 277]. Тем более, что в нашем исследовании установлена экспрессия эндотелий зависимых маркеров эпителиальной ткани (CD – 31 и CD – 34) не только во внутренних слоях сосудов различной генерации, но и в зонах мышечной и фиброзной ткани стромального компонента узла. Можно предположить, что в формировании узлов триггерным механизмом развития может быть мезенхимальная трансформация клеток с изменением их первоначального фенотипа и, в конечном итоге, переформатированием клеток с эпителиальных на миоэпителиальные и мышечные.

В свою очередь, аденомиоз является эстроген-зависимой патологией [32, 80], где гетеротопические очаги в миометрии не отличаются, по сути, от гиперплазированного эндометрия, это позволяет, по мнению некоторых авторов, от-

носится к аденомиозу как гиперпластическому процессу эндометрия [32, 129, 212].

Если эндометрий и миометрий рассматривать с позиций тканеспецифических различий [345], то реакции на патологическую стимуляцию и повреждение, безусловно, должны разниться [82]. В свою очередь, традиционные факторы риска развития миомы матки и аденомиоза (нарушения становления менструальной функции, воспалительные процессы, аборты, выскабливания полости матки, гормональные нарушения, гипертоническая болезнь, заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, ожирение) – должны иметь специфические особенности и порядок значимости [26, 34, 324, 347]. Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных и преморбидного фона больных с различными доброкачественными пролиферативными заболеваниями матки и лейомиосаркомой позволил нам разграничить факторы риска по их значимости и роли в развитии определенных патогенетических вариантов.

Пациентки с простой миомой матки имели хороший уровень соматического здоровья, были репродуктивного возраста и малорожавшие. Нами установлена значимо низкая частота заболеваний сердечно-сосудистой системы, анемии и варикозной болезни нижних конечностей. В каждом 2-м случае установлен быстрый рост узлов, в каждом 3-м – гиперполименореея, в половине случаев болевой синдром отсутствовал, редко отмечались указания на нарушения функции соседних органов. Миоматозные узлы чаще были единичные, средних размеров, в своем большинстве – без вторичных изменений, располагались интерстициально, редко атипично, частота воспалительных изменений в удаленных органах была низка. В анамнезе установлено меньшее число выскабливаний полости матки, особенно многократных, как и абортов, в том числе многократных. Точно так же, как и уровни воспалительных процессов гениталий и патологии эндометрия в анамнезе определялись низкими, гиперплазия эндометрия отсутствовала. Каждая 3-я пациентка в данной группе не имела родов, при этом установлена высокая и статистически значимая частота бесплодия. Кроме того, у больных простой миомой нами установлена наибольшая частота оперативных вмеша-

тельств на молочной железе по поводу фиброаденомы, что выглядит закономерным. Многими авторами подчеркивается наличие высокого риска заболеваний молочных желез у женщин с отсутствием в анамнезе родов и грудного вскармливания по причине сохранения у них инфантильного типа протокового эпителия, наиболее чувствительного к воздействию вредных факторов [69, 98, 86]. В литературе обсуждается сочетание высокого уровня бесплодия и миомы матки на предмет первопричинности: одни авторы считают, что миома матки выступает основной и главной причиной бесплодия, другие – уверены в наличии определенного риска возникновения миомы матки у женщин с отсутствием родов в анамнезе [111, 262, 267]. Данные литературных источников свидетельствуют о наличии у каждой 4-й женщины с миомой матки первичного бесплодия и каждой 5-й – вторичного [222]. Как свидетельствуют эпидемиологические данные, риск развития лейомиомы для рожавших женщин значимо ниже, по сравнению с нерожавшими [291] и наши данные согласуются с такой точкой зрения. Бесплодие и отказ от деторождения по причинам, не связанным с бесплодием, по нашему мнению, являются факторами риска развития простой миомы. Логично предположить, что частые менструации, в группе малорожавших женщин, с бесконечными пролиферативными преобразованиями миометрия в «холостую» и ежемесячная ишемия с гипоксией [25], выступают в качестве основных повреждающих факторов детородного органа, что способствует дифференцировке стволовых-прогениторных клеток в лейомиобласты с формированием «воспалительного пролиферата» в последующем [25, 34, 111].

Больные с клеточной миомой в нашем исследовании оказались тоже малорожавшими, кроме того, самыми молодыми (41,92±7,03), что согласуется с данными литературы о преобладании данного морфотипа узлов у женщин молодого возраста [107, 108]. Отличительной особенностью являлась высокая частота заболеваний щитовидной железы со снижением её функции (гипотиреоз, АИТ), что не случайно. Не компенсированный гипотиреоз считается фактором риска роста миомы матки [288], способным придавать пролиферативным процессам в матке определенный темп интенсивности: быстрый рост узлов, склонность к ре-

цидивированию. В настоящее время рядом исследователей установлено существование альфа- и бета-эстрогеновых рецепторов в ткани щитовидной железы [160]. На сегодняшний день доказано опосредованное влияние эстрогенов на тиреоциты через систему ростовых факторов, например через основной индуктор ангиогенеза VEGF. Кроме того, доказано существование обратной зависимости уровня VEGF и содержания прогестерона в крови [56]. Так или иначе, наличие тесной функциональной связи между щитовидной железой и органами репродуктивной системы требует изучения тиреоидного статуса пациентки перед назначении противорецидивной терапии [56, 76, 255]. Примечательным являлось то, что в половине случаев женщины с клеточной миомой не имели родов, у каждой 10-й установлено бесплодие, у каждой 4-й – ранее перенесенный воспалительный процесс матки и придатков матки, единичные аборты – в каждом 2-м случае. В свою очередь, редкие указания на многократные аборты и кюретажи матки, низкая частота полипов эндометрия, а также отсутствие случаев гиперплазии эндометрия – отождествляет больных клеточной и простой миомой, подчеркивая единство в механизмах патогенеза изолированной миомы матки. Клиническая симптоматика у каждой 2-й женщины, как и, в случаях с простой миомой, характеризовалась умеренно выраженным тазовым болевым синдромом, но в отличие от предыдущей группы, у каждой 4-й – установлены симптомы нарушения функции соседних органов, в половине случаев больные страдали гиперполименореей, в каждом 3-м случае – анемией. Воспалительные процессы в удаленных органах были редки, узлы чаще множественные и интерстициальные, у каждой 5-й больной встречались атипические и центрипетально расположенные миомы. В половине случаев установлены дистрофические изменения в узлах, возможно, этим фактом можно объяснить низкую эффективность медикаментозной терапии. Поскольку эффект блокаторов прогестероновых рецепторов, либо селективных модуляторов в условиях нарушенного клеточного метаболизма и транспортного коллапса межклеточного вещества, закономерно будет недостаточным либо отсутствовать. Показаниями к операции являлись быстрый рост и большой размер миомы. Результатами нашего исследования установлено

преобладание множественного характера миоматозных узлов у больных с клеточным морфотипом миомы матки, быстрый её рост в сравнении с простой миомой. Известно, что киническая картина клеточной миомы матки сопровождается выраженной симптоматикой, болевым абдоминальным синдромом с нарушением функции соседних органов и анемией, как раз за счет множественных узлов с быстрым ростом и это созвучно с результатами нашего исследования [107, 108]. Одной из отличительных и важных особенностей в группе больных клеточной миомой была высокая частота (18,2%) оперативных вмешательств на матке во время беременности (кесарево сечение, ушивание перфорационного отверстия на матке). По сути, сформированные преваскулярные зоны роста вокруг поврежденной структуры миометрия призваны играть важную роль в процессе регенерации и заживления, при этом, они могут явиться очагами асинхронного роста, активными преваскулярными зонами неоангиогенеза, где и формируются миоматозные узлы [26, 123]. Мы предполагаем, что операционная травма миометрия во время беременности может выступать в качестве еще одного дополнительного повреждающего фактора, придающего пролиферативным процессам в матке высокий уровень интенсивности [25, 34, 111], способствуя, тем самым, формированию клеточного морфотипа миомы. Примечательно, что в наше исследование вошли две пациентки с ростом клеточной миомы в постменопаузе, необходимо признать, что это явление крайне редкое. Причем, одна из них (П., 58 лет, менопауза 4 года) 35 лет назад перенесла оперативное вмешательство в объеме ушивания перфорационного отверстия на матки во время медицинского аборта. Вторая больная (А., 60 лет, 6 лет менопауза) длительное время страдала гипотиреозом и нерегулярно выполняла рекомендации врача, направленные на коррекцию функции щитовидной железы. Мы далеки от мысли позиционировать данные факты как систему, из-за малого числа обследованных больных, но принять во внимание эту особенность было бы резонно.

Таким образом, в группе больных клеточной миомой нами прослеживается воздействие как минимум 2-х повреждающих факторов: ежемесячной ишемии с гипоксией и механической травмы миометрия во время беременности на фоне

гипотиреоза. Возможно, что такое наложение нескольких патологических эффектов и реализуется в конечном итоге высоким уровнем пролиферации и формированием клеточного морфотипа миомы.

Больные изолированным аденомиозом были перименопаузального возраста, в подавляющем большинстве рожавшие, с редкими случаями бесплодия в анамнезе. Каждая вторая пациентка имела указания на наличие меноррагии с самого начала становления менструальной функции, что было не характерно для больных изолированной миомой. Кроме того, у больных аденомиозом нами установлены единственные в нашем исследовании случаи раннего и позднего менархе, что свидетельствует о существовании изначальной дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы с нарушением соотношения циклической секреции гонадотропных и стероидных гормонов. Многими авторами подчеркивается формирование неблагоприятного преморбидного фона у больных аденомиозом с периода менархе [34, 110] и это подтверждают результаты нашего исследования. Клиническая симптоматика изолированного аденомиоза была скудна, проявляясь умеренно выраженным тазовым болевым синдром у каждой второй пациентки, в каждом 10-м случае установлена гиперполименорея. Размеры матки определялись средними или малыми, основным показанием к оперативному лечению было наличие объемного образования в придатках матки. При исследовании удаленных органов больных изолированным аденомиозом нами установлен высокая частота фоновых заболеваний шейки матки, некоторое преобладание диффузной формы аденомиоза над узловой, воспалительные изменения матки и придатков матки встречались редко. Выдающейся особенностью являлась значимо высокая частота многократных грубых кюретажей в связи с гиперпластическими процессами эндометрия и оперативных вмешательств на шейке матки с использованием электрохирургических энергий прошлого века. Это является веским аргументом в поддержку ключевого патогенетического звена аденомиоза – «механического повреждения переходной зоны» [34]. Больные аденомиозом в нашем исследовании имели самый высокий уровень анемии, при этом каждая вторая пациентка страдала меноррагией. Возможно, имели место механизмы, связанные с нарушением всасывания гемопо-

этических факторов в желудочно-кишечном тракте, обусловленные высоким уровнем заболеваний органов пищеварительной системы в данной группе больных [61]. Кроме того, обращала внимание значимо высокая частота холецистэктомий перенесенных ранее. Известно, что желудочно-кишечному тракту и гепатобилиарному комплексу в частности, принадлежит ведущая роль в инактивации и конъюгации стероидных гормонов. В свою очередь, нарушение метаболических функций печени и кишечника способствует длительной циркуляции эстрогенов и их активных метаболитов, что поддерживает состояние длительной гиперэстрогении [26, 32]. Подтверждением гиперэстрогении у больных аденомиозом являлся самый высокий уровень гиперпластических процессов эндометрия в анамнезе и наибольшая частота атипической гиперплазии, установленной в нашем исследовании. Кроме того, наиболее частое сочетание аденомиоза с текаматозом, наружным генитальным эндометриозом и опухолями яичников обусловливает и поддерживает локальную гиперэстрогению внемиометрального происхождения, что лишь поддерживает активность пролиферативных процессов в матке [34, 100]. Таким образом, особенности преморбидного фона и соматического здоровья больных изолированным аденомиозом, свидетельствуют в пользу абсолютной или относительной гиперэстрогении – одного из важных звеньев патогенеза аденомиоза и гиперплазии эндометрия [32, 35, 71, 162].

Известно, что с одной стороны, эстрогены оказывают непосредственное генотоксическое действие, усиливая процессы пролиферации в эндометрии с исходом в гиперплазию. С другой – гиперэстрадилимия в матке способствует развитию нейроциркуляторных дистоний в сосудистой системе, ишемии и гипоксии в органе, аберрантно активируя пути передачи сигналов эстрогена на стволовые клетки, изменяя процесс их дифференцировки [103, 123]. Кроме того, чрезмерная и длительная эстрогеновая стимуляция способствует высвобождению гиалуронидазы и деполимеризации основного вещества соединительной ткани, что делает несостоятельным гистобиологический барьер и облегчает повреждение переходной зоны между эндометрием и миометрием при механической травме [32, 80]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том,

что в случаях изолированной формы аденомиоза имеет место совокупное повреждающее воздействие на миометрий, как минимум, двух факторов: гиперэстрогении и механической травмы.

Больные с сочетанием миомы матки и аденомиоза были перименопаузального возраста, в каждом 3-м случае с периода менархе страдали меноррагией и в каждом 5-м – полименореей. Пациентки в своем большинстве имели роды и многократные медицинские аборты в анамнезе. Установлена высокая частота заболеваний сердечнососудистой системы – в каждом 2-м случае, самый высокий уровень заболеваний почек и органов дыхания. Обращала на себя внимание, высокая частота оперативных вмешательств на щитовидной железе по поводу узлового зоба. Таким образом, больные с клеточной миомой, как в изолированном варианте, так и, в сочетании с аденомиозом имели высокую частоту патологии щитовидной железы со снижением её функции. На наш взгляд, это не случайно и еще раз подтверждает, что тиреоидный статус является своеобразным фоном, определяющим интенсивность пролиферативных процессов. В свою очередь, гипотиреоз следует считать предиктором рецидивирующего течения заболевания и пролиферации в миоматозных узлах.

Сопутствующая гинекологическая патология, в данной группе больных, характеризовалась высокой частотой гиперпластических процессов эндометрия, функциональных кист яичников и воспалительных заболеваний шейки матки.

Клиническая симптоматика у больных сочетанной патологией была более выраженной, нежели у пациенток с изолированными формами пролиферативных заболеваний матки – установлена высокая частота нарушений менструального цикла по типу гиперполименореи, что согласуется с большинством литературных источников [138, 172, 185, 186, 329]. Кроме того, умеренно-выраженный болевой абдоминальный синдром регистрировался в подавляющем большинстве случаев, при этом в трети случаев – с вовлечением соседних органов, у каждой 5-й – боль имела выраженные характеристики. Миоматозные узлы в подавляющем большинстве были больших размеров и при этом множественные. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что при сочетании аденомио-

за с клеточной миомой, как и в случаях изолированной клеточной миомы, определялась высокая частота дистрофических изменений в узлах – у каждой 2-й пациентки. Это важно учитывать при выборе терапии, поскольку рассчитывать на эффект гормональных препаратов в таких условиях не приходится.

Интересной особенностью больных с сочетанной патологией, на наш взгляд, была высокая частота перенесенных аппендэктомий ранее. Известно, что лимфоидная ткань червеобразного отростка обеспечивает его участие в иммунной защите организма и, в некотором роде, позволяет относиться к нему как к «кишечной миндалине» по аналогии с «нёбными миндалинами» [154, 254]. В связи с этим, изменения в иммунной системе после перенесенной аппендэктомии закономерны и вполне ожидаемы. В литературе описано существование значимого повышения риска острого инфаркта миокарда [173] и жирового гепатоза при выполнении аппендэктомиии до 20-летнего возраста [155]. Подтверждением исходной иммуносупрессии у больных с сочетанной патологией, в отличии от пациенток с изолированными формами заболевания, является наличие в группе раков различной локализации: эндометрия, маточной трубы, яичника и щитовидной железы. Кроме того, в пользу изначально сниженной иммунореактивности у больных с сочетанной патологией свидетельствует высокая частота длительно существующих сальпингитов, эндометритов и эндоцервицитов, как правило, сопряженных с иммунодефицитными состояниями [115]. Точно так же, как и высокий уровень воспалительных изменений в удаленных органах, особенно в шейке матки, установленных в нашем исследовании – подтверждает наличие исходного иммунодефицита у больных сочетанной патологией. Считается, что в патогенезе хронического эндометрита определяющую роль играет постинфекционный аутоиммунный синдром с повышением в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов и аутоантител к белкам эндометрия [150]. Клетки эндометрия с измененными антигенными свойствами, в условиях исходной иммуносупрессии и утраченной надзирательной функции макроорганизма, с легкостью эксплантируются в толщу миометрия. В свою очередь, отсутствие подслизистого слоя между эндометрием и миометрием значительно облегчает

смещение гетеротопий. К тому же, барьерная функция ретикулярной мембраны вокруг базальных желез, в условиях персистирующего воспалительного процесса и повреждающего воздействия бактериальных и тканевых гиалуронидаз, не способна оказать сдерживающего эффекта, что увеличивает риск развития аденомиоза. Кроме того, считается, что ретикулярная мембрана заметно стирается после родов и абортов [32]. Считается, что формированию аденомиоза во время беременности способствует инвазия трофобласта по ходу волокон эндометрия, что создает условия внедрения эндометрия в миометрий, особенно у повторнородящих [143, 172, 252]. По сути, рожавшие женщины, с наличием многократных абортов и выскабливаний полости матки в анамнезе, преобладающие в группах с аденомиозом, как в изолированном, так и с сочетанном варианте, в отличии от женщин с изолированной миомой, подвержены риску развития аденомиоза еще и по этой причине [32, 43, 44]. Необходимо заметить, что эпителий не способен врастать в неизмененную соединительную ткань, лишь при ее недостаточности. Именно соединительнотканным компонентам матки принадлежит защитная функция от роста эндометрия в толщу миометрия [32]. М.М. Дамиров объясняет развитие аденомиоза с позиции концепции соединительнотканной недостаточности, где длительное воздействие инфекционных агентов, гиперэстрогении и травмы приводят к неполноценности соединительнотканных компонентов матки [32]. Результаты нашего исследования подтверждают данные представления, высокая частота хронических воспалительных процессов, ДЭК шейки матки, грубых кюретажей и гиперэстрогения являются факторами риска развития аденомиоза как в изолированном, так и сочетанном варианте. В этой связи, установленный в нашем исследовании высокий уровень варикозной болезни нижних конечностей у больных аденомиозом, патологии, обусловленной генетической недостаточностью матрикса соединительной ткани [134, 370], выглядит закономерно. Это подтверждает теорию «физиологической системы соединительной ткани», сформулированной ещё в середине прошлого столетия К.П. Улезко-Строгоновой, но не нашедшей поддержки в свое время [128].

Таким образом, при сочетанной патологии повреждающими факторами выступают воспалительные агенты – бактериальные и тканевые гидролазы, а также механическая травма на фоне исходной иммунносупрессии и генетически обусловленной соединительнотканной недостаточности. Клетки эндометрия с измененными антигенными свойствами за счет персистирующего хронического воспалительного процесса, смещаются в толщу миометрия и формируют вокруг себя воспалительные инфильтраты, которые по определению А.Л. Тихомирова и являются «зонами роста» миомы [123]. Это позволяет рассматривать сочетанную патологию, как аутоиммунное воспаление [96] и, сообразно с этим, обоснованно выбирать лечебные и противорецидивные мероприятия.

