

На правах рукописи

НАГОРНЫЙ Сергей Николаевич

**МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У
ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор биологических наук

Малышкина Анна Ивановна
Анциферова Юлия Станиславовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН,
руководитель отдела гинекологии и эндокринологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии имени Д.О.Отта»
Министерства науки и высшего образования

Ярмолинская Мария Игоревна

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства, гинекологии
и репродуктологии ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России

Линде Виктор Анатольевич

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «ИВ НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, сайт: www.niimid.ru
Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Лейомиома матки (ЛММ), одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, диагностируется у 20-40% всех женщин репродуктивного возраста [Адамян Л. В. и др., 2017; Татарова Н. А. и др., 2019; Савельева Г. М., 2017; Donnez. J et al., 2014]. Основные клинические симптомы, такие как меноррагия, болевой синдром, нарушения репродуктивной функции существенно снижают качество жизни пациенток с ЛММ [Адамян Л.В. и др., 2017; Татарова Н. А. и др., 2019; Беженарь В. Ф. и др., 2016; Hervé F. et al., 2018]. Ограниченное применение медикаментозной терапии данного заболевания обусловлено, прежде всего, отсутствием полного понимания патогенетических механизмов формирования и роста ЛММ.

Считается доказанным, что в развитии и росте миоматозных узлов в мышечной стенке матки непосредственное участие принимают эстрогены и прогестерон [Ярмолинска М. И. и др., 2017; Татарова Н. А. и др., 2019; Тихомиров А. Л., 2006; Tsigkou A. et al., 2015]. На основании этих данных было предложено использовать при лечении пациенток с ЛММ прогестины и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов, но последующие исследования выявили нежелательные побочные эффекты от применения этих препаратов и недостаточно высокую эффективность их действия [Lewis T. D. et al., 2018; Donnez. J et al., 2014; Ng J. et al., 2017]. В последние годы интенсивно изучается возможность использования селективных модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП) в лечении пациенток с ЛММ. Первые исследования показали, что эти препараты обладают выраженным антипролиферативным, антифибротическим и проапоптотическим действием в отношении клеток лейомиомы, но не миометрия [Diamond M. P. et al., 2019]. Кроме того, применение СМРП приводило к значительному снижению симптомов меноррагии [Diamond M. P. et al., 2019] и уменьшению размеров миоматозных узлов [Цыпурдеева А. А. и др., 2016; Chwalisz K., 2017]. В то же время, по данным литературы показано, что не у всех пациенток после применения курса СМРП наблюдался регресс ЛММ [Беженарь В. Ф. и др., 2016; Woodhead N. et al., 2018]. Эти результаты диктуют необходимость разработки дополнительных критериев персонифицированного назначения СМРП при лечении пациенток с ЛММ с целью достижения максимального терапевтического эффекта при минимизации нежелательных побочных эффектов.

Для решения этой сложной клинической задачи перспективным представляется комплексное использование данных исследования ткани опухоли методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) и иммунологических критериев, основанных на оценке состояния иммунокомпетентных клеток эндометрия, а именно макрофагов, инвазирующих эндометрий. Известно, что митогенное действие гонадостероидов в ткани миоматозного узла чаще всего связывают с

регуляцией действия на опухолевые клетки разнообразных ростовых факторов, цитокинов и хемокинов, которые секретируются активированными макрофагами [Chegini N., 2010]. При этом возросший уровень секреции цитокинов в ЛММ напрямую коррелирует с интенсивностью инфильтрацией макрофагами как самих тканей узлов [Miura S. et al., 2006], так и инфильтрацией ими эндометрия, расположенного в непосредственной близости от узла [Kitaya K. et al., 2010]. Однако до сих пор функциональное состояние макрофагов, инвазирующих ткани эндометрия пациенток с ЛММ, остается практически не изученным. Исследования популяции макрофагов при фиброзировании различных органов и тканей установили, что на начальных этапах этого процесса повышается активность классически активированных M1 макрофагов, тогда как на поздних стадиях фиброзирования дифференцировка макрофагов смещается в сторону альтернативно активированных M2 макрофагов [Chegini N., 2010]. Можно предположить, что в эндометрии пациенток с ЛММ будут иметь место сходные процессы, сопровождающиеся изменением поляризации макрофагов. Известно, что M2 макрофаги вырабатывают в больших количествах TGF β , тогда как в ткани миомы экспрессируются рецепторы этого фактора роста, определяющего многие процессы, связанные с развитием данной опухоли, в частности, продукцию компонентов внеклеточного матрикса. Взаимосвязь между уровнем активации эндометриальных макрофагов и интенсивностью экспрессии в ткани миомы рецепторов к TGF β пока еще изучена недостаточно.

Таким образом, имеющиеся литературные данные позволяют предположить существование прямых связей между дифференцировкой макрофагов, инвазирующих эндометрий, и активностью деления лейомиоцитов непосредственно в тканях ЛММ, что определяется взаимодействием прогестерона со своими рецепторами. Поэтому выявление взаимосвязи между клинической эффективностью применения СМРП у пациенток с ЛММ и изначальным уровнем активации эндометриальных макрофагов позволит создать новые критерии назначения СМРП для медикаментозного лечения этих пациенток с целью сохранения их репродуктивной функции. Особый интерес представляет изучение возможности параллельного использования иммунологических критериев и данных клинико-инструментального исследования структуры ткани опухоли, в частности, МРТ.

Метод МРТ в диагностике ЛММ практически лишен операторозависимости, имеет высокий уровень воспроизводимости, позволяет достаточно четко определять количество и локализацию миоматозных узлов [Derosa G. Et al., 2018; Schwartz L. B. et al., 1998; Falcone T. et al., 2013; Stamatopoulos C. P. et al., 2012]. Кроме того, ценность метода заключается в возможности неинвазивно оценить наличие и различные варианты дегенеративных изменений в миоматозном узле. Этот метод позволяет продемонстрировать превосходную зональную анатомию, глубину

расположения и взаимоотношение узлов с соседними органами, что особенно важно для хирурга при планировании хода операции.

В конечном итоге, сопоставление данных иммунологического и МРТ исследований позволит существенно расширить арсенал неинвазивных методов, характеризующих структуру миоматозных узлов и особенности их роста, и, следовательно, максимально персонифицировать подходы к терапии данного заболевания.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени проведены исследования по изучению особенностей иммунокомпетентных клеток, обладающих регуляторным действием в отношении различных типов клеток миоматозных узлов, в том числе, и в отношении фибробластов [Kitaya K. et al., 2010; Protic O. et al., 2016]. Однако до сих пор нет единого мнения об их роли в патогенезе данного заболевания. Научных работ, посвященных изучению особенностей дифференцировки и активации эндометриальных макрофагов при ЛММ в зависимости от МРТ-картины заболевания, ранее не проводилось. Также не разработаны персонифицированные критерии назначения СМРП при ЛММ.

Цель исследования: определить характер активации эндометриальных макрофагов, интенсивность пролиферативных процессов и апоптоза в тканях миоматозных узлов, уровень экспрессии генов прогестероновых рецепторов с учетом данных МРТ-исследования опухоли и оценить влияние селективных модуляторов рецепторов прогестерона на эти процессы у пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой матки.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику пациенток с лейомиомой матки, уточнить факторы риска развития данной патологии, а также дать описание МРТ-картины миоматозных узлов у обследованных пациенток.
2. Оценить уровень экспрессии рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в ткани эндометрия и лейомиомы матки, а также интенсивность пролиферативных процессов, апоптоза и характер синтеза изоформ TGF β и его рецепторов в миоматозных узлах.
3. Определить особенности экспрессии функциональных молекул CD16, а также оценить содержание M1 (IL-12+) и M2 (TGF β 1+) клеток в пуле макрофагов эндометрия у пациенток с лейомиомой матки.
4. Определить взаимосвязь интенсивности экспрессии рецепторов прогестерона PR-A и PR-B, уровня пролиферации и синтеза TGF β RI и RII в миоматозных узлах с характером функционирования эндометриальных макрофагов и МРТ-картиной опухоли у пациенток с лейомиомой матки.
5. Установить влияние терапии улипристала ацетатом на динамику состояния опухоли по данным МРТ и функции эндометриальных макрофагов у пациенток с лейомиомой матки.

Научная новизна исследования

Впервые установлено наличие ассоциации МРТ-картины миоматозных узлов с процессами регуляции пролиферации и апоптоза в ткани лейомиомы матки.

Впервые выявлено, что наличие лейомиомы матки сопровождается увеличением пула «промежуточных» CD14+CD16+ макрофагов, инвазирующих эндометрий в проекции доминантного миоматозного узла.

Впервые установлено, что в миоматозных узлах с признаками преобладания компонентов внеклеточного матрикса над клеточным компонентом опухоли (низкий сигнал на T2ВИ) имеет место повышенный синтез TGF β 1 и TGF β 3.