Пациентки с ЛМС были старшего возраста, в среднем постменопаузального. В большинстве – рожавшие женщины, с редкими воспалительными заболеваниями органов малого таза в анамнезе, но при этом у каждой 3-й пациентки были указания на наличие длительно существующей не актуальной миомы матки в анамнезе. Кроме того, оказалась высокая частота рака молочной железы и других пролиферативных заболеваний внегонадной локализации в анамнезе. В нашем же исследовании у каждой 2-й регистрировался злокачественный процесс в яичнике. Обращало внимание наличие высокой частоты сахарного диабета, ожирения и оперативных вмешательств на почках. Клиническими проявлениями, почти в половине случаев были: кровотечение в постменопаузе и у каждой 5-й – рост опухоли в перименопаузе. Узлы саркомы определялись в половине случаев единичными, вторичные изменения установлены в каждом 5-м случае и это – только некроз узла.

Традиционно, все пролиферативные заболевания матки являются типичными гормонозависимыми, обусловленными не столько системным уровнем, сколько локальной гиперэстрогенией [103, 107]. Считается, что в основе доброкачественных процессов в миометрии лежат патогенетические механизмы, связанные с локальными нарушениями тканевого гомеостаза, обусловленные его повреждением различными неблагоприятными факторами [127, 347]. Изучение сывороточного гормонального профиля в нашем исследовании свидетельствова-

ло об отсутствии значимых различий содержания как эстрадиола, так и прогестерона у больных с различными вариантами пролиферативных заболеваний матки, как доброкачественных, так и злокачественной гладкомышечной опухоли матки – лейомиосаркомы. Кроме того, гормонемия больных женщин была сопоставима с уровнями половых стероидов в сыворотке крови здоровых, что позволяет относиться к пролиферативным заболеваниям матки, как к локальному процессу непосредственно в матке, тем более, что на сегодняшний день доказана возможность непосредственного синтеза, захвата и метаболизма половых гормонов в тканях матки.

Сравнительный анализ анамнестических и клинико-морфологических данных больных с пролиферативными заболеваниями матки, позволяют рассматривать миому, аденомиоз и их сочетание, различными типами реагирования макроорганизма на повреждение (гипоксия, ишемия, механическая травма, воспалительные агенты, гиперэстрогения). При повреждении клеток различных органов и тканей, вне зависимости от причин, возникают каскадные и патогенетически обусловленные друг другом фазы единого патологического процесса. При этом развиваются несколько типов защитных реакций с неспецифической активацией ряда аварийных генетических программ: генов белков теплового шока (БТШ), немедленных генов предраннего ответа (НГПР), антионкогенов, генов-регуляторов апоптоза, генов маркера стареющих и поврежденных клеток (АСК). Защитные генетические программы саногенны и патогенны одновременно, поэтому последствия повреждения всегда неоднозначны [39]. Предполагается, что травматическое повреждение матки в соответствующих условиях способно вызывать соматические мутации клеток, что и реализуется в последующем неопластической трансформацией [26] с формированием различных клинических форм в зависимости от индивидуальных генетических и эпигенетических особенностей. Так, НГПР способны активировать клеточную пролиферацию в том случае, если их считывание в клетках происходит на фоне достаточного количества ростовых сигналов. Ростовые факторы (эпидермальный, тромбоцитарный, инсулиноподобный факторы роста, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3) усиливают митотическую ак-

тивность, стимулируя клеточное деление, активируют репаративные процессы и пролиферацию. В свою очередь, факторы, подавляющие пролиферацию, так называемые «антиростовые» (фактор некроза опухолей – TNF-α, трансформирующий фактор роста – TGF-b, интерфероны), способны запускать апоптоз, в том случае, если ростостимулирующий фон недостаточен. Важно, что неспособность клетки вступить в апоптоз и утрата возможности вовремя умереть – большое зло, это приводит к возникновению неограниченно пролиферирующего клона клеток, что наблюдается при онкологических заболеваниях [39].

В свете морфологических знаний повреждение тканей, не зависимо от природы агента, реализуется комплексной местной сосудисто-мезенхимальной реакцией – воспалительным процессом, древнейшей, унифицированной комплексной реакцией организма [39]. Воспаление складывается из тесно связанных между собой и последовательно развивающихся фаз альтерации, экссудации и пролиферации. Выраженность воспалительного процесса, с большим или меньшим, преобладанием его отдельных стадий, определяется, с одной стороны, природой и длительностью воздействующего фактора, с другой – состоянием и особенностями реактивности организма, что в конечном итоге определяет клинический сюжет и патогенетический вариант заболевания. К примеру, чрезмерная пролиферация поврежденного сосудистого эндотелия лежит в основе патогенеза атеросклероза [60], затянувшаяся стадия альтерации реализуется гнойно-деструктивным процессом придатков матки [135]. Преобладание стадии экссудации характерно для хламидийной инфекции, что и реализуется в последущем хламидийным перигепатитом, тогда как стадия альтерации, при этом, оказывается стертой. Патогенетической особенностью трихомонадной инфекции является наиболее выраженное проявление стадии пролиферативных изменений, характеризующихся интерстициальным и гранулематозным воспалением [62, 63]. Воздействие повреждающих факторов (инфекционных, механических, токсических) на ткани и органы репродуктивной системы женщины, вовлекает высшие внегипоталамические и гипоталамо-гипофизарные структуры, нарушая тем самым баланс механизма отрицательной обратной связи с нейрогормональным и гормональным

нарушениям. Это впоследствии и формирует патологический порочный круг, вовлекающий в процесс другие эндокринные реакции и связанные с ними осложнения (нарушения функциональной активности щитовидной железы, надпочечников, обменные нарушения и др.) [62, 63].

Инфекционно-воспалительная концепция развития гиперпластических процессов гениталий подтверждается результатами исследования последнего десятилетия [62, 63, 342]. Многими авторами подчеркивается важная роль в патогенезе миомы матки воспаления и повреждения миометрия [10, 64, 123].

Считается, что активация митотической активности в матке, индуцируемая воспалением, является причиной оксидативного стресса и активации свободнорадикальных процессов, это способствует усилению роста эндометриальных гетеротопий при эндометриозе [5, 32]. На сегодняшний день доказано, что молекулярной основой патогенеза эндометриоза являются провоспалительные процессы, в связи с чем, эндометриоз (аденомиоз) приравнен к хроническому воспалительному заболеванию с дисфункцией иммунной реактивности матки, способствующей сохранению и росту эндометриальных имплантатов [285]. Подтверждением этого является высокая экспрессия системы Toll-подобных рецепторов в очагах аденомиоза, коррелирующая с содержанием ИЛ-6 и ИЛ-8 [349], что сопровождается повышением пролиферативной, ангиогенной и инвазивной клеточной активностью с одновременным снижением проапоптотических и иммунных функций.

Подтверждением воспалительной концепции доброкачественных пролиферативных заболеваний матки служат результаты патоморфологического исследования удаленных органов, проведенного нами. Воспалительные изменения определены: при простой миоме матки – в 38,7% случаях, при клеточной миоме матки – в 47%, при изолированном аденомиозе – в 52,7%, при сочетании миомы матки и аденомиоза – белее, чем в 87% случаях. В свою очередь, при лейомиосароме матки воспалительные изменения определялись в редких случаях – в 10,3%.

Кроме того, исследование сывороточных уровней острофазных белков и белков семейства макроглобулинов при всех вариантах пролиферативных про-

цессов как доброкачественных, так и при злокачественной лейомиосаркоме, продемонстрировало типичную воспалительную реакцию на системном уровне. Динамика классического негативного реактанта воспалительной реакции – МГ имела очевидную тенденцию к снижению содержания протеина, в ряде случаев значимую, по мере усиления интенсивности процессов пролиферации, присоединения аденомиоза и, наконец, злокачественной трасформации миометрия. Характер изменений сывороточных концентраций АБГ не имел специфических особенностей при доброкачественных пролиферативных процессах, которые можно было бы связать с эстрогенной зависимостью при изолированном аденомиозе, либо прогестероновой чувствительностью в случаях изолированной миомы матки. Но, уровень белка повышался у больных со злокачественной трансформацией миометрия и в случаях сочетанной патологии, при этом значимо в сравнении с показателями здоровых женщин. АБГ обладает выраженным иммуносупрессивным действием и увеличивается в сотни раз во время беременности, обеспечивая иммунотолерантность женского организма к наполовину чужеродному плоду [268]. В нашем исследовании повышенный уровень АБГ определенно свидетельствует о наличии иммуносупрессивного состояния больных лейомиосаркомой и сочетанной патологией. Увеличение сывороточного содержания иммунных комплексов характерно для аутоиммунных процессов [41]. Нами установлено увеличение концентрации иммунных комплексов IgG-АБГ и IgG-МГ при сочетанной патологии, что позволяет относиться к данному клинико-патогенетическому варианту как к аутоиммунному воспалению [41].

При исследовании сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов и острофазного реактанта лактоферрина мы наблюдали аналогичный результат – типичная воспалительная реакция характеризовалась повышением уровней лактоферрина в 1,5–3 раза и цитокинов в 2–40 раз по мере появления пролиферации в узлах, присоединения аденомиоза, достигая наивысших значений при злокачественной трансформации миометрия.

На сегодняшний день является доказанным факт нарушения в синтезе и рецепции прогестерона при миоме матки, как главного патогенетического звена

[257, 347]. В свою очередь, аденомиоз является эстроген-зависимой патологией, характеризующейся инвазией железистого и стромального компонента базального слоя эндометрия в миометрий, при этом очаги аденомиоза и гиперплазированный эндометрий не имеют патогенетических различий [32, 129]. В основе патогенетических механизмов аденомиоза лежит низкий уровень экспрессии PGR с недостаточным ответом на прогестероновую стимуляцию, что в последующем реализуется гипертрофией и эктопией эндометрия [32, 80]. Известно, что провоспалительным цитокинам свойственно трансформировать рецепторную систему матки – с одной стороны, с другой – стимулировать пролиферативные сигнальные пути и влиять на экспрессию определённых групп генов [62, 63, 347]. Проведенный нами сравнительный анализ экспрессии генов эстрогеновых (*ER*) и прогестероновых (*PGR*) рецепторов при различных вариантах пролиферативных заболеваний матки выявил ряд закономерностей, часть из которых на сегодняшний день доказана, результаты нашего исследования подтверждают это. Нами установлено, что показатели экспрессии генов стероидных рецепторов у больных изолированной миомой в узловых образованиях и окружающем миометрии были сопоставимыми между собой. В свою очередь, у пациенток с аденомиозом как в изолированном, так и сочетанном варианте, несмотря на наличие гиперплазии лейомиоцитов вокруг очагов аденомиоза, уровни экспрессии генов стероидных рецепторов в узловых образованиях были значимо выше, по сравнению с показателями экспрессии генов в окружающем миометрии. Возможно, это свидетельствует о мозаичном выпадении экспрессии рецепторов к половым стероидам в миометрии у больных аденомиозом [73]. Но если рассматривать пролиферативные процессы с позиции различий специфичности тканей, коими являются миометрий и эндометрий, то реакция тканей на повреждающие или стероидные стимулы должна иметь особенности. Миометрий и эндометрий отличает не только происхождение, клеточный и биохимический состав, активность в течение менструального цикла [83], но главное – биологические и стратегические задачи этих тканей. Основное предназначение миометрия заключается в гипертрофии и гиперплазии, когда гладкомышечный орган весом в 40 г трансформируется в плодовместилище весом

1200-1400 г, способное нести в себе концепт 4000–4500 г [102]. Функция миометрия сводится к выполнению определенной работы – изгнанию плода во время родов [144, 202], в связи с чем, миометрий именуется «силовым» [102]. В норме гиперплазия и гипертрофия миоцитов начинается еще в лютеиновую фазу овуляторного цикла, где именно прогестерону принадлежит ключевая роль – активации морфогенетических процессов гиперплазии миогенных элементов, их дифференцировке и активации процессов коллагеногенеза в межуточной ткани [101]. В настоящее время доказана способность прогестерона экспансировать стволовые-прогениторные клетки при раке молочной железы [196, 277]. Возможно, аналогичный механизм лежит в основе трансформации стволовых-прогениторных клеток при лейомиоме. Повреждение миометрия ежемесячной ишемией и гипоксией создают патологические условия, где повреждающие сигналы модифицируют микроокружение миоцитов, дестабилизируют стволовые клетки, подвигая их к пролиферации и дифференциации в миобласты [11, 238, 277, 304]. Принято считать, что стволовая клетка дифференцируется в ответ на полученные сигналы, а её микроокружение (внеклеточный матрикс, окружающие клетки) контролирует и направляет процесс реализации соответствующей функции [327]. Это согласуется с предположениями других авторов считающих, что вариант пролиферативного процесса в матке обусловлен разницей в числе и особенностях регуляции стволовых/прогениторных клеток [11]. Можно думать, что поврежденный миометрий способен транслировать сигналы стволовым клеткам, расположенным исключительно на наружной апикальной стороне Junction Zone (JZ) – запрограммированным к развитию в миобласты. Так, в результате гиперплазии миогенных элементов de novo образуется анохронный пласт миометрия, который достигнув критической массы, на определенном этапе своего развития трансформируется в миоматозный узел [101].

Известно, что активирующие сигналы половых стероидных гормонов и факторов роста проводятся в клетку геномными (прямыми и непрямыми) и двумя негеномными путями – PI3K/Akt-mTOR (фосфатидилинозитид-3-киназа) и MAPK/ERK (митоген-активированная протеинкиназа) [214, 298]. Нами установ-

лено преобладание показателей экспрессии генов прогестероновых рецепторов над эстрогеновыми как в миоматозных узлах, так и в миометрии у больных изолированной миомой, причем максимальные показатели определялись у больных клеточной миомой. Эффект прогестеронового воздействия различен, в зависимости от разновидностей рецептора, их корегуляторов, а также тканей и клеток приложения, при этом гормону доступны оба сигнальные пути. Например, индукция созревания ооцитов прогестероном реализуется через активацию Src/Ras/MAPK (mitogen-activated PGRotein kinases) сигнального пути. Позже была установлена ключевая роль прогестерона в патогенезе лейомиомы матки через активацию PI3K/акт сигнального пути [189], регулирующего пролиферацию мезенхимальных клеток, метаболизм и выживание клетки по нескольким механизмам, в том числе ингибируя проапоптотические белки семейства Bcl-2 (Bax и Bad), подавляя апоптоз [315]. Антагонистом PI3K сигнализации выступает опухолевый супрессор PTEN, снижение или потеря активности PTEN способствует активации пути PI3K и усилению пролиферативных процессов [164, 311]. Напротив, активация PTEN – терминирует PI3K-сигнальный путь, останавливает клеточное деление и индуцирует апоптоз. В связи с этим, у больных изолированной миомой показатели экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2, свидетельствующие о подавлении апоптоза, преобладали над уровнем экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67, что представляется весьма интересным. С одной стороны, это свидетельствует о подавлении апоптоза, как доказанного механизма увеличения узлов в объеме и роста миомы матки [23, 36, 59]. С другой – подтверждает ключевую роль прогестерона в патогенезе лейомиомы матки, в частности, антиапоптотического воздействия гормона, проявленного в экспрессии антиапоптотических белков семейства Bcl-2 [23, 36, 59]. При этом нами установлен значимо высокий уровень экспрессии генов опухолевого супрессора PTEN как в узловых образованиях, так и окружающем миометрии у больных с изолированной миомой матки, по сравнению с показателями PTEN у больных с аденомиозом в сочетанном и изолированном варианте. По всем правилам, высокая активность PTEN призвана терминировать PI3K-сигнальный

путь и индуцировать апоптоз. Но мы не увидели в этом противоречий, и считаем, что основную роль в механизмах регуляции роста изолированной лейомиомы матки играет MAPK/ERK-сигнальный путь, стимулируемый прогестероном. В то время как PI3K/Akt-путь, за счет высокой экспрессии гена опухолевого супрессора PTEN, угнетен и не может участвовать в механизмах регуляции данного патогенетического варианта, что согласуется результатами ряда исследователей [177, 232]. Кроме того, PI3K/Akt-путь не может рассматриваться в регуляции роста миомы еще и по той причине, что миома матки не является, по сути, истинной опухолью, а представляет собой гормоночувствительный пролиферат [336]. Еще одна особенность, на наш взгляд, чрезвычайно важна: интенсивность процессов апоптоза и пролиферации в узлах клеточной миомы определялась равнозначной, но в окружающем миометрии установлен максимально высокий уровень экспрессии гена *ERα*, он был сопоставим с показателями больных простой миомой и значимо выше, в сравнении с уровнем экспрессии в остальных группах исследованных. На наш взгляд, это имеет важное патогенетическое значение, определяя быстрый рост и высокий риск рецидивировани клеточной миомы. Известно, что эстрадиол опосредованно индуцирует экспрессию PGR, увеличивает их биологическую доступность, повышает чувствительность тканей к прогестерону [306]. Максимально высокая экспрессия гена *ERα* в окружающем миометрии и узлах больных КМ, обусловленная местной гиперэстрогенемией [103], закономерно реализуется и чрезмерной стимуляцией PGR с выраженной гиперплазией и гипертрофией миометрия. В связи с чем, противорецидивные лечебные мероприятия, у больных клеточной лейомиомой, должны быть направлены не на модуляцию, либо блокирование прогестероновых рецепторов, а на устранение причины гиперэкспрессии эстрогеновых рецепторов, то есть иметь антиэстрогенное воздействие.

С одной стороны, способность миометрия реагировать на повреждающие и стероидные стимулы гипертрофией и гиперплазией, с позиции биологического предназначения ткани и, согласно клеточной программе лейомиомцита выглядит закономерно и стратегически оправданно. С другой стороны, с целью реге-

нерации ткани и поддержания гомеостаза миометрия в ответ на повреждение и травму, стволовые клетки побуждаются к развитию именно в лейомиобласты – субстрата для формирования узлов миомы [180, 240]. В настоящее время установлено, что лишь в раннем эмбрионе плюрипотентные стволовые клетки могут являться предшественниками всех тканей. В свою очередь, соматические стволовые клетки не настолько пластичны, как сообщалось ранее, и их диапазон ограничен потенциальными возможностями тканей, в которых они находятся. Если патологические процессы не касаются метаплазии и злокачественности, стволовые клетки остаются в стабильном состоянии, но в случаях повреждения – способны развиваться в клетки с узкоспециализированными функциями [180]. В свою очередь, значительные генетические мутации и химические воздействия, напротив, способствуют трансдифференцировке в другие типы клеток или ткани, как это бывает в случаях саркомы матки [180, 200, 292]. Иммуногистохимическое исследование ткани лейомиосаркомы матки в нашем исследовании установило наличие экспрессии специфического маркера эпителиальной ткани цитокератина в 15–20% образцах исследуемой ткани опухоли, что и свидетельствует о несвойственной дифференцировке стволовых клеток гладкомышечного органа и подтверждает данную точку зрения [180, 200]. Кроме того, мы не наблюдали выраженного подавления апоптоза в ткани лейомиосаркомы, экспрессия антиапопточеского белка Bcl-2 определялась на среднем уровне, но маркер пролиферативной активности Ki-67 в нашем исследовании имел максимально высокие значения. При этом, показатели экспрессии гена опухолевого супрессора PTEN и генов стероидных рецепторов как в опухоли, так и окружающем миометрии были минимальными и значимо низкими, в сравнении с таковыми при изолированной лейомиоме. Это подтверждает общепризнанную точку зрения о гормональной независимости гладкомышечной злокачественной опухоли лейомиосаркомы [179]. Известно, что не только стероидные гормоны, но и факторы роста, цитокины способны активировать PI3K/Akt-mTOR сигнальный путь [214, 298]. В свою очередь, опухолевый супрессор PTEN выступает антагонистом данного сигнального пути, призванный его терминировать, останавливать клеточное де-

ление и индуцировать апоптоз. Угнетение или потеря активности PTEN активирует PI3K и способствует усилению пролиферативных процессов [164]. В случаях лейомисаркомы нами установлено угнетение PTEN, наряду с максимально высокой экспрессией маркера пролиферативной активности Ki-67, что позволяет считать основным механизмом регуляции роста лейомисаркомы PI3K-AKT-mTOR сигнальный путь. Наши данные согласуются с мнением исследователей о возможной активации онкогенной липидной киназы PIP3 в опухолях гладких мышц матки и способности PI3K-AKT-mTOR сигнального пути регулировать рост маточных и вне маточных сарком [151, 198, 229]. Довольно часто лейомиосаркома и лейомиома матки имеют сходную симптоматику, при этом их предоперационная и интраоперационная дифференциация является сложной задачей [170, 344]. Кроме того, существуют трудности гистологической классификации маточных гладкомышечных опухолей в отношении их злокачественного потенциала и отсутствует общепризнанная система оценки степени злокачественности лейомиосарком [51, 170, 344]. Принимая во внимание все выше сказанное, считаем, что показатели экспрессии гена PTEN в ткани могут быть использованы в качестве маркера злокачественности при верификации лейомиомы и лейомиосаркомы матки в сложных диагностических случаях. Такой опыт уже существует: при анализе биопсийного материала в случая «сложной атипической гиперплазии эндометрия» при отсутствии фосфатазы PTEN, последующее исследование ткани матки после гистерэктомии, в 100% случаях выявляло «рак эндометрия» [287]. Понятно, что генетически детерминированное угнетение и потеря PTEN в случаях пролиферативных доброкачественных заболеваниях матки будет сопряжено с высокой степенью активности PI3K-AKT-mTOR сигнального пути и, соответственно, наличием реального риска малигнизации. В связи с этим, полезным будет использование показателя экспрессии гена PTEN в качестве критерия благоприятного прогноза после миомэктомии, что позволит создать группу повышенного риска развития злокачественного процесса и организовать соответствующую диспансеризацию для этой категории больных. В практической деятельности с этой целью используются показатели TIMP-1 (иммуногистохимический маркер тканевого ин-

гибитора металопротеиназ) в окружающем миометрии, уровень экспрессии PGR (иммуногистохимический маркер рецепторов прогестерона), показатели Ki-67 и VEGF в миометрии и в узлах [49, 246]. Снижение экспрессии фосфатазы PTEN при иммуногистохимическом исследовании в случаях рака простаты используется в онкологии для оценки риска рецидива данного опухолевого заболевания [184].

Заслуживает внимание установленный факт наличия высокой частоты (34,5%) не актуальной миомы матки в анамнезе у женщин с лейомиосаркомой матки, что созвучно с литературными указаниями о сочетании лейомиосаркомы и лейомиомы матки, либо наличии «лейомиосаркомы в лейомиоме» в 30%–60% случаях [19, 136, 292]. Исследования последних лет позволяют с полной уверенностью исключить риск малигнизации лейомиомы [273] и результаты нашей работы полностью согласуются с данными представлениями. Основную роль в механизмах регуляции роста изолированной лейомиомы матки играет MAPK/ERK-сигнальный путь, стимулируемый прогестероном, в то время как регуляция роста лейомисаркомы осуществляется за счет активации PI3K-AKT-mTOR сигнального пути не гормональными повреждающими факторами. Коль скоро, механизмы патогенеза лейомиомы и лейомиосаркомы принципиально различны, а сочетание нозологических единиц достаточно высоко, можно думать о присоединении особенных повреждающих факторов с изменением гомеостаза и переключением сигнальных путей, что способствовало бы злокачественной трансформации миометрия в итоге. Результатами нашего исследования установлены максимально высокие уровни заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (13,8%) и ожирения (37,9%) у больных лейомиосаркомой. Сейчас уже не подлежит сомнению существование эпидемиологической и генетической связи между сахарным диабетом 2-го типа и онкологическими заболеваниями, основанной на наличии общих сигнальных путей для генов опухолевого супрессора PTEN, опосредующего действие инсулина. Соматические мутации PTEN являются одними из наиболее распространенных в канцерогенезе, а герминативные мутации с потерей функцией PTEN вызывают редкий синдром предрасположенности к развитию онкологических заболеваний – синдром Коудена (Cowden). Нами уста-

новлено наличие высокого уровня пролиферативных заболеваний в анамнезе (44,7%) и максимальная частота рака гениталий (24,2%) у больных ЛМС. PTEN также вовлечен в развитие сахарного диабета 2-го типа, поскольку сигнальный путь PI3K-AKT играет важную роль в сигнализации инсулина, кроме того, носители мутации PTEN, как правило, более тучные (ИМТ 32 против 26, $p<0,001$). Парадоксально, но выраженное повышение чувствительности к инсулину происходило у них в тесной связи с развитием ожирения, хотя обычно резистентность к инсулину считается предвестником сахарного диабета 2-го типа и ожирения [83, 314]. В унифицированном механизме повреждающего действия гипергликемии лежит дисфункция митохондрий и гиперпродукция супероксидных радикалов митохондриями, что представляет основной механизм развития окислительного стресса и повреждения тканей при сахарном диабете. Кроме неспецифического необратимого окислительного повреждения молекул ДНК, белков и липидов, активные формы кислорода и азота вызывают опосредованное повреждение клеток и тканей, активируя тем самым ряд клеточных стресс-чувствительных каскадов PI3K-AKT-mTOR сигнального пути [83]. Повреждение тканей в нашем исследовании подтверждается максимально высоким уровнем сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов, значимым увеличением острофазнного реактанта лактоферрина и низким уровнем классического негативного реактанта МГ у больных лейомиосаркомой.

Нами установлено, что больные изолированным аденомиозом, практически все рожавшие, со значимо высоким уровнем атипической и простой гиперплазии эндометрия и, соответственно, с длительно существующей гиперэстрогенией, высокой частотой многократных внутриматочных вмешательств и абортов. Все перечисленные моменты являются повреждающими эндометрий факторами, в данной группе больных, которые воздействуя на зону эндо-миометриального соединения, активируют стволовые клетки, расположенные исключительно на внутренней дистальной стороне, способствуя к их дифференцировке в железистый эндометрий [147, 178, 332]. Такая особенность стволовых клетки реагировать в ответ на повреждающие сигналы и травму эндометрия с целью его регенерации

и поддержания гомеостаза весьма закономерна и стратегически оправдана, сообразно с биологическими задачами ткани [180, 240]. С позиции биологического предназначения и, согласно клеточной программы архиометры [345], составной частью которой является эндометрий, на стероидные стимулы она должна отвечать гиперплазией, потому как функционально предназначена для обеспечения маточной перистальтики, пролиферации и дифференцировке эндометриальных структур [144, 202, 345]. Отсутствие травм и повреждений ткани, соответственно, устраняет и потребность ткани в регенерации, что позволяет микроокружению поддерживать стволовую клетку в покоящемся состоянии.

В очагах аденомиоза нами установлено сочетание высокой интенсивности пролиферации эндометриального эпителия (Ki-67) с чрезвычайно низким уровнем апоптоза в условиях преобладания экспрессии генов эстрогеновых рецепторов над прогестероновыми, что согласуется с литературными данными и считается характерным для аденомиоза [80, 148, 216, 230]. В норме, между ER и PGR существуют закономерные взаимоотношения, предупреждающие локальную гиперэстрогению, но при аденомиозе чрезмерная эстрогеновая активность сопряжена с «молчащими» PGR. Прогестерон через PGR на стромальных клетках способен индуцировать секрецию паракринных факторов с экспрессией 17beta-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (HSD17B2), призванную метаболизировать биологически мощный эстрадиол до менее активного эстрона. В очагах эндометриоза, из-за дефекта в стромальных клетках или низкого уровня экспрессии PGR, отсутствует экспрессия эпителием HSD17B2, что сопровождается высокой локальной митогеной активностью эстрадиола. [325, 381]. Причинами недостаточной экспрессии может являться повреждение прогестероновых рецепторов или гена, их контролирующих [274]. Результатами нашего исследования установлено преобладание экспрессии генов *ER* над экспрессией генов *PGR* в очагах аденомиоза, что свидетельствует о недостаточном метаболизме эстрадиола, локальной гиперэстрогении, что и замыкает патологический круг [381]. Предполагается, что существенное увеличение соотношения ERβ/ERα в эндометриоидных тканях может подавлять экспрессию прогестероновых рецепторов

и способствовать формированию прогестероновой резистентности. Считается, что такой эффект обусловлен метилированием промотора гена *ERβ* в нормальном эндометрии, это обусловлено эпигенетическим дефектом с гипометилированием CpG островков промотора гена *ERβ*. Такая картина, по сути, отражает нарушение эпителиомезенхимных взаимодействий, лежащих в основе патологического ремоделирования тканей и органов [73]. Но, в нашем исследовании мы не выявили преобладания экспрессии гена *ERβ*, напротив, отмечалась экспрессия генов *ERα* в очагах аденомиоза и окружающем миометрии. Нами показано, что уровень экспрессии антиапоптотического белка Bsl-2 превышал показатели экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67 в 2,5 раза, что позволяет придавать угнетению процесса апоптоза ведущую роль в механизмах прогрессирования аденомиоза [54]. Важную роль в развитии гетеротопических очагов играет повышение экспрессии проангиогенного фактора роста VEGF и маркёра пролиферации клеток Ki-67 в эндометрии, а также усиление экспрессии эстрогеновых рецепторов – патогномоничных признаков хронического эндометрита [343]. В ряде работ было показано, что участие p38МАРкиназ в регуляции апоптоза не однозначно и в значительной степени зависит от типа клеток и вида стимула, индуцирующего p38МАРКсигнал. В одних клетках такой сигнал вызывает клеточную гибель, а в других – те же самые МАРкиназы стимулируют клеточную выживаемость, рост и дифференцировку [376]. Это в полной мере можно отнести к экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2, который регулируется эстрогенами и достигает пика в фазу пролиферации, а самого низкого уровня – во время секреторной фазы и менструации [217]. Еще одним фактором угнетения апоптоза в очагах аденомиоза, на наш взгляд, может выступать снижение экспрессии гена опухолевого супрессора PTEN. При этом его активность при аденомиозе, как отрицательного модулятора передачи сигналов PI3K-AKT-mTOR пути, может разниться [264]. Скорее всего, по этой же причине нет единодушия у авторов в отношении роли PI3K-AKT-mTOR сигнального пути в механизмах регуляции развития аденомиоза. Одни исследователи считают основным способом регуляции является MAPK/ERK сигнальный путь за счет его ак-

тивации провоспалительными медиаторами и активными кислородными радикалами. При этом полностью не исключается участие и PI3K-AKT-mTOR сигнального пути, так как in vitro установлена импликация PI3K-AKT-mTOR и MAPK/ERK сигнальных путей в активации uSMC при аденомиозе [338]. Другие исследователи в механизмах регуляции очагов аденомиоза подчеркивают важность активации PI3K-AKT-mTOR сигнального пути с индукцией пролиферативной клеточной активности и подавлением апоптоза за счет угнетения PTEN [264]. На сегодняшний день активно обсуждается онкологический аспект аденомиоза, при этом мнения авторов разнятся, зачастую, являясь диаметрально противоположными [32, 34,129, 223, 353]. Результаты проведенного исследования, позволяют считать наличие риска малигнизации аденомиоза вполне реальным за счет установленного нами подавления экспрессии гена PTEN в очагах аденомиоза. Потому как, именно угнетение или потеря активности PTEN способствует активации PI3K-AKT-mTOR сигнального пути с развитием рака [264, 379].

Таким образом, с точки зрения патофизиологии аденомиоз представляет собой вариант регенерации ткани вследствие совокупного повреждающего действия гиперэстрогении и механической травмы, которая реализуется гипертрофией и эктопией эндометрия в подлежащий миометрий. Возможно, такой тип реагирования определяется индивидуальными генетическими особенностями женщины и эпигенетическими факторами, влияющих на экспрессию поврежденных генов [80, 146].

Известно, что экспрессия PGR в тканях матки стимулируется эстрогенами через ER, напротив, экспрессия ER в клетках матки ингибируется прогестероном. Такая взаимосвязь между прогестероном и эстрогенами критична для нормального функционирования матки и баланса систем прогестерон/PGR и эстроген/ER [306]. Нарушение таких взаимоотношений закономерно реализуется патологическими состояниями: преобладание экспрессии генов *PGR* над *ER* – нарушением процессов в рецепции и синтезе прогестерона, гиперплазией и гипертрофией лейомиоцитов с развитием изолированной миомы, в связи с чем, в лечении миомы определенно эффективны блокаторы, либо селективные модуля-

торы прогестероновых рецепторов [140, 159]. Преобладание экспрессии генов *ER* над *PGR*, сопряжено с пролиферацией и гиперплазией эндометрия и его эктопией в толщу миометрия, когда обосновано и эффективно лечение прогестинами либо антиэстрогенными препаратами [152, 186]. В нашем исследовании установлено, что при сочетании прогестерон-обусловленной лейомиомы матки и эстроген-зависимого аденомиоза гены *ER* и *PGR* рецепторов экспрессировались в равной степени, без какого-либо преобладания и не значимо, как и процессы апоптоза и пролиферации – были сопоставимы. Уровни маркера клеточной пролиферации Ki-67 и антиапоптотических антител Bcl-2 определялись близкими в своих значениях. На наш взгляд, молекулярную основу патогенеза сочетанной патологии составляет не столько гормонзависимая клеточная пролиферация, сколько воспалительные агенты, способные активировать провоспалительные сигнальные каскады, стимулируя тем самым пролиферативные процессы в тканях. Подобный механизм активации туморогенных сигнальных каскадов агентами воспаления, опосредующих превращение предопухолевых тканей (гиперплазии, дисплазии) в опухолевые, в клетках с аномально высоким пролиферативным потенциалом описан при эндометриозе [346]. При сочетанной патологии значимая экспрессия рецепторов CD-34 и эпидермального ростового фактора в периваскулярных клетках свидетельствует о гетерогенности клеточных популяций и различной дифференцировке клеток лейомиомы и аденомиоза [31]. Возможно, неэффективность гормональной терапии при сочетанной патологии [26, 112] во многом обусловлена переключением клеточной регуляции на гормононезависимые механизмы, а именно провоспалительные. Подтверждением данной точки зрения является установленная нами максимально высокая частота длительно существующих сальпингитов, эндометритов, многократных абортов в анамнезе, а также высокий уровень воспалительных изменений в удаленных органах, особенно в шейке матки у больных с сочетанной патологией. При анализе таблиц сопряженности выявлено, что частота эндоцервицита определялась максимальной и значимо высокой у больных сочетанной патологией (χ^2=9,68; p=0,002; p^{bf}=0,029). Считается, что в патогенезе хронического эндометрита определяющую роль играет постинфекци-

онный аутоиммунный синдром. Измененные антигенные свойства эндометрия позволяют ему легко перемещаться в толщу миометрия, это сопровождается повышением в сыворотке крови уровня аутоантител к белкам эндометрия провоспалительных цитокинов и [150]. В нашем исследовании установлен максимально высокий уровень IgG-АБГ у пациенток именно с сочетанной патологией, что является характерным для аутоиммунных заболеваний. К этому необходимо добавить, что женщины, сами по себе, чаще склонны к аутоиммунным заболеваниям, чем мужчины и дело не в половых стероидах, скорее всего иммунный ответ сцеплен с Х хромосомой, имеющей гены, ответственные за регуляцию иммунной системы [253]. Так или иначе, в лечении больных с сочетанной патологией необходимо применять комплексное воздействие на механизмы, опосредующие воспаление. Согласно современным представлениям, эндометриоз, на сегодняшний день, рассматривается не просто как заболевание воспалительного генеза, а как своеобразное хроническое воспалительное заболевание [285] и, следовательно, применяемые для его лечения противовоспалительные препараты должны назначаться длительными курсами терапии.

В нашем исследовании установлен чрезвычайно низкий уровень экспрессии гена опухолевого супрессора PTEN у больных с сочетанием лейомиомы и аденомиоза. В то же самое время литературные источники указывают на существование высокого риска генитального рака у больных с сочетанной патологией [130, 371]. Возможно, что отсутствие значимой экспрессии генов стероидных рецепторов и низкий уровень экспрессии гена PTEN у больных с сочетанной патологией предполагает схожесть регуляции механизмов роста в данной группе больных, который осуществляется за счет активации PI3K-AKT-mTOR сигнального пути в большей степени воспалительными агентами. При этом многими авторами указывается возможность импликации MAPK/ERK и PI3K/mTOR/AKT путей в распространении воздействия на uSMC при сочетанной патологии [298, 338], что может способствовать гетерогенности клеточных популяций [31] .

Таким образом, сочетанная патология представляет собой вариант регенерации ткани в ответ на повреждение воспалительными агентами и механической

травмы в условиях исходной иммунносупрессии и генетически обусловленной соединительнотканной недостаточности.

. В результате нами установлены предикторы развития того или иного варианта пролиферативных заболеваний матки, что чрезвычайно важно при формировании групп риска, организации диспансеризации и выбора рациональной терапии.

Факторами риска развития простой миомы являются бесплодие и отказ от деторождения по причинам не связанными с бесплодием. В группе малорожавших женщин ежемесячная ишемия с гипоксией в ткани матки выступают в качестве основных повреждающих факторов миометрия. К факторам риска развития клеточной лейомиомы, кроме отсутствия родов и бесплодия, отнесены вмешательства на матке во время беременности и заболевания щитовидной железы со снижением её функции. Таким образом, в качестве основных повреждающих механизмов выступают ежемесячная ишемия с гипоксией и механическая травма миометрия во время беременности на фоне гипотиреоза. По нашему мнению, именно наслоение нескольких патологических эффектов формирует клеточный морфотип миомы с интенсивным темпом пролиферации в узлах и высокой частой рецидивов заболевания.

Факторами риска развития изолированного аденомиоза является возраст женщины наличие родов и патологии эндометрия в анамнезе, в частности гиперплазии эндометрия. Механическая травма переходной зоны между эндометрием и миометрием на фоне абсолютной, либо относительной гиперэстрогении, обусловленной особенностями преморбидного фона и соматического здоровья больных аденомиозом выступают в качестве совокупных повреждающих факторов, воздействующих на матку.

Факторами риска развития сочетанной патологии является возраст женщины старше 43 лет, наличие родов, хронические воспалительные заболевания придатков матки и матки, особенно шейки матки, патология эндометрия в анамнезе, в большей степени полипы эндометрия, наличие варикозной болезни и аппендэктомии в анамнезе. Повреждающими факторами, такого патогенетического варианта, высту-

пают воспалительные агенты, механическая травма на фоне исходной имуносупрессии и генетически обусловленной соединительнотканной недостаточности.

Факторами риска развития лейомиосаркомы матки является возникновение сахарного диабета и ожирения у женщин старше 50 лет с длительно существующей миомой матки в анамнезе. Повреждающими факторами при лейомиосаркоме выступает окислительный стресс, обусловленный гипергликемией, гиперпродукцией супероксидных радикалов, что представляет основной механизм повреждения тканей при сахарном диабете и ожирении.

На этапе выбора лечебной тактики, согласно предложенного нами алгоритма, первоначально нужно определиться в показанности оперативного лечения. При наличии показаний к оперативному лечению у женщин перименопаузального возраста, оно выполняется в доступе, согласно клинической ситуации, техническим возможностям и предпочтениям пациентки.