Впервые определено, что миоматозные узлы с признаками дегенеративных изменений по данным МРТ обладают низкой рецептивностью к прогестерону.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено значение МРТ в дооперационной диагностике типа лейомиомы матки.

Уточнены механизмы патогенеза интрамурально-субсерозной лейомиомы матки с учетом регуляции клеточной пролиферации и апоптотической активности.

Показано, что проведение МРТ у женщин репродуктивного возраста с ЛММ позволяет оценить эффективность применения улипристала ацетата в зависимости от типа миомы («простая», «клеточная», «дегенеративная»).

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор Малышкина А.И.)

Обследование и лечение больных осуществлялось в условиях отделения эндоскопической хирургии гинекологической клиники в течение 2015-2017 гг. (зав. отделением – к.м.н., заслуженный врач РФ В. Н. Романов). МРТ исследование органов малого таза проводилось в рентгенологическом диагностическом отделении (зав. отделением – Н. Г. Сатышева). Лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии (зав. лабораторией – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Н. Ю. Сотникова).

Всего было обследовано 88 женщин репродуктивного возраста. Основную группу составили 64 женщины с ЛММ (код по МКБ-10 D25.1), госпитализированные на оперативное лечение. Женщины основной группы в зависимости от метода предварительной предоперационной подготовки были разделены на две подгруппы методом случайной выборки. 20 пациенткам перед хирургическим вмешательством проводилась предоперационная подготовка улипристала ацетатом (УПА) (Эсмия, «Гедеон Рихтер», Венгрия)

в дозе 5 мг ежедневно в течение 3 месяцев, которые и составили I подгруппу. Назначение УПА осуществлялось в строгом соответствии с инструкцией по применению препарата и клиническими рекомендациями «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация» (2015 г.). Во II подгруппу вошли пациентки без приема медикаментозной терапии в предоперационном периоде – 44 женщины. Контрольная группа включала 24 практически здоровые фертильные женщины без пролиферативных гинекологических заболеваний, обратившихся в женскую консультацию клинко-диагностической поликлиники Федерального государственного бюджетного учреждения "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. женской консультацией – д.м.н. Бойко Е. Л.) с целью предгравидарной подготовки или подбора метода контрацепции.

Все пациентки обследованы согласно приказу Минздрава России №572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» от 1 ноября 2012 года и согласно «Стандарту оказания медицинской помощи больным с миомой матки» от 2006 г.

Материалом для исследования служили биоптаты эндометрия, расположенного в проекции доминантного миоматозного узла, а также ткан миометрия и миоматозных узлов, полученные во время планового оперативного вмешательства.

МРТ-диагностика органов малого таза

Всем пациенткам основной группы до операции проводилось МРТ исследование органов малого таза с оценкой количества миоматозных узлов, их расположения, размеров и структуры. В группе пациенток, которым был проведен курс медикаментозной предоперационной подготовки, оценивались различные характеристики выявленных миоматозных узлов до и после приёма УПА по данным МРТ. Исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе GE Signa HDxt (General Electric, США) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Основа протокола сканирования – T2-взвешенные изображения (T2ВИ) в трех плоскостях: сагиттальной, по короткой оси матки и по длинной оси матки. Также дополнительно выполнялись сканирования T1-взвешенных изображений (T1ВИ) в сагиттальной плоскости и 3D T1ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, что было необходимо для выявления возможной жировой дегенерации и геморрагий в структуре узлов.

Лабораторные методы

Методом многоцветной проточной цитофлюорометрии проводилось определение мембранной экспрессии CD14 и CD16 молекул и внутриклеточной продукции цитокинов IL-12+ и TGFβ+ эндометриальными макрофагами с помощью моноклональных антител (мАТ) на приборе FACSCanto II (Becton Dickenson, США). Определение экспрессии мРНК Ki67, изоформ TGFβ1, TGFβ2, TGFβ3, рецепторов TGFR1 и TGFR2,

противоапоптотического фактора XIAP, проапоптотических факторов PPAR γ и PTEN, рецепторов к прогестерону PR-A и PR-B в миоматозных узлах и в неизменном миометрии методом RT-PCR в режиме реального времени.

Математическая обработка осуществлялась в пакете прикладных программ «Microsoft Office 2010», «Statistica for Windows 13.0.» по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения. В программе «OpenEpi» рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% ДИ.