При показаниях к оперативному лечению у женщины репродуктивного возраста тактика зависит от 2-х условий: наличия аденомиоза и репродуктивных планов. В случае наличия высокого риска аденомиоза, согласно балльной системе оценки, предложенной нами на основании проведенной логит-регрессии, а также по клиническим и параклиническим данным – необходимо ограничиться выполнением миомэктомии, независимо от репродуктивных планов женщины. В том случае, если риск аденомиоза отсутствует, методика лечения будет обусловлена репродуктивными планами пациентки, при наличии таковых выполняется миомэктомия, при отсутствии – можно склониться в пользу миомэктомии, либо использовать регрессионные методы лечения. Выбор регрессионного метода лечения определяется морфотипом узла, при простых миоматозных узлах – это ФУЗ-аблация, при наличии клеточных узлов с исключением лейомиосаркомы, согласно балльной оценке риска, выполняется ЭМА.

В послеоперационном периоде, перед назначением противорецидивной терапии, необходимо исследовать тиреоидный статус пациентки, в случае нарушения функции щитовидной железы, провести её коррекцию. Выбор препарата для проведения противорецидивной терапии определяется двумя условиями: морфотипом

узла и наличием аденомиоза. При наличии простых узлов и отсутствии аденомиоза традиционно назначаются КОК на весь период, вплоть до решения пациентки иметь беременность.

Нами проведен анализ таблиц сопряженности, который показал, что некрозы узлов при клеточной миоме в 29,3 раза чаще регистрировались у пациенток, использовавших в лечении КОК (χ^2 =33,27; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,188). В то же самое время, результатами исследования установлена значимо высокая экспрессия гена *ERα* в окружающем миометрии у больных клеточной лейомиомой, что на наш взгляд может иметь важное патогенетическое значение, определяя быстрый рост миомы и высокий риск рецидивирования заболевания. Учитывая эту особенность, целесообразно в послеоперационном периоде противорецидивной терапии придавать антиэстрогенную направленность, это позволит ингибировать локальную гиперэстрогенемию и предотвратить тем самым чрезмерную экспрессию *PGR* с последующей гиперплазией и гипертрофией миоцитов. На сегодняшний день активно поддерживается включение в схемы лечения лейомиомы матки агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (АГнРГ), антагонистов ГнРГ, ингибиторов ароматазы и селективных модуляторов ER [214]. Мы, в свою очередь, считаем, что в случаях клеточной лейомиомы изначальное назначение антиэстрогенных препаратов выглядит чрезвычайно актуальным и обоснованным.

При проведении анализа таблиц сопряженности нами установлено, что в тех случаях, когда показанием к оперативному лечению являлись меноррагия и анемия у больных с сочетанием аденомиоза и клеточной лейомиомы, с целью лечения в 5–6 раз чаще использовались оральные контрацептивы (χ^2=14,57; p<0,001; p^{bf}=0,006; V=0,175) или прогестины (χ^2 =20,36; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,175). В то время как у больных, не использовавших гормональное лечение, меноррагия являлась показанием к операции в 3,1 раза реже (χ^2 =11,53; p<0,001; p^{bf}=0,032; V=0,175). Более того, больные с сочетанной патологией (М+А) и наличием ациклических кровотечений в анамнезе в 10,6 раз чаще использовали в лечении «Дюфастон» (χ^2=46,52; p<0,001; p^{bf}<0,001; V=0,243). Это позволяет нам сделать вывод, что лечебный эффект КОК и «Дюфастона» при сочетанной пато-

логии является сомнительным. Использование препаратов не только не способствует ликвидации клинической симптоматики, но и, возможно, способствует рецидивированию процесса, доводящего до гистерэктомии в итоге. На основании полученных данных, мы считаем, что назначение КОК в качестве противорецидивной терапии у больных с аденомиозом не вполне обоснованно и это согласуется с мнением других исследователей [284]. Кроме того, при сочетанной патологии гены *ER* и *PGR* экспрессировались в равной степени не значимо, что свидетельствует о переключении клеточной регуляции с гормональных механизмов активации пролиферативного процесса на провоспалительные [139, 346]. Соответственно, неэффективность гормональной терапии может быть обусловлена таким переключением клеточной регуляции на провоспалительные механизмы [26, 112]. В связи с чем, противорецидивная терапия сочетанной патологии должна включать назначение НПВС (ингибиторы ЦОГ-2) и АГнРГ в течение 4–6 месяцев, а после прегравидарной подготовки такой пациентки можно разрешить беременность. В случае отсутствия репродуктивных планов у больных с сочетанной патологией противорецидивная терапия включает назначение НПВС (ингибиторы ЦОГ-2) курсами и введение ЛНГ-ВМК. Эффективность внутриматочной системы «Мирена» при аденомиозе в настоящее время не подлежит сомнению, что было подтверждено результатами множества ретроспективных исследований [263, 301].

В случаях отсутствия показаний к операции, принцип дифференциально-диагностических мероприятий и лечебно-тактических подходов сохраняется. С целью противорецидивной терапии в случаях изолированной лейомиомы, в зависимости от возраста используются КОК либо блокаторы прогестероновых рецепторов в виде пульс терапии. При сочетанной патологии – ЛНГ-ВМК и НПВС (ингибиторы ЦОГ-2) курсами.

Таким образом, проведение сравнительного анализа в рамках одного клинического исследования с использованием одинаковых методик позволило нам предположить, что миома матки и аденомиоз представляют собой, скорее всего, не самостоятельные нозологические единицы, а варианты клинически сходных

форм пролиферативных заболеваний матки. Формирование клинической формы, с одной стороны, обусловлено генетически детерминированной способностью индивида реагировать на повреждение ткани матки, с другой – характером повреждающего фактора или совокупностью нескольких из них, а также особенностями преморбидного фона

ВЫВОДЫ

1. Установлены предикторы развития различных пролиферативных заболеваний матки:

− вероятность развития изолированной лейомиомы матки (простой и клеточной) увеличивают бесплодие и отсутствие родов (p^{bf}<0,001). Доброкачественные заболевания (p^{bf}<0,001) и оперативные вмешательства на молочных железах (p^{bf}=0,003) встречаются чаще при простой миоме матке, тогда как заболевания щитовидной железы (p^{bf}=0,002) со снижением ее функции (p^{bf}=0,004) – при клеточной миоме;

− факторами риска развития изолированного аденомиоза являются нарушение менструального цикла с периода менархе по типу меноррагии (p^{bf}=0,002), гиперплазия эндометрия (p^{bf}<0,001), выскабливания стенок полости матки (p^{bf}<0,001), ДЭК шейки матки (p^{bf}=0,002), наличие опухолей яичников (p^{bf}<0,001), заболеваний желудочно-кишечного тракта (p^{bf}<0,001), холецистэктомия в анамнезе (p^{bf}<0,001);

− вероятность развития сочетанной патологии увеличивают многократные аборты (p^{bf}<0,001), ВЗОМТ (p^{bf}=0,001), ГПЭ (p^{bf}=0,032), аппендэктомия в анамнезе (p^{bf}=0,012), наличие варикозной болезни нижних конечностей (p^{bf}<0,001), заболеваний органов дыхания (p^{bf}=0,005);

− предикторами развития лейомисаркомы являются ожирение (p^{bf}<0,001), сахарный диабет (p^{bf}=0,011) у женщин с длительно существующей лейомиомой матки (p^{bf}<0,001);

2. Сывороточный уровень МГ не зависит от характера пролиферативного процесса в матке и значимо ниже показателей нормы. Сывороточные уровни иммунных комплексов МГ-IgG и АБГ-IgG во всех группах больных значимо выше показателей нормы, у больных с лейомиосаркомой значимо выше показателей больных с доброкачественными заболеваниями матки. Уровни ЛФ и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6; ИЛ-8; ФНО-α, VEGF) в сыворотке крови

больных при любых пролиферативных процессах значимо выше показателей нормы. Характер изменений белков острой фаза, белков семейства макроглобулинов и провоспалительных цитокинов соответствует типичной воспалительной реакции с увеличением степени ее выраженности от изолированной патологии к сочетанной, достигая максимума при лейомиосаркоме.

3. В узлах изолированной миомы матки уровень экспрессии генов прогестероновых рецепторов преобладает над уровнем экспрессии генов эстрогеновых рецепторов. Миометрий, окружающий клеточные узлы, характеризуется максимально высоким в группах уровнем экспрессии генов эстрогеновых рецепторов. В очагах аденомиоза показатели экспрессии генов эстрогеновых рецепторов доминируют над уровнем экспрессии генов прогестероновых рецепторов. При сочетанной патологии гены эстрогеновых и прогестероновых рецепторов экспрессируются в равной степени и незначимо. При лейомиосаркоме экспрессия генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов низка.

4. Узлы изолированной миомы характеризуются высокой экспрессией гена опухолевого супрессора *PTEN*, узлы клеточной миомы имеют значимо высокий уровень, в сравнении с показателями экспрессии *PTEN* в узлах лейомиосаркомы, изолированного аденомиоза и сочетанной патологии, что свидетельствует о наличии риска малигнизации аденомиоза, как в изолированном варианте, так и в сочетании с миомой матки.

5. В простых миоматозных узлах и очагах изолированного аденомиоза экспрессия атиапоптотического онкобелка Bcl-2 преобладает над экспрессией маркера пролиферативной клеточной активности Ki-67, это свидетельствует о том, что рост простых узлов и прогрессия аденомоза обусловлена подавлением апоптоза. В узлах лейомисаркомы экспрессия Ki-67 доминирует над экспрессией Bcl-2, злокачественная трансформация миометрия обусловлена усилением пролиферации. В узлах клеточной лейомиомы и сочетанной патологии показатели экспрессии Bcl-2 и Ki-67 имеют равные значения.

6. Комплексная сравнительная оценка преморбидного фона и факторов риска различных пролиферативных заболеваний матки, разработанная с использованием математической модели логит-регрессии, позволяет с высокой степенью вероятности определить наличие аденомиоза при миоме матки (точность модели 90%, чувствительность 90%, специфичностью 92%), определить морфотип миоматозного узла (точность модели 78%, чувствительность 76%, специфичность 79%), предположить наличие лейомиосаркомы (точность модели 92,3%, чувствительность 80%, специфичность 95,2%).

7. Разработанный алгоритм ведения больных с доброкачественными пролиферативными заболеваниями матки, основанный на использовании балльных шкал клинической оценки риска развития аденомиоза, клеточной лейомиомы и лейомисаркомы, позволяет персонифицировать лечебную тактику.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании разработанных прогностических моделей заболеваний с использованием шкал балльной оценки риска могут быть выделены группы пациенток с высоким риском развития аденомиоза, клеточного морфотипа узлов и лейомиосаркомы.

1. Факторы риска наличия аденомиоза: сопутствующая гиперплазия эндометрия (15 баллов), хронический воспалительный процесс шейки матки (7 баллов), гиперполименорея (16 баллов), наличие родов (22 баллов), патология эндометрия в анамнезе (25 баллов), варикозная болезнь нижних конечностей (21 баллов), аппендэктомия в анамнезе (14 баллов), сывороточное содержание лактоферрина более 1,18 мг/мл (14 баллов), ИЛ-6 более 2,8 пкг/мл (10 баллов), возраст 43 года и старше (8 баллов). При получении суммы баллов более 100 – определяется высокая вероятность сочетания миомы матки и аденомиоза. При наличии показаний к оперативному лечению у таких женщин, способ позволяет исключить использование малоэффективных регрессионных методик и обоснованно выбрать хирургический метод лечения. При отсутствии показаний к оперативному лечению – обоснованно включить в лечебные схемы патогенетически оправданные НПВС (ингибиторы ЦОГ-2), ЛНГ-ВМК и воздержаться от рискованного назначения КОК.

2. Факторы риска наличия клеточного морфотипа узла: аборт в анамнезе (8 баллов), операция на матке в анамнезе (12 баллов), отсутствие родов (5 баллов), атипическое расположение узлов с нарушением кровоснабжения (8 баллов), уровень АБГ менее 0,017 г/л при наличии нарушения кровоснабжения узла (15 баллов), уровень ИЛ-6 более 3,9 пкг/мл при наличии нарушения кровоснабжения узла (21 баллов), выскабливание стенок полости матки в анамнезе при отсутствии аденомиоза (10 баллов), заболевания щитовидной железы при отсутствии гиперплазии эндометрия (11 баллов). При получении суммы баллов более 20 – определяется высокий риск наличия клеточной миомы матки и обоснованно выбирается ЭМА, при сумме баллов менее 20 – определяется высокая вероятность наличия простых узлов

и выбирается патогенетически обоснованный регрессионный метод лечения – ФУЗ-аблация миоматазных узлов.

3. Факторы риска наличия лейомисаркомы: возраст 50 лет и старше (3), наружный эндометриоз (3 баллов), кровомазанье в менопаузе (4 баллов), миома матки в анамнезе (6 баллов), сахарный диабет (3 баллов). При получении суммы баллов более 7 – устанавливается высокий рис наличия лейомиосаркомы, что позволяет обоснованно склониться в пользу радикального метода оперативного вмешательства. При наличии балла менее 7 – с высокой степенью вероятности исключается риск малигнизации, что позволяет использовать регрессионные методы лечения и обоснованно выбрать ЭМА.

4. Уровень экспрессии гена опухолевого супрессора *PTEN* в качестве маркера, наряду с другими показателями, целесообразно использовать для уточнения наличия злокачественной трансформации в сложных диагностических случаях. Показатели экспрессии гена *PTEN* целесообразно использовать в качестве критерия благоприятного прогноза, либо маркера высокого риска злокачественной трансформации после миомэктомии, что позволит дифференцированно организовать своевременные мероприятия по диспансеризации такой категории больных.

5. В комплексном обследовании больных с пролиферативными заболеваниями матки перед назначением противорецидивной терапии следует уточнять тиреоидный гормональный статус и выполнять УЗИ щитовидной железы. Наличие патологии щитовидной железы требует совместного наблюдения с эндокринологом и коррекции соответствующих нарушений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аганезова, Н. В. Современные возможности лекарственной терапии миомы матки/ Н. В. Аганезова // Журнал акушерства и женских болезней. − 2016. − Т. LXV, Вып. 3. − С. 79–83.
2. Агеев, М. Б. Эффективность методов органосохраняющего лечения миомы матки/ М. Б. Агеев, И. С. Сидорова // Врач-аспирант. − 2017. − Т. 82, № 3. − С. 4–9.
3. Адамян, Л. В. Ген каталитической субъединицы теломеразы и сочетанные заболевания матки/ Л. В. Адамян, Х. З. Гусаева, И. А. Марченко // Вестн. Волгоград. ГМУ. − 2009. − № 1. − С. 84–87.
4. Адамян, Л. В. Генетические аспекты гинекологических заболеваний/ Л. В. Адамян, В. А. Спицын, Е. Н. Андреева. − М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. − 192 с.
5. Адамян, Л. В. Эндометриозы: руководство для врачей/ Л. В. Адамян, В. И. Кулаков, Е. Н. Андреева. – М.: Медицина, 2006. − 416 с.
6. Анализ взаимосвязи полиморфизма A/G (RS1801310) гена GSS с развитием миомы матки/ О. К. Кудрявцева, Е. М. Барышева, М. В. Сорокина и др. // Медицинская генетика. − 2017. − Т. 16, № 2. − С. 37–39.
7. Андреева, Е. Н. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы матки: Минздрав настоятельно рекомендует/ Е. Н. Андреева, Т. С. Рябинкина, Т. Е. Рыжова // StatusPGRaesens. − 2016. − № 1. − С. 41–50.
8. Арутюнян, А. Ф. Значение генетических факторов в патогенезе аденомиоза/ А. Ф. Арутюнян, С. Н. Гайдуков, В. Н. Кустаров В.Н. // Современные проблемы науки и образования. − 2016. − № 3. − С. 176.
9. Баженова Л. Г. Дифференциальная диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников: Дис…. д-ра. мед. наук/ Л. Г. Баженова. – М., 2007. – 262 с.

10. Бактериологический пейзаж и инфекционный скрининг при миоме матки, осложненной геморрагическим синдромом/ А. Е. Островская, Н. Ф. Хворостухина, Н. Н. Степанова, Л. К. Василевич // Врач-аспирант. − 2017. − №2.1(81). − С. 108–115.

11. Баранов, В. С. Эндометриоз и миома матки с позиции системной генетики/ В. С. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. − 2016. − Т. LXV, Спец. вып. − С. 5–7.

12. Баранов, В.С. Новое в патогенетике мультифакторных заболеваний на примере главных акушерских синдромов: эндометриоза, миомы матки и гестоза/ В. С. Баранов // Патогенез. − 2017. − Т. 15, № 3. − С. 4–11.

13. Баранов, В.С. Проблемы системной генетики некоторых частых многофакторных заболеваний/ В. С. Баранов // Медицинская генетика. − 2014. − № 3. − С. 3–9.

14. Барышников, А. Ю. Программированная клеточная смерть (апоптоз)/ А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин // Российский онкологический журнал. − 1996. − № 1. − С. 64–66.

15. Баскаков, В. П. Эндометриоидная болезнь/ В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира. − СПб.: Н-Л, 2002.

16. Батарина, О. И. Лечение «типичной» миомы матки методом деструкции фокусированным ультразвуком: автореф. дис. … канд. мед.наук/ О. И. Батарина. − М., 2013. − 21 с.

17. Баширов, Э. В. Возможности прогнозирования исходов органосохраняющих вмешательств при миоме матки/ Э. В. Баширов, В. А. Крутова, Т. Г. Мелконьянц // Медицинский вестник Юга России. − 2016. − № 2. − С. 28–32.

18. Биоинформатическое исследование вовлеченности генов-кандидатов цитокинов в формирование больших миоматозных узлов у женщин старших возрастных групп с миомой матки/ О. Б. Алтухова, С. С. Сиротина, И. В. Пономаренко и др. // Успехи геронтологии. − 2016. − Т. 29, № 5. − С. 717–721.

19. Бохман, Я. В. Саркомы матки/ Я. В. Бохман, А. Ф. Урманчеева. − СПб. Гиппократ, 1996. − 123 с.

20. Бурлев, В. А. Миома матки: роль пролиферативной активности, апоптоза и стероидов в регуляции роста/ В. А. Бурлев, С. В. Павлович, Н. И. Волков // Новые технологии в гинекологии / под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамян. − М: Пантори, 2003. − С. 135–137.

21. Буянова, С. Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы/ С. Н. Буянова,М. В. Мгелиашвили, С. А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 6. – С. 45–51.

22. Ваганов, Е. Ф. Эмболизация маточных артерий в комплексном лечении пациенток с аденомиозом: автореф. дис. …канд. мед. наук/ Е. Ф. Ваганов. − М., 2012. − 119 с.

23. Вихляева, Е. М. Руководство по диагностике и лечению миомы матки/ Е. М. Вихляев. − М.: МЕДпресс-информ; 2004. – 400 с.

24. Влияние эпигенетических процессов на экспрессию генов стероидных рецепторов при миоме матки / Ф. М. Есенеева, О. Н. Шалаев, А. А. Оразмурадов и др. // Трудный пациент. − 2017. − Т. 15, № 1-2. − С. 23–26.

25. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика/ В. И. Киселев, И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. Л. Муйжнек. − М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2010. − 467 с.

26. Гуриев, Т. Д. Сочетание миомы матки и аденомиоза/ Т. Д. Гуриев, И. С. Сидорова, А. Л. Унанян. − М.: МИА; 2012. − 256 с.

27. Гусаева, Х. З. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения сочетанных доброкачественных заболеваний матки: автореф. дис. …д-ра. мед. наук/ Х. З. Гусаева. − М., 2009. − 253 с.

28. Давишняя, В. А. Абляция фокусированным ультразвуком под контролем МРТ как альтернатива операциям по хирургическому лечению миомы матки/ В. А. Давишняя, О. А. Казанцева, С. А. Мельниченко // Вестник Россий-

ского государственного медицинского университета. − 2015. − № 2. − С. 23–24.

29. Давыдов, А. И. Аденомиоз: новый взгляд на старую проблему/ А. И. Давыдов, В. М. Пашков, М. Н. Шахламова. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. − 2016. − Т. 15, № 2. − С. 59–66.

30. Давыдов, Д. А. Лейомиома и аденомиоз: существует ли единая стволовая клетка – предшественница?/ Д. А. Давыдов // Медицинский журнал. −2013. − № 3 (45). − С. 132–134.

31. Давыдов, Д. А. Особенности рецепторного статуса лейомиом тела матки с сочетанным аденомиозом/ Д. А. Давыдов, Л. А. Мавричева, Е. Д. Черствый // Здравоохранение (Минск). − 2016. − № 11. − С. 4–9.

32. Дамиров, М. М. Современная тактика ведения больных с аденомиозом/ М. М. Дамиров. − М.: БИНОМ, 2015. − 111 с.

33. Демидов, В. Н. Экстрагенитальный эндометриоз и его ультразвуковая диагностика/ В. Н. Демидов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. − 2010. − № 3. − С. 102–111.

34. Доброкачественные заболевания матки/ А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. М. Пашков, В. А. Лебедев. − М.: ГЭОТАР−Медиа, 2014. − 304 с.

35. Доброхотова, Ю. Э. Гиперплазия эндометрия/ Ю. Э. Доброхотова, Л. В. Сапрыкина. − М.: ГЭОТАР−Медиа, 2016. – 87 с.

36. Доброхотова, Ю. Э. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии/ Ю. Э. Доброхотова, А. С. Хачатрян, Д. М. Ибрагимова // Доктор. Ру. − 2013. − № 7-1 (85). − С. 29–32.

37. Дооперационная диагностика аденомиоза: возможности и перспективы комплексного использования лучевых и эндоскопических методов исследования/ Н. М. Подзолкова, О. Л. Глазкова, А. Г. Львова и др. // Проблемы репродукции. − 2007. − № 2. − С. 62–70.

38. Дюжев, Ж. А. Значение генов системы детоксикации и фолатного обмена в патогенезе лейомиомы матки: автореф. дис. …канд. мед. наук/ Ж. А. Дюжев. − Иваново, 2012. − 24 с.

39. Зайчик, А. Ш. Общая патофизиология с основами иммунологии/ А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов.– СПб:ЭЛБИ, 2005. – 655с.

40. Запорожченко, М. Б. Лейомиома матки – алгоритм лечения женщин репродуктивного возраста/ М. Б. Запорожченко // Здоровье женщины. − 2015. − № 5 (101). − С. 55.

41. Зорина, В. Н. Альфа-2-макроглобулин, его комплексы с IgG и некоторые факторы гуморального иммунитета при ревматоидном артрите/ В. Н. Зорина, Н. А. Трофименко, С. В. Архипова и др. // Научно-практическая ревматология. − 2006. − № 1. − С. 22–27.

42. Зорина, В. Н. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии/ В. Н. Зорина, Н. А. Зорин // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. − 2013. − № 3. − С. 111–117.

43. Зотова, О. А. Аденомиоз: клиника, факторы риска, проблемы диагностики и лечения/ О. А. Зотова, Н. В. Артымук // Гинекология. − 2013. − №6. − С. 31–34.

44. Зотова, О. А. Комплексная система прогнозирования развития аденомиоза/ О. А. Зотова, Н. В. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе. − 2013. − № 4. − С. 39–45.

45. Иммуногистохимические методы: руководство/ Ed. by George L. Kumar, Lars Rudbeck.: DAKO / Пер. с англ. Под ред. Г.А. Франка, П.Г. Малькова. – М., 2011. − 224 с.

46. Иммуногистохимическая характеристика MUSASHI-1 при узловом и диффузном аденомиозе/ И. Ф. Козаченко, К. М. Джамалутдинова, Н. М. Файзуллина, А. И. Щёголев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. − 2017. − Т. 163, № 4. − С. 509–513.

47. Иммуногистохимические исследования ангиогенеза при саркоме Юинга/ Э. Д. Ахундов, Х. К. Мурадов, И. О. Алиева, Г. Г. Садыхова // Хирургия. − 2011. − № 11. − С. 41–44.

48. Калашников, Ю. Я. Концепция информационной молекулярно-биологической системы управления/ Ю. Я. Калашников. – М., 2005. – 88 с. – Депонир. в ВИНИТИ РАН 14.04.05, № 505-В2005

49. Караваев, Ю. Е. Репродуктивная функция женщин после миомэктомии, выполненной разными доступами: дисс…канд. мед. наук/ Ю. Е. Караваев. − М., 2015. − 153 с.

50. Кира, Е. Ф. Отдаленные результаты лапароскопической робот-ассистирован-ной миомэктомии/ Е. Ф. Кира, А. К. Политова, В. А. Гудебская // Акушерство и гинекология. − 2016. − № 10. − С. 80–84.

51. Климашевский, В. Ф. Морфологическая классификация сарком тела матки/ В. Ф. Климашевский, Е. А. Туркевич // Практическая онкология. − 2008. − Т. 9, № 3. − С. 125–131.

52. Клиника и диагностика генитального эндометриоза/ М. И. Ярмолинская, Е. И. Русина, А. Р. Хачатурян, М. С. Флорова // Журнал акушерства и женских болезней. − 2016. − Т. LXV, Вып. 5. − С. 4–21.

53. Клинико-морфологическое обоснование проведения предоперационной подготовки/ А. В. Козаченко, З. В. Ревазова, Л. В. Адамян, Т. А. Демура // Медицинский совет. − 2017. − № 13. − С. 8–14.

54. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология/ под ред. В. И. Кулакова. − М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. − 543 с.

55. Кудрина, Е. А. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция)/ Е. А. Кудрина, Д. В. Бабурин // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. − 2016. − Т. 3, № 1. − С. 4–10.

56. Кузнецова, И. А. Состояние щитовидной железы у женщин с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы / И. А. Кузнецов // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. − 2007. − Т. 11, № 111. − С. 198–203.

57. Кулагина, Н. В. Миома матки: иммунологическая и психосоматическая концепция развития, индивидуальный прогноз и тактика ведения: автореф. дис. … д-ра мед. наук/ Н. В. Кулагига. − М., 2008. − 49 с.

58. Кухарчик, Ю. В. Развитие миомы матки у женщин с генетическим полиморфизмом IGFII/ Ю. В. Кухарчик, Л. В. Гутикова // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф. − Гродно, 2017. − С. 504–508.

59. Лазарев, А. Ф. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ лейомиомы и лейомиосаркомы тела матки: дифференциальная диагностика и прогноз/ А. Ф. Лазарев, А. М. Авдалян, В. В. Лимачев. − Барнаул, 2015. – 318 с.

60. Лекции по патологической анатомии/ под ред. Е. Д. Черствого, М. К. Недзьведя. – Минск: АСАР, 2006. – 464 с.

61. Лузина, Е. В. Анемия и заболевания желудочно-кишечного тракта/ Е. В. Лузина, Н. В. Ларева // Терапевтический архив. − 2013. − Т. 85, № 4. − С. 102–105.

62. Лукач, А. А. Гиперпластические процессы гениталий, ассоциированные с инфекционными патогенами (патогенез, клиника, диагностика): дис. … д-ра. мед. наук/ А. А. Лукач. − М., 2010. − 234 с.

63. Лукач, А. А. Инфекционно-воспалительная концепция развития гиперпластических процессов гениталий/ А. А. Лукач // Уральский медицинский журнал. − 2010. − № 5 (70). − С. 156–159.

64. Макацария, А. Д. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике: рук. для врачей/ А. Д. Макацария. − М.: МИА, 2010. − 888 с.

65. Математическая модель прогноза онкологического риска у больных с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки / А. Б. Мунтян, Л. А. Коломиец, Н. В. Бочкарева, С. В. Фомина // Сибирский онкологический журнал. − 2007. − № S1. − С. 153–154.

66. Меркулов, Г. А. Курс гистологической техники / Г. А. Меркулов. − М.: Медгиз, 1962. − С. 8–60.

67. Миома матки: диагностика, лечение, реабилитация: клинические рекомендации (протокол лечения) // Акушерство и гинекология. − 2016. − № 4, Прил. − С. 3–42.

68. Моделирование и прогнозирование заболеваемости миомы матки в сочетании с аденомиозом по медико-социальным факторам риска/ О. Н. Чоповров, Н. Н. Кудинова, М. В. Фролов, Г. Я. Клименко // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. − 2013. − № 3. − С. 2.

69. Молочные железы и гинекологические болезни / под ред. В. Е. Радзинского. − М.: StatusPGRaesens, 2013. – 304 с.

70. Мутовин, Г. Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии: учеб. пособие / Г. Р. Мутовин. − 3-е изд., перераб. и доп. − М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. − 832 с.

71. Оптимизация диагностики и лечения у больных с гиперплазией эндометрия в постменопаузе при сочетанной гинекологической патологии/ С. Н. Буянова, Э. М. Гитинов, Н. В. Юдина, И. Д. Рижинашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. − 2013. − Т. 13, № 4. − С. 58–62.

72. Оразов, М. Р. К вопросу о некоторых серологических маркерах при тазовой боли, обусловленной аденомиозом/ М. Р. Оразов // Акушерство, гинекология и репродукция. − 2013. − Т. 7, № 4. − С. 6–10.

73. Оразов, М. Р. Некоторые патоморфологические изменения в миометрии женщин с аденомиозом, сопровождающимся синдромом хронической тазовой боли/ М. Р. Оразов, О. Н. Сулаева, Е. Н. Носенко // Московский хирургический журнал. − 2015. − № 3(43). − С. 20–23.

74. Ордиянц, И. М. Генетические аспекты гиперпластических заболеваний матки у коренного населения Якутии/ И. М. Ордиянц // Актуальные вопросы онкогинекологии: сб. науч. тр. межрегион. науч.-практ. конф. − Якутск, 2007. − С. 36–39.

75. Особенности ДНК-метилирования при миоме матки / В. И. Киселев, В. Е. Радзинский, О. Н. Шалаев и др. // Молекулярная медицина. − 2017. − Т. 15, № 3. − С. 45–50.

76. Особенности клинического течения гинекологических заболеваний у женщин, страдающих аутоиммунным тиреоидитом/ С. И. Никонова, И. М.

Ордиянц, Н. Д. Плаксива и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. − Сер. Медицина. − 2002. − № 1. − С. 82–88.

77. Особенности полиморфизма генов рецепторов эстрогена и прогестерона у женщин с миомой матки/ Н. С. Осиновская., Т. Э. Иващенко, Л. Х. Джемлиханова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. − 2012. − Т. LXI, № 3. − С. 109–114.

78. Особенности состояния про- и антиоксидантных систем у пациенток с лейомиомой матки в сочетании с аденомиозом и гиперплазией эндометрия и развития рецидивов после органосохраняющих операций/ Е. Н. Попов, А. В. Арутюнян, Д. С. Судаков, Ю. Р. Дымарская // Журнал акушерства и женских болезней. − 2016. − Т. LXV, Вып. 6. − С. 104–108.

79. Патоморфологические аспекты внутреннего эндометриоза/ Л. М. Непомнищих, Е. Л. Лушникова, О. Г. Пекарев и др. // Сибирский онкологический журнал. − 2012. − № 2 (50). − С. 39–44.

80. Печеникова, В. А. К вопросу о патогенетических механизмах развития и прогрессии внутреннего генитального эндометриоза – аденомиоза/ В. А. Печеникова, Р. А. Акапян, И. М. Кветной // Журнал акушерства и женских болезней. − 2015. − Т. LXIV, Вып. 6. − С. 51–57.

81. Печеникова, В. А. Клинико-морфологические особенности эндометриоидной болезни: аденомиоза, эндометриоза яичников, экстрагенитального эндометриоза/ В. А. Печеникова, Д. Ф. Костючек // Архив патологии. − 2011. − № 4. − С. 5–10.

82. Печенникова, В. А. К вопросу о нозологической значимости и правомочности использования термина «Эндометриоидная болезнь» / В. А. Печенникова // Журнал акушерства и женских болезней. − 2012. − Т. LXI,Вып. 5. − С. 122–131.

83. Пигарова, Е. А. PTEN мутации как причина постоянной чувствительности к инсулину и ожирения/ Е. А. Пигарова // Ожирение и метаболизм. − 2012. − № 4 (33). − С. 55.

84. Подзолкова, Н. М. Миома матки: учебное пособие/ Н. М. Подзолкова, В. В. Коренная, Ю. А. Колода. − М., 2015. − 160 с.

85. Полина, М. Л. Генетические детерминанты гинекологических маммологических заболеваний женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. … канд. мед. наук / М. Л. Полина. − М., 2008. − 24 с.

86. Попов, Э. Н. Доброкачественные пролиферативные заболевания матки у женщин репродуктивного возраста: патогенез и принципы лечения: дис. … д-ра мед. наук/ Э. Н. Попов− СПб, 2014. − 277 с.

87. Потенциальные протеомные маркеры аденомиоза в сыворотке крови/ А. Сорокина, В. Радзинский, Г. Тотчиев Р. Зиганшин, Г. Арапиди, В. Говорун // Врач. − 2010. − № 1. − С. 61–63.

88. Прогностическая значимость генетических факторов в развитии миомы матки и её сочетании с аденомиозом/ И. М. Ордиянц, С. Э. Аракелов, В. В. Карданова и др. // Мать и дитя в Кузбассе. − 2014. − № 3. − С. 32–35.

89. Прогностическая значимость генетических факторов в развитии пролиферативных заболеваний матки/ В. А. Хорольский, И. М. Ордиянц, В. В. Карданова, Я. О. Стыкин //Кубанский научный медицинский вестник. − 2014. − №6(148). − С. 90–94.

90. Прогностическая значимость ультразвукового исследования у женщин с миомой матки на этапе планирования беременности/ С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 4. – С. 61–67.

91. Радзинский, В. Е. Гинекология: Учебник / под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. –1000 с.

92. Радзинский, В. Е. Лечение миомы матки: вариативность как проблема. Сравнительная эффективность и безопасность двух схем мифепристона для медикаментозной терапии миомы матки/ В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц, В. А. Хорольский // Гинекология, акушерство, бесплодный брак. − 2015. − № 3 (26). − С. 38–45.

93. Радзинский, В. Е. Миома матки: проблемы и перспективы начала века/ В. Е. Радзинский, М. П. Архипова // Медицинский совет. − 2014. − № 9. – С. 30–33.

94. Радь, Я. Г. Современный подход к лечению миомы матки у женщин раннего репродуктивного возраста в РС (Я)/ Я. Г. Радь, Н. И. Дуглас // Национальная Ассоциация Ученых. − 2016. − № 17. − С. 115–117.

95. Рациональный выбор тактики ведения пациенток с миомой матки. Обзор литературы/ Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, И. В. Юрасов, А. В. Чирков // Гинекология. − 2017. − Т. 19, № 5. − С. 15–19.

96. Регуляторно-транспортные белки и цитокины в крови больных с заболеваниями матки/ С. В. Шрамко, В. Н. Зорина, Л. Г. Баженова и др. // Акушерство и гинекология. − 2016. − Т. 16, № 5. − С. 104–108.

97. Рогачевский, О. П. Влияние фитотерапии на перистальтику неберемен-ной матки у женщин с аденомиозом/ А. П. Рогачевский // Репродуктивная эндокринология. − 2013. − № 1 (9). − С. 64–67.

98. Рожкова, Н. И. Профилактика – приоритет клинической маммологии/ Н. И. Рожкова, А. Д. Каприн. − М.: ООО «МК», 2015. − 186 с.

99. Романова, О. А. Зона соединения эндо- и миометрия: морфофункциональные особенности и значение в развитии акушерско-гинекологической патологии/ О. А. Романова, К. С. Чуркин, В. А. Печенникова // Вестник Российской военно-медицинской академии. − 2017. − № 2 (58). − С. 201–205.

100. Савицкий, Г. А. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфо-логическое исследование)/ Г. А. Савицкий, С. М. Горбушин. − СПб: Элби, 2002. − С. 170.

101. Савицкий, А. Г. О гиперплазии миометрия/ А. Г. Савицкий, Г. А. Савицкий // Детская медицина Северо-Запада. − 2010. − Т. 1,№ 1. − С. 15–21.

102. Савицкий, Г. А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии)/ Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. − СПб: ЭЛБИ, 2000. − 235с.

103. Савицкий, Г. А. Роль локальной гиперэстрадиолемии в патогенезе возникновения и роста миомы / Г. А. Савицкий // Журнал акушерства и женских болезней. − 2009. − Т. LVIII, Вып. 4. − С. 79–92.

104. Сафарова, С. М. Морфологическая характеристика миомы матки среди женщин репродуктивного возраста/ С. М. Сафарова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 1. – С. 27–31.

105. Связь полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 с эффективностью лечения генитального эндометриоза/ В. Н. Ткачёв, А. С. Юрченко, И. Д. Евтушенко // Бюллетень сибирской медицины. − 2012. − Т. 11, № 6. − С. 87–90.

106. Сиддики Наим. Скоринговые карты для оценки кредитных рисков. Разработка и внедрение интеллектуальных методов кредитного скоринга / Наим Сиддики. − М.: Манн, Иванов и Фербер, 2013. − 288 с.

107. Сидорова, И. Особенности рецидивирования миомы матки после консервативно-пластических операций в зависимости от гистологического типа опухоли/ И. Сидорова, С. Леваков, Е. Заводова // Врач. − 2007. − № 8. − С. 16–18.

108. Сидорова, И. С. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки/ И. С. Сидорова, М. Б. Агеев // Российский вестник акушера-гинеколога. − 2013. − Т. 13, № 6. − С. 34–38.

109. Сидорова, И. С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения)/ И. С. Сидорова. − М.: МИА, 2003. − 256 с.

110. Современная концепция патогенеза синдрома хронической тазовой боли, индуцированной аденомиозом/ М. Р. Оразов, Я. Р. Бикмаева, Д. С. Новгинов // Вестник Российского университета дружбы народов. − Сер. Медицина. − 2016. − № 2. − С. 127–132.

111. Современные аспекты роста миомы матки/ С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян, М. В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. − 2012. − Т. 12, № 4. − С. 42–48.

112. Современные подходы к медикаментозной терапии сочетанных заболеваний матки/ С. А. Гаспарян, О. А. Сафонова, М. И. Нальгиева, А. А. Хрипунова // Акушерство и гинекология. − 2017. − №7. − С. 150−154.

113. Современные представления о молекулярно-генетических основах миомы матки / О. В. Егорова, М. А. Бермишева, Э. К. Хуснутдинова, Н. Н. Глебова // Медицинская генетика. − 2007. − Т. 6, № 9. − С. 11–16.

114. Состояние процессов пролиферации в гиперплазированной ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста/ Г. Е. Чернуха, Г. Т. Сухих, В. П. Сметник и др.// Пробл. репродукции. − 2004. − № 4. − С. 30–34.

115. Состояние шейки матки при сочетанной патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия)/ И. С. Сидорова, М. Н. Жолобова, Н. В. Ведерникова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога.− 2012. − Т. 12, № 3. − С. 24–28.

116. Сохранить, нельзя удалять/ К. В. Пучков, Н. М. Подзолкова, В. В. Коренная, К. М. Кайибханова // Status PGRaesens. − 2015. − № 4. − С. 95–102.