Положения, выносимые на защиту

В ткани лейомиомы наблюдается одновременное увеличение синтеза как проапоптотических (PTEN, PPAR γ), так и противоапоптотического (XIAP) факторов. Ткань миоматозного узла отличается повышенной пролиферативной активностью, усилением рецептивности к TGF β и прогестерону, но за счет супрессорной изоформы рецептора к прогестерону А.

МРТ-картина отражает процессы пролиферации и апоптоза, происходящие в ткани миоматозного узла. Миоматозные узлы с однородной структурой и высоким или изоинтенсивным сигналом на T2ВИ характеризуются высоким уровнем пролиферативной активности, на фоне чего происходит сдвиг баланса регуляции клеточной пролиферации и апоптоза в сторону доминирования синтеза факторов с антиапоптотическим действием.

Увеличение доли «неклассических» макрофагов, инвазирующих эндометрий в проекции миоматозного узла, ассоциировано с «клеточным» типом узла, то есть с однородной структурой и высоким сигналом на T2ВИ по данным МРТ-исследования.

Положительный эффект применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона наблюдается только в случаях с исходной картиной «простой» ЛММ по данным МРТ.

Внедрение результатов работы в практику

Материалы диссертации используются в работе гинекологической клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, а также в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России.

Личное участие автора

Автором проводился отбор пациенток в исследуемые группы, согласно критериям включения и исключения, проводилась беседа с женщинами с целью получения информированного согласия на участие в исследовании, выполнялся сбор жалоб и анамнеза, заполнялись карты обследования, проводилось МРТ-исследование органов малого таза и лечение. Полученные данные были статистически обработаны, проанализированы, результаты описаны. Автор сформулировал основные положения, выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные результаты исследования по теме диссертации докладывались и обсуждались на XI Международном конгрессе по репродуктивной медицине, (Москва, 2017), Международном Российско-Узбекском симпозиуме (Иваново, 2017), XVI Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017), XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2017), IV Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2018), XXXII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019), XXXII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019), Объединенном иммунологическом форуме (Новосибирск, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 5 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, главу материалы и методы, 4 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 260 источников, в том числе 78 отечественных и 182 зарубежных. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 15 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Все обследованные нами женщины находились в рамках репродуктивного возраста. Средний возраст пациенток с ЛММ значительно отличался от данного показателя здоровых женщин ($37,3 \pm 5,5$ лет против

30,6±6,3 лет, $p=0,000$). Большинство женщин с ЛММ, обратившихся на оперативное лечение, находились в старшем репродуктивном возрасте, что, по-видимому, объясняется отсутствием осведомленности женщин о начальных признаках и симптомах заболевания, самостоятельными попытками лечения, длительным временным периодом пассивного наблюдения за ростом миоматозного узла, что и привело их к необходимости оперативного вмешательства. Большая часть пациенток основной группы имела высшее образование и несвоевременное свое обращение они объясняли своей занятостью. Для таких пациенток было характерно преобладание умственного труда, гиподинамии и высокой частоты стрессовых ситуаций, что может являться триггером формирования ЛММ [Ярмолинская М. И. и др., 2020]. Современные пациентки откладывают реализацию репродуктивных планов на более поздний период, в результате чего происходит увеличение количества менструальных циклов, приводящих к изменению гормонального фона с возникновением гиперэстрогении [Линде В. А. и др., 2018].

Изучение менструальной функции обследованных женщин показало, что своевременное менархе и нормальная длительность менструального цикла характерна как для пациенток основной группы, так и для женщин из группы контроля. В то же время, отмечено, что для женщин с ЛММ характерно увеличение средней продолжительности менструации по сравнению с женщинами контрольной группы ($6,1\pm 1,2$ дней против $4,9\pm 1,4$ дней, $p=0,000$). Нами было отмечено, что данное нарушение менструальной функции способствовало развитию постгеморрагической анемии у пациенток с ЛММ по сравнению с женщинами группы контроля (23,8% против 0, $p=0,02$). По данным литературы, основной жалобой женщин с ЛММ являются аномальные маточные кровотечения (АМК) по типу обильных маточных кровотечений, что вызывает у пациенток с данным заболеванием анемию различной степени тяжести, и, как следствие, общую слабость и недомогание [Ревазова З. В. и др., 2021; Hervé F. et al., 2018; Williams M. M. et al., 2018]. Такие жалобы, как дисменорея и дизурические расстройства, чаще встречались у пациенток основной группы по сравнению с пациентками группы контроля (67,2% против 37,5%, $p=0,02$ и 14,3% против 0, $p=0,03$), что соответствует многочисленным литературным данным и является проявлением типичной картины течения заболевания [Линде В. А. и др., 2010; Ярмолинская М. И. и др., 2013; Ревазова З. В. и др., 2021].