117. Сочетание генов-кандидатов в формировании миомы матки/ О. Б. Алтухова, И. В. Пономаренко, Н. А. Демакова и др. // Молекулярная медицина. − 2016. − Т. 14, № 6. − С. 48–51.

118. Способ диагностики морфологических типов лейомиомы матки: МПК GO1N33/53 / Т. Е. Бызова, О. Ю. Севостьянова, И. А. Газиева, Н. Р. Шабунина-Басок, С. В. Слабинский; заявитель и патентообладатель ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества». − № 2400757. − 01.06.2009.

119. Способ прогнозирования роста лейомиомы матки: пат. на изобретение/ Л. В. Посисеева, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова и др.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. − № 2236684; заявл. 17.07.2002.

120. Способ прогнозирования течения миомы матки с развитием клинической симптоматики: пат. на изобретение US 2355319 / Н. В. Кулагина, В. В. Коз-

лов; заявитель и патентообладатель ГОУ ДПО СПБМАПО РОСЗДРАВА. − № 2007137713/14; заявл. 11.10.2007; опубл. 20.05.2009.

121. Способ прогнозирования характера поражения матки миоматозными узлами: пат. на изобретение РФ G01N33/53/ М. И. Чурносов, О. Б. Алтухова, Ю. В. Колесников; заявитель и патентообладатель Белгородский государственный национальный исследовательский университет. − № 2453850; заявл. 17.06.2010; опубл. 20.06.2012.

122. Тактика ведения пациенток с миомой матки от раннего репродуктивного до позднего менопаузального возраста/ С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян, Е. Н. Шеина // РМЖ. − 2015. − Т. 23,№ 1. − С. 3–5.

123. Тихомиров, А. Л. Миома матки/ А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. − М: МИА, 2006. − 248 с.

124. Тихомиров, А. Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения/ А. Л. Тихомиров. – М., 2013. − 319 с.

125. Тихомиров, А. Л. Оптимизация лечения больных миомой матки/ А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // Акушерство и гинекология. − 2005. − Т. 4, № 5-6. − С. 2–8.

126. Тихомиров, А. Л. Современное медикаментозное лечение миомы матки – возможность избежать гистерэктомии и её негативных последствий/ А. Л. Тихомиров // Медицинский алфавит. − 2017. − № 1 (307). − С. 17–22.

127. Тихомиров, А. Л. Современные принципы терапевтического лечения миомы матки/ А. Л. Тихомиров // Эффективная фармакотерапия. − 2015. − № 5. − С. 56–60.

128. Улезко-Строгонова, К. П. Биологическое значение эндометриозов и отношение к проблеме тканевого роста/ К. П. Улезко-Строгонова // Акушерство и гинекология. − 1941. − № 3. − С.1–8.

129. Унанян, А. Л. Активный и неактивный аденомиоз: клинико-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии / А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, Е. А. Коган // Акушерство, гинекология, репродуктология. − 2012. − Т. 6 (2). − С. 25–30.

130. Уровень половых гормонов в тканях аденомиоза и миомы матки при самостоятельном и сочетанном развитии/ Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, Т. И. Моисеенко, Н. В. Черникова // Российский онкологический журнал. − 2013. − №6. − С. 24–26.

131. Фаткуллин, И. Ф. Применение антипрогестинов для профилактики рецидивов после консервативной миомэктомии/ И. Ф. Фаткуллин, А. Р Баканова // Акушерство и гинекология. − 2011. − № 1. − С. 101–104.

132. Федорова, Е. В. Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии/ Е. В. Федорова, А. Д. Липман. − М.: Видар, 2002. − 104 с

133. Хвостова, Е. П. Полиморфизм генов ферментов метаболизма эстрогенов и молекулярная характеристика опухолей молочной железы и эндометрия: автореф. дис. …канд. биол. наук/ Е. П. Хвостова. − Новосибирск, 2011. – 28 с.

134. Цуканов, Ю. Т. Биохимические и иммунологические особенности соединительной ткани при варикозной болезни вен нижней половины туловища/ Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов, Т. В. Притыкина // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2006. –№ 4. – С. 88–94.

135. Шрамко, С. В. Дифференциально-диагностическое значение острофазных белков при гнойно-воспалительных заболеваниях придатков матки: автореф. дис. … канд. мед. наук/ С. В. Шрамко. − М., 2008. − 158 с.

136. Эндокринологический аспект заболевания саркомой матки/ Н. С. Задонцева, Б. А. Агроновская, В. И. Шевлякова, Н. А. Печенина. // Сибирский онкологический журнал. − 2002. − № 3-4. − С. 47–48.

137. Эффективность методов органосохраняющего лечения миомы матки/ Ю. Б. Курашвили, И. С. Сидорова, М. Б. Агеев // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф.Снегирева. − 2015. − № 3. − С. 12–16.

138. Ярмолинская, М. И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: автореф. дис. … д-ра мед. наук/ М. И. Ярмолинская. − СПб, 2009. − 38 с.

139. A micro-RNA signature associated with race, tumor size, and target gene activity in human uterine leiomyomas/ T. Wang, X. Zhang, L. Obijuru [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. –2007– Vol. 46. – P. 336–347.

140. A randomized control trial to assess efficacy of MifePGRistone in medical management of uterine fibroid/ D. Arora, J. Chawla, S.P.S. Kochar [et al.] // Med J Armed Forces India. − 2017. − Vol. 73, № 3. − P. 267–273.

141. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis/ P. Peduzzi, J. Concato, E. Kemper [et al.] // Journal of Clinical Epidemiology. – 1996. – Vol. 49. – P. 1373–1379.

142. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated PGRotein kinase/ S. Kato, H. Endoh, Y. Masuhiro et al. // Science. – 1995. – Vol. 270. – P. 1491–1494.

143. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study/ C. Templeman, S. F. Marshall, G. Ursin [et al.] // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 90. – P. 415–424.

144. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation/ G. Leyendecker, A. Bilgicyildirim, M. Inacker [et al.] // An MRI study. Arch Gynecol Obstet. – 2015. – Vol. 291, № 4. – P. 917–932.

145. Adenomyosis: Back to the future?/ Z. Ferraz, N. Nogueira-Martins, F. Nogueira-Martins et al. // Facts Views Vis ObGyn. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P.15–20.

146. Adenomyosis-a result of disordered stromal differentiation/ E. Parrott, M. Butterworth, A. Green [et al.] //Am J Pathol. –2001. – Vol. 159, № 2. – P. 623–630.

147. Adult mouse myometrial label-retaining cells divide in response to gonadotropin stimulation/ P. P. Szotek, H. L. Chang, L. Zhang [et al.] // Stem cells. – 2007. – Vol. 25. – P. 1317–1325.

148. Altered apoptosis and PGRoliferation in endometrial stromal cells of women with adenomyosis/ J. H. Yang, M. Y. Wu, C. D. Chen [et al.] // Hum RePGRod. – 2007. – Vol. 22, №4. – P. 945–952.

149. Alternative Oral Agents in PGRophylaxis and Therapy of Uterine Fibroids-An Up-to-Date Review/ M. Ciebiera, K. Łukaszuk, B. Męczekalski [et al.] // Inf J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. E2586.

150. Amsler, L. The inflammasome as a target of odulation by DNA viruses/ L. Amsler, D. Malouli, V. DeFilippi // Future Virol. − 2013. − Vol. 8, № 4. − P. 357–370.

151. An immunohistochemical analysis of stathmin 1 exPGRession in uterine smooth muscle tumors: differential exPGRession in leiomyosarcomas and leiomyomas/ M. M. Allen, J. J. Douds, S. X. Liang [et al.] // Int J Cliin E[p Pathol. − 2015. − Vol. 8, № 3. − P. 2795–801.

152. An update on the pharmacological management of adenomyosis/ I. Streuli, J. Dubuisson, P. Santulli [et al.] // Expert Opin Pharmacother. – 2014. – Vol. 15, № 16. – P. 2347–2360.

153. Anichkov, N. M. Combination of uterine adenomyosis with leiomyoma. [Article in Russian]/ N. M. Anichkov, V. A. Pechenikova // Arkh Patol. - 2005. − Vol. 67, № 3. − P. 31–34.

154. Appendectomy and Clostridium difficile colitis: relationships revealed by clinical observations and immunology/ N. L. Sanders, R. R. Bollinger, R. Lee [et al.] // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 34. – P. 5607–5614.

155. Association Between Appendectomy and Fibrosis PGRogression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease/ M. Nakano, T. Murohisa, Y. Imai [et al.] // Gastroenterology Res. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 17–25.

156. Association of CYP1A1 (cytochrome P450) MspI polymorphism in women with endometriosis/ A. M. Barbosa, S. R. de Souza, A. B. Frare [et al.] // Genet Mol Res. − 2016. − Vol. 15, № 3. − P. 83–89.

157. Association of estrogen and PGRogesterone receptor gene polymorphisms and their respective hormones in uterine leiomyomas/ M. Veronica, A. Ali, A. Venkateshwari [et al.] // Tumour Biol. – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 8067-8074.

158. Atypical uterine leiomyoma: a case report and review of the literature/ S. Manxhuka-Kerliu, I. Kerliu-Saliu, V. Sahatciu-Meka // J Med Case Rep. – 2016. – Jan 22, № 10. – P. 22.

159. Badiani, B. UliPGRistal acetate for PGRe-operative management of uterine fibroids: Modeling outcomes and costs/ B. Badiani, M. Chiumente, A. Messori // Eur J Obstet Gynecol RePGRod Biol. − 2018. − Vol. 222. − P. 84–88.

160. Banu, K. Sex steroids regulate TSH-induced thyroid growth during sexual maturation in Wistar ratss. Sex steroids regulate TSH-induced thyroid growth during sexual maturation in Wistar rats Exp/ K. Banu, M. M. Aruldhas // Clin. Endocrinol. Diabetes. − 2002. − Vol. 110, № 1. − P. 37–42.

161. Baranov, V. S. Comparative systems genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma: Two sides of the same coin?/ V. S. Baranov, T. E. Ivaschenko, M. I. Yarmolinskaya // Biol RePGRod Med. − 2016. − Vol. 62, № 2. − P. 93–105.

162. Benagiano, G. The endometrium in adenomyosis / G. Benagiano, I. Brosens // Womens Health (Lond Engl). − 2012. − Vol. 8, № 3. − P. 301–312.

163. Bermúdez Brito, M. Focus on PTEN Regulation/ M. Bermúdez Brito, E. Goulielmaki, E. A. Papakonstanti // Front Oncol. −2015. −Vol. 27, №5. − P. 166.

164. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis/ M. Cully, H. You, A. J. Levine, T. W. Mak [et al.] // Nat Rev Cancer. – 2006. – Vol. 6. – P. 184–192.

165. Biological differences between functionalis and basalis endometria in women with and without adenomyosis/ K. N. Khan, A. Fujishita, M. Kitajima et al. // Eur J Obstet Gynecol RePGRod Biol. – 2016. – Vol. 203. – P. 49–55.

166. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis/ V. Nisenblat, P. Bossuyt, R. Shaikh [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – May 1, № 5. – P. CD012179.

167. Bodner, K. Bcl-2 receptor exPGRession in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis comparing leiomyoma, uterine smooth

muscle tumor of uncertain malignant potential, and leiomyosarcoma/ K. Bodner, B. Bodner-Adler, O. Kimberger // J Soc Gynecol Investig. – 2004. – Vol. 11, № 3. – P. 187–191.

168. Campani, D. Immunocytochemical p53 detection by microwave oven heating of routinely formalin-fixed paraffin sections / D. Campani, D. Cecchetti, G. Bevilacqua // J. Path. – 1993. – Vol. 171. – P. 151–152.

169. Carneiro, M. M. Stem cells and uterine leiomyomas: What is the evidence?/ M. M. Carneiro // JBRA Assisted RePGRoduction. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 33–37.

170. Cell cycle regulatory markers in uterine atypical leiomyoma and leiomyosarcoma: immunohistochemical study of 68 cases with clinical follow-up/ A. M. Mills, A. Ly, B. L. Balzer // Am J Surg Pathol. – 2013. – Vol. 37. – P. 634–642.

171. Changes of phosphatase PTEN in neuronal apoptosis in neonate rats with hypoxic-ischemic brain damage / D. Y. Li, Y. Qu, J. H. Li //Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2014. –Vol. 45, № 5. – P. 767–771.

172. Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a case-control study / F. A. Taran, A. L. Weaver, C. C. Coddington, E. A. Stewart // Hum RePGRod. – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 1177–1182.

173. Childhood appendectomy, tonsillectomy, and risk for PGRemature acute myocardial infarction--a nationwide population-based cohort study / I. Janszky, K. J. Mukamal, C. Dalman [et al.] // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32, № 18. – P. 2290–2296.

174. Clinical characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study / S. Y. Brucker, M. Huebner, M. Wallwiener [et al.] //Fertil Steril. – 2014. – Vol. 101, № 1. – P. 237–241.

175. Commandeur, A. E. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth / A. E. Comman-

deur, A. K. Styer, J. M. Teixeira [et al.] // Hum RePGRod Update. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 593–615.

176. Comparative analysis of cyclin D1 and oestrogen receptor (α and β) levels in human leiomyoma and adjacent myometrium / K. A. Kovács, A. Oszter, P. M. Göcze [et al.] // Mol. Hum. RePGRod. – 2001. – Vol. 7. – P. 1085–1091.

177. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma / M. S. Islam, O. PGRotic, P. Stortoni [et al.] // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 100. – P. 178–193.

178. Conditional deletion of beta-catenin in the mesenchyme of the developing mouse uterus results in a switch to adipogenesis in the myometrium / N. A. Arango, P. P. Szotek, T. F. Manganaro [et al.] // Developmental biology. − 2005. − Vol. 288. − P. 276–283.

179. Cui, R.R. Uterine leiomyosarcoma: a review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome / R. R. Cui, J. D. Wright, J. Y. Hou [et al.] // BJOG. – 2017. – Vol. 124, № 7. – P. 1028–1037.

180. Daley, G. Q. Stem cells and the evolving notion of cellular identity / G. Q. Daley //Philo Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2015. – Vol. 370 (1680). – P. 370 (1680).

181. Davids, M. S. Targeting the B-cell lymphoma/leukemia 2 family in cancer / M. S. Davids, A. Letai // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 3127−3135.

182. Decreased exPGRession of microRNA-29 family in leiomyoma contributes to increased major fibrillar collagen PGRoduction / E. E. Marsh, M. L. Steinberg, J. B. Parker // Fertil Steril. – 2016. – Vol. 106, № 3. – P. 766−772.

183. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention / N. M. Davis, M. Sokolosky, K. Stadelman // Oncotarget. – 2014. – Vol. 5. – P. 4603−4650.

184. Determining risk ofbiochemical recurrence in PGRostate cancer by immunohistochemicaldetection of PTEN exPGRession and Akt activation / R. Bedolla, T.

J. PGRihoda, J. I. Kreisberg [et al.] // Clin. Cancer Research. − 2007. − Vol. 13. − P. 3860−3867.

185. Di Cristofano, A. Te multiple roles of PTEN in tumor supPGRession / A. Di Cristofano, P. P. Pandolf // Cell. – 2000. – Vol. 100. – P. 387−390.

186. Dienogest reduces PGRoliferation, NGF exPGRession and nerve fiber density in human adenomyosis / A. Takeuchi, K. Koga, M. Miyashita [et al.] // Eur J Obstet Gynecol RePGRod Biol. – 2016. – Vol. 207. – P. 157−161.

187. Differences in clinical characteristics for the determination of adenomyosis coexisting with leiomyomas / S. Ates, P. Ozcan, S. Aydin, N. Karaca // J Obstet Gynaecol Res. − 2016. − Vol. 42, № 3. − P. 307−312.

188. Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study / B. Boeer, M. Wallwiener, J. Rom [et al.] // Arch Gynecol Obstet. –2014. – Vol.289, № 6. – P.1235−1239.

189. Differential exPGRession of Akt/PGRotein kinase B, Bcl-2 and Bax PGRoteins in human leiomyoma and myometrium / K. A. Kovacs, F. Lengyel, J. L. Kornyei // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2003. – Vol. 87. – P. 233−240.

190. Differential exPGRession of estrogen receptor α and β isoforms in multiple and solitary leiomyomas / R. Shao, L. Fang, R. Xing [et al.] //Biochem Biophys Res Commun. – 2015. – Vol. 468, № 1-2. – P. 136−142.

191. Differential exPGRession of G-PGRotein-coupled estrogen receptor-30 in human myometrial and uterine leiomyoma smooth muscle / R. Tian, Z. Wang, Z. Shi [et al.] // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 99. – P. 256−263.

192. Differential exPGRession of selected gene PGRoducts in uterine leiomyomata and adenomyosis / M. Levy, K. Mittal, L. Chiriboga [et al.] // Fertil Steril.–2007. – Vol. 88, № 1. – P. 220−223.

193. Direct identification of PTEN phosphorylation sites / S. J. Miller, D. Y. Lou, D. C. Seldin [et al.] // FEBS Lett. – 2002. – Vol. 528. – P. 145−153;

194. Donnez, J. Uterine fibroid management: from the PGResent to the future / J. Donnez, M.M. Dolmans // Hum RePGRod Update. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 665−686.

195. Down-regulation and gene hypermethylation of the 14-3-3 gamma in uterine leiomyoma /W. Jiang, H. Luo, Z. Shen [et al.] // Front Biosci (Landmark Ed). – 2016. – Vol. 21. – P. 1286−1295.

196. Downregulation of miR-29b is essential for pathogenesis of uterine leiomyoma / W. Qiang, Z. Liu, V. A. Serna [et al.] // Endocrinology. – 2014. – Vol. 155. – P. 663−669.

197. Drayer, S. M. PGRevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas / S. M Drayer,W. N. Catherino //Inf J Gynecol Obstet. – 2015. – Vol. 131, № 2. – P. 117−122.

198. Dual Targeting of mTOR and Aurora-A Kinase for the treatment of uterine leiomyosarcoma / K. J. Brewer Savannah, E. G. Demicco, K. Lusby [et al.] // Clin Cancer Res. – 2012. – Vol. 18. – P. 4633−4645.

199. Duhan, N. Uterine myomas revisited. Eur J Obstet Gynec RePGRod Biol / N. Duhan, D. Sirohiwal. –2010. – Vol. 152, № 2. – P. 119−125.

200. Dyrstad, S. W. Abdominal and pelvic tumors with musculoskeletal histology / S. W. Dyrstad, A. M. Fowler, C. E. Jokerst [et al.] // Curr PGRobl Diagn Radiol. – 2014. – Vol. 43, № 2. – P. 68−79.

201. Dziegiel, P. PGRognostic significance of augmented metallothionein (MT) exPGRession correlated with Ki-67 antigen exPGRession in selected soft tissue sarcomas / P. Dziegiel, W. Salwa-Zurawska, J. Zurawski // Histol. Histopathol. – 2005. – Vol. 20, № 1. – P. 83−89.

202. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra / G. Leyendecker, G. Kunz, M. Noe [et al.] // Hum RePGRod. – 1998. – Vol. 4, № 5. – P. 752−762.

203. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease / J. Kitawaki, N. Kado, H. Ishihara // J Steroid BiochemMol Biol. – 2002. – Vol. 83, №1 – 5. – P. 149−155.

204. Enhanced epithelial to mesenchymal transition (EMT) and uPGRegulated MYC in ectopic lesions contribute independently to endometriosis / K. PGRoestling, P. Birner, S. Gamperl [et al.] // RePGRod Biol Endocrinol. – 2015. – Vol. 13. – P.75.

205. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review / E. A. Stewart, C. L. Cookson, R. A. Gandolfo, R. B. Schulze-Rath // BJOG. – 2017. – Vol. 124, № 10. – P. 1501−1512.

206. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease / A. S. Laganà, D. Vergara, A. Favilli [et al.] // Arch Cynecol Obstet. – 2017. – Sep. 5. – P. 4515.

207. Epigenetic silencing of the PTEN gene in melanoma / A. Mirmohammadsadegh, A. Marini, S. Nambiar [et al.] // Cancer Res. – 2006. – Vol. 66. – P. 6546−6552.

208. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour PGRogression / J. P. Thiery [et al.] // Nat. Rev. Cancer. – 2002. – № 2 (6). – P. 442−454.

209. ERα inhibited myocardin-induced differentiation in uterine fibroids / X. H. Liao, J. Y. Li, X. M. Dong [et al.] // Exp Cell Res.–2017. –Vol. 350, № 1. – P. 73−82.

210. Estradiol-mediated hepatocyte growth factor is involved in the implantation of endometriotic cells via the mesothelialmesenchymal transition in the peritoneum / Y.J. Ono [et al.] //Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 308, № 11. – P. 950–959.

211. Estrogen and PGRogesterone receptors: From molecular structures to clinical targets / S. Ellmann, H. Sticht, F. Thiel [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2009. – Vol. 66. – P. 2405–2426.

212. Estrogen receptor beta is not increasingly exPGRessed in leiomyoma nodules which show no PGRogressive enlargement in PGRemenopausal women / C. J. Roan, J. H. Chuang, T. Y. Hsu [et al.] // J Formos Med Assos.– 2005. – Vol. 104, № 12. – P. 920−926.

213. Estrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes / K. S. Korach, J. F. Couse, S. W. Curtis [et al.] // PGRoc Natl Acad Sci U S A. – 1996. – Vol. 93, № 22. – P. 12626−12630.

214. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications / M. A. Borahay, M. R. Asoglu, A. Mas // RePGRod Sci. – 2017. – Vol 24, № 9. – P. 1235−1244.

215. Estrogen signaling through the transmembrane G PGRotein-coupled receptor GPGR30 / E. R. PGRossnitz, J. B. Arterburn, H. O. Smith [et al.]// Annu Rev Physiol. – 2008. – Vol. 70. – P. 165−190.

216. ExPGRession and significance of bcl-2, bax and ER in foci of adenomyosis / B. Li, L. Wang, Y. Fan [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2012. – Vol. 47, № 12. – P. 923−927.

217. ExPGRession of genes which regulate apoptosis in different types of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma / G. E. Chernuha, M. R. Dumanovskaya, O. V. Burmenskaya [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 2013. – № 1. – P. 63−69.

218. ExPGRession of p63, p53 and Ki-67 in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia / A. Mitildzans, A. Arechvo, D. Rezeberga [et al.] // Turk Patoloji Derg. –2017. – Vol. 33, № 1. – P. 9−16.

219. ExPGRession PGRofiling of uterine leiomyomata cytogenetic subgroups reveals distinct signatures in matched myometrium: transcriptional PGRofilingof the t(12;14) and evidence in support of PGRedisposing genetic heterogeneity / J. C. Hodge, T. M. Kim, J. M. Dreyfuss [et al.] // Hum Mol Genet. – 2012. – Vol. 21. – P. 2312–2329.

220. Feng, Y. DNA homologous recombination factor SFR1 physically and functionally interacts with estrogen receptor alpha / Y. Feng, D. Singleton, C. Guo [et al.] // PLos One.– 2013. – Vol. 8, № 7. – P. e68075.

221. Fernandez, H. Uterine fibroids / H. Fernandez // Rev PGRat. – 2014. – Vol. 64. – P. 540−544.

222. Fertility, PGRegnancy outcomes and deliveries following myomectomy: experience of a French Caribbean University Hospital / D. Borja de Mozota, P. Kadhel, E. Janky // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 289, № 3. – P. 681−686.

223. Forte, A. Genetic, epigenetic and stem cell alterations in endometriosis: new insights and potential therapeutic perspectives / A. Forte, M. Cipollaro, U. Galderisi // Clin Sci (Lond). – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 123−138.

224. Gao, H. Y. The role of PTEN up-regulation in supPGRessing glomerular mesangial cells PGRoliferation and nephritis pathogenesis / H. Y. Gao, C. X. Han // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2017. – Vol. 21, № 16. – P. 3634−3641.

225. Gargett, C. E. Endometrial regeneration and endometrial stem/PGRogenitor cells / C. E. Gargett, H. P. Nguyen, L. Ye // Rev Endocr Metab Disord. – 2012. – Vol. 13, № 4. – P. 235−251.

226. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing / M. Mehine, N. Makinen, H. R. Heinonen [et al.] // Fertility and sterility. – 2014. – Vol. 102. – P. 621−629.

227. Genuer, R. Variable selection using random forests / R. Genuer, J. M. Poggi, C. Tuleau-Malot // Pattern Recognit. Lett. – 2010. – Vol. 31, № 14. – P. 2225−2236.

228. Gerdes, J. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell PGRoliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67 / J. Gerdes, L. Li, C. Schlueter et al. // Am. J. Pathol. – 1991. – Vol. 138, № 4. – P. 867−873.

229. Gibault, L. From PTEN loss of exPGRession to RICTOR role in smooth muscle differentiation: complex involvement of the mTOR pathway in leiomyosarcomas and pleomorphic sarcomas / L. Gibault, C. Ferreira, G. Pérot [et al.] // Mod Pathol. – 2012. – Vol. 25. – P. 197−211.

230. Greaves, P. Experimental adenomyosis / P. Greaves, I. N. White //Best PGRact Res Clin Obstet Gynaecol. – 2006. – Vol. 20, № 4. – P. 503−510.

231. Grings, A. O. PGRotein exPGRession of estrogen receptors α and β and aromatase in myometrium and uterine leiomyoma / A. O. Grings, V. Lora, G. D. Ferreira // Gynecol Obstet Invest. – 2012. – Vol. 73, № 2. – P. 113−117.

232. Growth factors and pathogenesis / M. S. Islam, S. Greco, M. Janjusevic et al. // Best PGRact Res Clin Obstet Gynaecol. – 2016. – Vol. 34. – P. 25−36.

233. Healy, D. L. Uterine fibroids / D. L. Healy, B. Vollenhoven, G. Weston // Gynecology / In ed. R. W. Shaw, W. P. Soutter, S. L. Stanton. – eds. 3 rd ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003. – P. 479−494.

234. Heinonen, H. R. Global metabolomic PGRofiling of uterine leiomyomas / H. R. Heinonen, M. Mehine, N. Mäkinen [et al.] // Br J Cancer. – 2017. – Vol. 117, № 12. – P. 1855−1864.

235. High incidence of triple negative breast cancers following PGRegnancy and an associated gene exPGRession signature / S. Asztalos, T. N. Pham, P. H. Gann [et al.] // SPGRingerplus. ‑ 2015. − Vol. 19, № 4. − P. 710.

236. HMGA2 and p14Arf: major roles in cellular senescence of fibroids and therapeutic implications / D. N. Markowski, B. M. Helmke, G. Belge [et al.] // Anticancer Res. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 753−761.

237. Human Chorionic Gonadotrophin as a Possible Mediator of Leiomyoma Growth during PGRegnancy: Molecular Mechanisms / V. Sarais, G. C. Cermisoni, M. Schimberni [et al.] // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. E2014.

238. Human uterine leiomyoma stem/PGRogenitor cells exPGRessing CD34 and CD49b initiate tumors in vivo / P. Yin, M. Ono, M. B. Moravek [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 100, № 4. – P. 601−606.

239. Hypoxic stress simultaneously stimulates vascular endothelial growth factor via hypoxia-inducible factor-1α and inhibits stromal cell-derived factor-1 in human endometrial stromal cells / T. Tsuzuki, H. Okada, H. Cho [et al.] //Hum RePGRod. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 523−30.

240. Ikonomou, L. Derivation of Endodermal PGRogenitors From Pluripotent Stem Cells / L. Ikonomou, D. N. Kotton // J. Cell. Physiol. – 2015. – Vol. 230, № 2. – P. 246−258.

241. Immune interactions in endometriosis / J. L. Herington, K. L. Bruner-Tran, J. A. Lucas, K. G. Osteen // Expert Rev Clin Immunol. – 2011. – Vol. 7. – P. 611−626.

242. Immune-inflammation gene signatures in endometriosis patients / S. N. Ahn, K. Khalaj, S. L. Young et al. // Fertil Steril. − 2016. − Vol. 106, № 6. − P. 1420−1431.

243. Immunohistochemical analysis in the diagnosis of uterine myometrial smooth muscle tumors/ A. D.Stănescu, E. Nistor, M. Sajin, A. E. Stepan // Rom J Morphol Embryol. – 2014. – Vol. 55, S. 3. – P. 1129−1136.

244. Immunohistochemical localization of selected PGRo-inflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages / A. Plewka, P. Madej, D. Plewka [et al.] //Folia Histochem Cytobiol. – 2013. – Vol. 51, № 1. – P. 73−83.

245. Immunohistochemical PGRofile of Uterine Leiomyoma With Bizarre Nuclei; Comparison With Conventional Leiomyoma, Smooth Muscle Tumors of Uncertain Malignant Potential and Leiomyosarcoma / A. Dastranj Tabrizi, M. Ghojazadeh, H. Thagizadeh Anvar [et al.] // Niger Med J. – 2015. – Vol. 5, S. 1. – P. 683−687.

246. Immunolocalization of VEGF, VEGF receptors, EGF-R and Ki-67 in leiomyoma, cellular leiomyoma and leiomyosarcoma / M. Sanci, C. Dikis, S. Inan [et al.] // Acta Histochem. – 2011. – Vol. 113, № 3. – P. 317−325.

247. Increased exPGRession of electron transport chain genes in uterine leiomyoma / A. Tuncal, H. H. Aydin, N. Askar [et al.] // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2014. – Vol. 44, № 4. – P. 466−468.

248. Induction of apoptotic genes by a p73-phosphatase and tensin homolog (p73-PTEN) PGRotein complex in response to genotoxic stress / J. A. Lehman,

D. L. Waning, C. N. Batuello [et al.] // J Biol Chem.–2011. –Vol. 286, № 42. – P. 36631−36640.

249. Inhibitors of mTOR reverse doxorubicin resistance conferred by PTEN status in PGRostate cancer cells / V. Grunwald, L. DeGraffenried, D. Russel [et al.] // Cancer Res. – 2002. – Vol. 62. – P. 6141−6145;

250. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers / M. Mehine, E. Kaasinen, H. R. Heinonen et al. // PGRoc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2016. – Vol. 113. – P. 1315−1320.

251. Interleukin-10 attenuates TNF-alpha-induced interleukin-6 PGRoduction in endometriotic stromal cells / Y. Tagashira, F. Taniguchi, T. [et al.] // Harada T,.Fertil Steril. – 2009. – Vol. 91, S. 5. – P. 2185−2192.

252. Is PGRior uterine surgery a risk factor for adenomyosis? / U. R. Panganamamula, O. H. Harmanli, E. F. Isik-Akbay [et al.] // Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 104. – P. 1034−1038.

253. Jaillon, S. Sexual Dimorphism in Innate Immunity / S. Jaillon, K. Berthenet, C. Garlanda // Clin Rev Alleergy Immynol. – 2017. – Sep. 30.

254. Kaderli, R. Incidental appendectomy: standard or unjustified risk? / R. Kaderli // Ther Umsch. – 2014. – Vol. 71, № 12. – P. 753−758.

255. Kasayama, S. Transient thyrotoxicosis and hypothyroidism following administration of the GnRH agonist leuPGRolide acetate / S. Kasayama, S. Miyake, Y. Samejima // Endocr J. – 2000. – Vol. 47, № 6. – P. 783−785.

256. Ki-67 is a valuable PGRognostic PGRedictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis / X. He, Z. Chen, T. Fu [et al.] // BMC Cancer. – 2014. – Vol. 14. – P. 153.

257. Kim, J. J. The role of PGRogesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma / J. J. Kim, E. C. Sefton // Mol Cell Endocrinol. – 2012. – Vol. 358, № 2. P. 223−231.

258. Kuligowska, E. Pelvic Pain: Overlooked and Underdiagnosed Gynecologic Conditions / E. Kuligowska, L. Deeds, K. Lu // Radio Graphics. – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 3−20.

259. Lactoferrin: A Natural GlycoPGRotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis / L. Rosa, A. Cutone, M. S. Lepanto [et al.] // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. E1985.

260. Lau, K.M. Importance of Estrogenic Signalling and Its Mediated Receptors in PGRostate Cancer / K. M. Lau, K. F. To // Int. J.Mol. Sci. –2016. –Vol. 17. – P. 1434.

261. Lee, B.S. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased exPGRession of transforming growth factor-β3 (TGFβ3) and altered responses to the antiPGRoliferative effects of TGFβ / B. S. Lee, R. A. Nowak // J. Clin. Endocrinol. Metab.–2001. –Vol. 86. – P. 913−920.

262. Leiomyomas and infertility / C. Siristatidis, D. Vaidakis, I. Rigos [et al] // Minerva Ginecol. – 2016. – Vol. 68, № 3. – P. 283−296.

263. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial / O. M. Shaaban, M. K. Ali, A. M. Sabra[et al.] //Contraception. – 2015. – Vol. 92, № 4. – P. 301−-307.

264. Ljung, L. Black-box models from input-output measurements / L. Ljung // IEEE Instrumentation and Measurement Technology: conf.–Budapest: Hungary, 2001.

265. Loss of phosphatase and tensin homologue increases transforming growth factor beta-mediated invasion with enhanced SMAD3 transcriptional activity / A. B. Hjelmeland, M. D. Hjelmeland, Q. Shi [et al.] // Cancer Res. – 2005. – Vol. 65. – P. 11276−1181.

266. Loss of PP2A and PTEN immunoexPGRession coexists with survivin overexPGRession in adenomyosis / H. Zhang, J. Liu, X. Zhao [et al.] //RePGRod Biol. – 2014. – Vol. 14, 3. – P. 200−205.

267. Makker, A.Uterine leiomyomas: effects on architectural, cellular, and molecular determinants of endometrial receptivity / A. Makker, M. M. Goel // RePGRod Sci. –2013. – Vol. 20, № 6. – P. 631−638.

268. Maltseva, N. V. The Comparison of Immunoregulatory PGRoperties of Human Alpha2-Macroglobulin and PGRegnancy-Associated Alpha2-GlycoPGRotein / N. V. Maltseva, N. A. Zorin //Russ J Immunol. – 1997. – Vol. 2, № 2. – P. 97−102.

269. Mani, S. Review PGRogestin receptor subtypes in the brain: the known and the unknown / Mani S. // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149, № 6. – P. 2750−2756.

270. Mayerhofer, K. Ki-67 exPGRession in patients with uterine leiomyomas, uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) and uterine leiomyosarcomas (LMS) / K. Mayerhofer, P. Lozanov, K. Bodner // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2004. – Vol. 83, № 11. – P. 1085−1088.

271. MED12 and HMGA2 mutations: two independent genetic events in uterine leiomyoma and leiomyosarcoma / E. BertschE, W. Qiang, Q. Zhang et al. // Modern pathology. − 2014. − Vol. 27, № 8. − P. 1144−1153

272. MED12 mutation frequency in unselected sporadic uterine leiomyomas / H. R. Heinonen, N. S. Sarvilinna, J. Sjoberg [et al.] // Fertility and sterility. – 2014. – Vol. 102. – P. 1137−1142.

273. Molecular analyses of 6 different types of uterine smooth muscle tumors: Emphasis in atypical leiomyoma / Q. Zhang, J. Ubago, L. Li [et al.] // Cancer. – 2014. – Vol. 120, № 20. – P. 3165−3177.

274. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities /S. E. Bulun, D. Monsivais, T. Kakinuma [et al.] // Sevin RePGRod Med.– 2015. – Vol. 33, №3. – P. 220−224.

275. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias PGRedict cancer PGRogression / A. Steinbakk, E. Gudlaugsson, O. G. AasPGRong [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204, № 4. – P. 357e1−357e12.

276. Molecular mechanism of action of a steroid hormone receptor / B. W. O'Malley, S. Y. Tsai, M. Bagchi [et al.] // Rec PGRog Hormone Res. – 1991. – Vol. 47. – P. 1−26.

277. Moravek, M. B. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution / M. B. Moravek, S. E. Bulun // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 27, № 4. – P. 276−283.

278. MR Imaging Findings of Adenomyosis: Correlation with Histopathologic Features and Diagnostic Pitfalls / K. Tamai, K. Togashi, T. Ito [et al.] // Radio Graphics. – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 21−40.

279. Mueck, A. O. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review / A. O. Mueck, H. Seeger, T. Rabe // Endocr Relat Cancer.– 2010. – Vol. 17, № 4. – P. R263−R271.

280. Murphy, L. J. Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of exPGRession and its role in estrogen-induced uterine PGRoliferation / L. J. Murphy, A. Ghahary // Endocr Rev. – 1990. –Vol. 11. – P. 443−453

281. Novel MED12 gene somatic mutations in women from the Southern United States with symptomatic uterine fibroids / S. K. Halder, A. Laknaur, J. Miller [et al.] //Mol Genet Genomics. – 2015. – Vol. 290, № 2. – P. 505−511.

282. Oestrogen receptor beta exPGRession and depth of myometrial invasion in human endometrial cancer / F. Takama, T. Kanuma, D. Wang [et al.] // Br J Cancer. – 2001. – Vol. 84. – P. 545−549.

283. Okolo, S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids / S. Okolo // Best PGRact. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2008. – Vol. 22. – P. 571−588.

284. Oral contraceptives and risk of endometriosis: A systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, B. Eskenazi, D. Consonni [et al.] // Human RePGRoduction Update. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 159−170.

285. Orazov, M. R. The role of inflammatory and immune reactivity in developing pain in adenomyosis / M. R. Orazov, V. E. Radzinskiy, O. M. Nosenko // Patol Fisiol Eksp Ter. – 2016. – Vol. 60, № 1. – P. 40−44.

286. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications / M. B. Moravek, P. Yin, M. Ono [et al.] // Hum RePGRod Update. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 1−12.

287. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium / A. S. McCampbell, R. R. Broaddus, D. S. Loose, P. J. Davies // Clin Cancer Res. –2006. – Vol. 12, № 21. – P. 6373−6378.

288. Overt hypothyroidism is associated with the PGResence of uterine leiomyoma: a retrospective analysis / J. Ott, C. Kurz, R. Braun [et al.] //Eur J Obstet Gynecol Repod Biol. – 2014. –Vol. 177. – P. 19−22.

289. Padykula, H. A. Regeneration in the PGRimate uterus: the role of stem cells / H. A. Padykula // Ann N Y Acad Sci. – 1991. – Vol. 622. – P. 47−56.

290. Panda, R. Computational identification and analysis of functional polymorphisms involved in the activation and detoxification genes implicated in endometriosis / R. Panda, P. C. Suresh // Gene. – 2014. – Vol. 542, № 2. – P. 89−97.

291. Parazzini, F. Risk factors for clinically diagnosed uterine fibroids in women around menopause / F. Parazzini // Maturitas. – 2006. – Vol. 55. – P. 1740−1790.

292. Parikh, P. Two uncommon cases of uterine leiomyosarcomas displaying heterologous osteosarcomatous de-differentiation / P. Parikh, A. Maheshwari, B. Rekhi // J Cancer Res Ther. – 2015. – Vol. 11, № 3. – P. 654.

293. Pathophysiology of fibroiddisease: angiogenesis and regulation of smooth muscle PGRoliferation / R. Fleischer, G. C. Weston, B. J. Vollenhoven, P. A. Rogers // Best PGRact Res Clin Obstet Gynaecol. –2008. – Vol. 22, № 4. – P. 603−614.

294. PAX2 loss by immunohistochemistry occurs early and often in endometrial hyperplasia / K. N. Allison, K. Upson, S. D. Reed [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. − 2012. − Vol. 31, № 2. − P. 151−159.

295. PCAF modulates PTEN activity / K. Okumura, M. Mendoza, R. M. Bachoo [et al.] // J Biol Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 26562−26568.

296. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review / K. E. May, S. A. Conduit-Hulbert, J. Villar [et al.] // Hum RePGRod Update. – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 651−674.

297. PI3K/Akt/mTOR signaling & its regulator tumour supPGRessor genes PTEN & LKB1 in human uterine leiomyomas / A. Makker, M. M. Goel, A. A. Mahdi [et al.] // Indian J Med Res. –2016. –Vol. 143. –P. S112−S119.

298. PI3K-Akt-mTOR and MAPK signaling pathways in polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyomas and endometriosis: an update / A. L. Makker, M. M. Goel, V. Das, A. Agarwal // Gynecol Endocrinol.–2012. – Vol. 28, № 3. – P. 175−181.

299. Plewka, A. PGRocesses of apoptosis and cell PGRoliferation in uterine myomas originating from rePGRoductive and perimenopausal women / A. Plewka, D. Plewka, P. Madej // Folia Histochem Cytobiol. – 2011. – Vol. 49, № 3. – P. 398−404.

300. Possible involvement of inflammatory/reparative PGRocesses in the development of uterine fibroids / O. PGRotic, P. Toti, M. S. Islam [et al.] // Cell Tissue Res. – 2016. – Vol. 364, № 2. – P. 415−427.

301. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system for symptomatic uterine adenomyoma / C. J. Lin, T. F. Hsu, Y. H. Chang [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol.–2018. –Vol. 57, № 1. – P. 47−51.

302. PGRatt, W. B. Regulation of signaling PGRotein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery / W. B. PGRatt, D. O. Toft // Exp Biol Med. – 2003. – Vol. 228. – P. 111−133.

303. PGRdx1inhibits tumorigenesis via regulating PTEN/AKT activity /J. Cao, J. Schulte, A. Knight [et al.] // EMBO J. – 2009. – Vol. 28. –P. 1505–1517.

304. PGResentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review / R. M Moroni, C. S. Vieira, R. A. Ferriani [et al.] // BMC Womens Health. – 2015. – Vol. 15. – P. 4.

305. PGRofile of uterine leiomyomas; a comparison between different subtypes / M. Azimpouran, S. Vazifekhah, F. Moslemi [et al.] // Niger Med J. − 2016. − Vol. 57, № 1. − P. 54−58.

306. PGRogesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma / H. Ishikawa, K. Ishi, V. A. Serna [et al.] // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151. – P. 2433−2442.

307. PGRognostic value of microsatellite instability (MSI) and PTEN exPGRession inwomen with endometrial cancer: results from studies of the NCIC clinicaltrials group (NCIC CTG) / H. J. Mackay, S. Gallinger, M. S Tsao [et al.] // Eur J Cancer. –2010. – Vol. 46. – P. 1365−1373.

308. PGRotein exPGRession of estrogens receptors α and β and aromatase in myometrium and uterine leiomyoma / A. O. Grings, V. Lora, G. D. Ferreira [et al.] // Gynecol. Obstet. Investig. – 2012. – Vol. 73. – P. 113−117.

309. PTEN augments SPARC supPGRession of PGRoliferation and inhibits SPARC-induced migration by supPGRessing SHC-RAF-ERK and AKT signaling / S. L. Thomas, R. Alam, N. Lemke et al. //Neuro Oncol.– 2010. – Vol. 12, № 9. – P. 941−955.

310. PTEN ExPGRession as a PGRedictor of Response to Focal Adhesion Kinase Inhibition in Uterine Cancer / D. ThanapPGRapasr, R. A. PGRevis, W. Hu [et al.] //Mol Cancer Ther. –2015. – Vol. 14, № 6. – P. 1466−1475.

311. PTEN function: the long and the short of it / B. D. Hopkins, C. Hodakoski, D. Barrows [et al.] // Trends Biochem Sci. – 2014. – Vol. 39, № 4. – P. 183−190.

312. PTEN uPGRegulation may explain the development of insulin resistance and type 2 diabetes with high dose statins / Y. Birnbaum, M. K. Nanhwan, S. Ling [et al.] // Cardiovasc Drugs Ter. − 2014. − Vol. 28. − P. 447−457.

313. PTEN, a putativePGRotein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and PGRostate cancer / J. Li, C. Yen, D. Liaw [et al.] // Science.–1997.– Vol. 275. – P. 1943−1947.

314. PTEN, Insulin Resistance and Cancer / A. Li, M. Qiu, H. Zhou et al. //Curr Pharm Des. –2017. – Vol. 23, № 25. – P. 3667−3676.

315. PTEN/MMAC1/TEP1 supPGResses the tumorigenicity andinduces G1 cell cycle arrest in human glioblastoma cells / D. M. Li, H. Sun // PGRoc Natl Acad SciU S A. – 1998. –Vol. 95. – P. 15406–15411.

316. Rao, A. C. Immunohistochemical phospho tensin tumor supPGRessor gene staining patterns in endometrial hyperplasias: A 2-year study / A. C. Rao, G. Arya, P. J. Padma // Indian J Pathol Microbiol. – 2011. –Vol. 54. – P. 264−268.

317. Rational combination of dual PI3K/mTOR blockade and Bcl-2/-xL inhibition in AML / P. Vachhani, P. Bose, M. Rahmani, S. Grant // Physiol Genomics.– 2014 – Vol. 46, № 13. – P. 448−446.

318. Redoxregulation of PI 3-kinase signalling via inactivation of PTEN / N. R. Leslie, D. Bennett, Y. E. Lindsay [et al.] // EMBO J. –2003. – Vol. 22. – P. 5501−5510.

319. Reed, J. C. Bcl-2-family PGRoteins and hematologic malignancies: history and future PGRospects / J. C. Reed // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 3322−3330.

320. Rehman, A. A. A-2-Macroglobulin: a physiological guardian / A. A. Rehman, H. Ahsan, F. H. Khan // JCell Physiol. – 2013. – Vol. 228, № 8. – P. 1665−1675.

321. Rein, M. S. Advances in uterine leiomyoma research: the PGRogesterone hypothesis / M. S. Rein // Environ Health Perspect. – 2000. – Vol. 108, № 5. – P. 791−793.

322. Reis, F. M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids / F. M. Reis, E. Bloise, T. M. Ortiga-Carvalho //Best PGRact Res Clin Obstet Gynaecol. – 2016. – Vol. 34. – P. 13−24.

323. Review: Human uterine stem/PGRogenitor cells: Implications for uterine physiology and pathology / T. Maruyama, K. Miyazaki, H. Masuda // Placenta. – 2013. – Vol. 34. – S68−S72.

324. Risk factors for adenomyosis, leiomyoma and concurrent adenomyosis and leiomyoma / A. L. Güzel., B. Akselim, S. Erkılınç [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 932−937.

325. Role of estrogen receptor-β in endometriosis / S. E. Bulun, D. Monsavais, M. E. Pavone [et al.] //Semin RePGRod Med. –2012. – №1. – P. 39−45.

326. Role of Oxidative Stress in Epigenetic Modification in Endometriosis / F. Ito, Y. Yamada, A. Shigemitsu [et al.] // RePGRod Sci. – 2017. – Vol. 24, № 11. – P. 1493−15022.

327. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth / M. Ono, W. Qiang, V. A. Serna [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 5.– P. e36935.

328. Saldana, T. M. Self-reported family history of leiomyoma: not a reliable marker of high risk / T. M. Saldana, M. Moshesh, D. D. Baird // Ann. Epidemiol. – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 286−290.

329. Shrestha, A. Understanding clinical features of adenomyosis: a case control study/ A. Shrestha, L. B. Sedai // Nepal Med Coll J. – 2012. – Vol. 14, № 3. –P. 176−179.

330. shRNA-mediated knockdown of Bmi-1 inhibit lung adenocarcinoma cell migration and metastasis / X. Meng, Y. Wang, X. Zheng [et al.] // Lung Cancer. – 2012. – Vol. 77. – P. 24−30.

331. Shwayder, J. Imaging for uterine myomas and adenomyosis / J. Shwayder, K. Sakhel // J Minim InvasiveGynecol. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 362−376.

332. Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells / M. Ono, T. Maruyama, H. Masuda [et al.] // PGRoceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2007. – Vol. 104. – P. 18700−18705.

333. Signaling Pathways in Leiomyoma: Understanding Pathobiology and Implications for Therapy / M. A. Borahay, A. Al-Hendy, G. S. Kilic [et al.] // Mol Med. – 2015. – Vol. 13, № 21. – P. 242−256.

334. Sikorski, R. Serum levels of PGRoinflammatory cytokines in women with uterine myomas / R. Sikorski, E. Kapeć, W. Zaleska // Ginekol Pol. – 2001. – Vol. 72 (12A). – P. 1485−1488.

335. Simon, C. Introduction: Are we advancing in our scientific understanding and therapeutic imPGRovement of uterine fibroids or not? / C. Simon // Fertility and sterility. – 2014. – Vol. 102. – P. 611−612.

336. Song, M. S. Te functions and regulation of the PTEN tumour supPGRessor / M. S. Song, L. Salmena, P. P. Pandolf // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2012. – Vol. 13. – P. 283−296.

337. Steroid hormonedependent interaction of human PGRogesterone receptor with its target enhancer element / M. K. Bagchi, J. F. Elliston, S. Y. Tsai [et al.] // Mol Endocrinol. − 1988. − №. 2. − P. 1221−1229.

338. Activation of the MAPK/ERK Cell-Signaling Pathway in Uterine Smooth Muscle Cells of Women With Adenomyosis / I. Streuli, P. Santulli, S. Chouzenoux [et al.] // RePGRod Sci. – 2015. – Vol. 22, № 12. – P. 1549−1560.

339. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas/ C. Nezhat, A. Li, S. Abed [et al.] // JSLS. – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. e2016.00053.

340. Subtype-Specific Tumor-Associated Fibroblasts Contribute to the Pathogenesis of Uterine Leiomyoma / X. Wu, V. A. Serna, J. Thomas [et al.] //Cancer Res. – 2017. – Oct 20. – P. 1744.

341. Targeting the Bcl-2-regulated apoptosis pathway by BH3 mimetics: a breakthrough in anticancer therapy? / V. Labi, F. Grespi, F. Baumgartner, A. Villunger // Cell Death Differ. – 2008. – Vol. 15. – P. 977−987.

342. Teicher, B. A. Transforming growth factor-beta and the immune response tomalignant disease / B. A. Teicher // Clin Cancer Res. – 2007. – Vol. 13. – P. 6247−6251.

343. The association between endometriosis and chronic endometritis / A. Takebayashi, F. Kimura, Y. Kishi [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol 18, № 9. – P. 2.

344. The biology of uterine sarcomas: A review and update / H. Kobayashi, C. Uekuri, J. Akasaka // Mol Clin Oncol. – 2013. – Vol. 1, № 4. – P. 5996−6009.

345. The cyclic pattern of the imminocytochemical exPGRession of estrogen and PG Rogester-

one receptors inhuman myometrial and endometrial layers: characterisation of the endometrial-subendometrial unit / M. Noe , G. Kunz, M. Herberts [et al.] // Human RePGRoduction. – 1999. – № 14. – P. 190−197.

346. The delicate balance between the good and the bad IL-1 proinflammatory effects in endometriosis / J. Sikora, S. Ferrero, A. Mielczarek-Palacz, Z. Kondera-Anasz // Curr Med Chem. – 2018. – Vol. 25, № 18 – P. 2105−2121.

347. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis / L. Manta, N. Suciu, O. Toader [et al.] // Journal of medicine and life. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 39−45.

348. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis / L. Manta, N. Suciu, O. Toader // J Med Life. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 39−45.

349. The ExPGRession of Toll-like receptors in eutopic and ectopic endometrium and its implication in the inflammatory pathogenesis of adenomyosis / C. Jiang, C. Liu, J. Guo // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 7365.

350. The management of uterine leiomyomas / G. A. Vilos, C. Allaire, P. Y. Laberge, N. Leyland // J Obstet Gynaecol Can. – 2015. – Vol. 37, № 2. – P. 157−178.

351. The Mechanism and Function of Epigenetics in Uterine Leiomyoma Development / Q. Yang, A. Mas, M. P. Diamond, A. Al-Hendy //RePGRod Sci. – 2016. – Vol. 23, 2. – P. 163−175.

352. The possible role of genetic variants in autoimmune-related genes in the development of endometriosis // B. Bianco, G. M. André, F. L. Vilarino [et al.] // Hum Immunol. − 2012. − Vol. 73, № 3. − P. 306−315.

353. The relation between endometriosis and ovarian cancer – a review / L. N. Heidemann, D. Hartwell, C. H. Heidemann, K. M. Jochumsen //Acta Obstet Gynecol Scand. – 2014. – Vol. 93, № 1. – P. 20−31.

354. The role of hypoxia related angiogenesis in uterine smooth muscle tumors/ E. T. Uluer, S. Inan, K. Ozbilgin [et al.] // Biotech Histochem. – 2015. – Vol. 90, № 2. – P. 102−110.

355. The role of the two splice variants and extranuclear pathway on Ki-67 regulation in non-cancer and cancer cells / L. Chierico, L. Rizzello, L. Guan [et al.] //PLoS One. – 2017. – Vol. 12, №2. – P. 0171815.

356. Therapeutic management of uterine fibroid tumors / A. Puchar, C. Feyeux, D. Luton, M. Koskas // Minerva Gynecol. – 2016. – Vol. 68, № 4. – P. 466−476.

357. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines / H. Marret, X. Fritel, L. Ouldamer [et al.] // Eur Obstet Gynecol RePGRod Biol. – 2012. – Vo1. 65, № 2. – P. 156−164.

358. Threedimensional imaging of the uterus: The value of the coronal plane / L. Wong, N. White, J. Ramkrishna [et al.] // World J Radiol. – 2015. – Vol. 28, № 7(12). – P. 484−493.

359. Torres, J. The tumor supPGRessor PTEN is phosphorylated by the PGRotein kinase CK2 at its C terminus. Implications for PTEN stability to PGRoteasome-mediated degradation / J. Torres, R. Pulido // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 993−998.

360. Transforming growth factor-β signaling pathway cross-talking with ERα signaling pathway on regulating the growth of uterine leiomyoma activated by phenolic environmental estrogens in vitro / Y. Shen, Y. Wu, Q. Lu [et al.] //Tumour Biol. – 2016. – Vol. 37, № 1. – P. 455−462.

361. Transforming growth interacting factor exPGRession in leiomyoma compared with myometrium / H. J. Yen-Ping, W. C. Man, Y. Wen [et al.] //Fertil Steril. – 2010. – Vol. 94, № 3. – P. 1078−1083.

362. Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor supPGRession / L. C. Trotman, X. Wang, A. Alimonti [et al.] // Cell. – 2007. – Vol. 128. – P. 141−156.

363. Understanding the role of epigenomic, genomic and genetic alterations in the development of endometriosis (review) / H. Kobayashi, S. Imanaka, H. Nakamura, A. Tsuji // Mol Med Rep. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. 1483−1505.

364. Updated apPGRoaches for management of uterine fibroids/ A. Mas, M. Tarazona, J. Dasí Carrasco [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2017. –Vol. 5, № 9. – P. 607−617.

365. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management / L. Doherty, L. Mutlu, D. Sinclair, H. Taylor // RePGRod Sci. – 2014. – Vol. 21. – P. 1067−1092.

366. Uterine fibroids: Pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction / A. Ciavattini, J. di Giuseppe, P. Stortoni [et al.] // Obstet. Gynecol. Int. – 2013. – Art. ID 173184.

367. Uterine Leiomyoma Stem Cells: Linking PGRogesterone to Growth / S. E. Bulun, M. B. Moravek, P. Yin [et al.] //.Sevin RePGRod Med. – 2015. – Vol. 33, № 5. – P. 357−365.

368. Uterine sarcoma part III-Targeted therapy: The Taiwan Association of Gynecology (TAG) systematic review / M.-S. Yen, J. R. Chen, P. H. Wang [et al.] // Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2016. – Vol. 55. – P. 625−634.

369. Vasudevan, K. M. SuPGRession of PTEN exPGRession by NF-κB PGRevents apoptosis / K. M. Vasudevan, S. Gurumurthy, V. M. Rangnekar // Mol. Cell. Biol. – 2004. –Vol. 24, № 3. – P. 1007−1021.

370. Vavrein, V. Tissue clearance in varicose syndrome / V. Vavrein, I. PGRerovsky, I. Linhart // Eksp Khirurgiia. – 1962. – Vol. 7. – P. 49−52.

371. Verit, F. F. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy / F. F. Verit, O. Yucel //Asian Pac J Cancer PGRev. – 2013. – Vol. 14, № 10. – P. 5589−5597.

372. Wyatt, A. R. PZP and PAI-2: Structurally-diverse, functionally similar PGRegnancy PGRoteins? / A. R. Wyatt, J. H. Cater, M. Ranson [et al. //Inf Beochem Cell Biol. – 2016. – Vol. 79. – P. 113−117.

373. Xing, Y. ExPGRession of geminin, p16, and Ki67 in cervical intraepithelial neoplasm and normal tissues / Y. Xing, C. Wang, J. Wu J. // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, № 26. – P. e7302.

374. Xu, W. T. Roles of PTEN (phosphatase and tensin homolog) in gastric cancer development and PGRogression / W. T. Xu, Z. Yang, N. H. Lu // Asian Pac J Cancer PGRev. – 2014. – Vol. 15. – P. 17−24.

375. Yang, Y. M. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis / Y. M. Yang, W. X. Yang // Oncotarget. – 2017. – Vol. 20. – Vol. 8, № 25. – P. 41679−41689.

376. Zarubin, T. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway / T. Zarubin, J. Han // Cell Res. – 2005. – Vol. 15. – P. 11−18.

377. Zhang, J. What's the Relative Risk? A Method of Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes / J. Zhang, K. F. Yu // Journal of the American Medical Association. – 1998. – P. 1690−1691.

378. Zhang, K. Admixture mapping of genetic variants for uterine fibroids /K. Zhang, H. Wiener, B. Aissani // J Hum Genet. – 2015. – Vol. 60, № 9. – P. 533−538.

379. Zhang, S. PI(3) king apart PTEN's role in cancer / S. Zhang, D. Yu // Clin Cfncer Res.– 2010. – Vol 16, № 17. – P. 4325−4330.

380. Zhu, W. Sensitivity, specificity, accuracy, associated confidence interval and roc analysis with PGRactical SAS® implementations / W. Zhu, N. Zeng, N. Wang // NESUG PGRoceedings: Health Care and Life Sciences. – Baltimore, Maryland, 2010. – P.1−9.

381. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and PGRogesterone resistance in endometriosis / S. E. Bulun, Y. H. Cheng, M. E. Pavone [et al.] // Semin RePGRod Med. – 2010. – Vol. 28, №1. – P. 44−50.

382. 17-β estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell PGRoliferation: Evidence for a stimulation of PGRotein kinase-dependent pathway / A. Barbarisi, O. Petillo, A. di Lieto [et al.] // J. Cell. Physiol. − 2001. − Vol. 186. − P. 414−424.