При анализе репродуктивной функции нами было отмечено, что пациентки с ЛММ чаще прерывали нежелательную беременность путем выполнения медицинского аборта по сравнению со здоровыми женщинами (57,8% против 25%, $p=0,003$). Опорожнение матки при абортах, выкидышах, «замерших» беременностях проводились путем хирургического кюретажа с использованием металлической кюретки, травмирующей эндометрий и стенки матки, что является высоким фактором риска в развитии ЛММ, о чем свидетельствуют данные литературы [Тихомиров А. Л. и др., 2005; Song L. et al., 2017]. Также было установлено, что каждая пятая женщина основной

группы страдала вторичным бесплодием, в то время как среди пациенток группы контроля данного нарушения репродуктивной функции выявлено не было (20,63% против 0, $p=0,04$). По данным литературы, ЛММ может ассоциироваться с бесплодием в 5–10% случаев, особенно при наличии узлов, деформирующих полость матки [Медведев М. В. и др., 2019].

При анализе соматического статуса отмечено преобладание частых респираторно-вирусных заболеваний в анамнезе (4 и более раз в год) у пациенток с ЛММ, оперативных вмешательств по сравнению с группой контроля (96,8% против 58,3%, $p=0,000$; 42,86% против 16,67%, $p=0,042$). Многочисленные литературные данные свидетельствуют о высокой частоте эндокринно-обменных нарушений, болезней органов пищеварения, кровообращения, патологии щитовидной железы, заболеваний нервной системы, мочевыделительной системы и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, наличие аллергической реакции на лекарственные препараты и пищевые продукты у женщин с ЛММ [Ярмолинская М. И. и др., 2020; Sun K. et al., 2019; Soave I. et al., 2018; Wise L. A et al., 2016]. Частые воспалительные заболевания с длительной персистенцией вируса в организме способны нарушать каскад иммунного ответа, что может являться триггером формирования миоматозного узла [Вихляева Е. М., 2004; Малышкина А. И. и др., 2010; Тихомиров А. Л. и др., 2005].

При морфологической верификации ткани эндометрия нормальная гистологическая картина, которая соотносилась с фазами менструального цикла, у женщин основной группы определялась существенно реже, чем у пациенток контрольной группы (58,73 против 91,67%, $p=0,006$). У женщин с ЛММ чаще встречались гиперплазия эндометрия без атипии и хронический эндометрит (42,2% против 0%, $p=0,000$ и 34,4% против 8,33%, $p=0,029$) по сравнению со здоровыми женщинами, что также подтверждается литературными данными [Вихляева Е. М., 2004; Малышкина А. И. и др., 2010; Тихомиров А. Л. и др., 2005]. Гиперплазия эндометрия может формироваться вследствие гормональных изменений, хронических воспалительных заболеваний половых органов, изменений в работе иммунной и эндокринной систем исследуемого организма [Савельева Г.М. и др., 2017]. Имеются данные, сообщающие о схожести различных патогенетических механизмов, которые приводят к изменениям пролиферации и гиперплазии в тканях эндометрия и миометрия. Так, например, увеличение экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии и клетках миометрия приводит к изменениям рецептивности эндометрия, увеличению объема ЛММ. Данные изменения могут свидетельствовать о существовании взаимосвязи патологических процессов в тканях эндометрия и в лейомиоцитах [Коган Е. А. и др., 2013].

У всех женщин с ЛММ имели место узлы интерстициально-субсерозной локализации. На момент обследования общие размеры матки вместе с миоматозными узлами соответствовали 6-9 неделям условной беременности у 51,56% женщин, 10-12-неделям – у 42,2%, превышали 12

недель беременности – у 6,25% и в своем большинстве были выявлены в течение 1-5 предыдущих лет. У 34 пациенток ЛММ была представлена единичным миоматозным узлом со средним объемом 160,5 [51,3-260,7] см³. У 30 пациенток выявлена множественная ЛММ со средним объемом доминирующего миоматозного узла 103,6 [27,1-167,5] см³. Все пациентки с ЛММ подверглись оперативному лечению лапароскопическим доступом в объеме миомэктомии ввиду молодого возраста, нереализованной репродуктивной функции.

Таким образом, по результатам нашего исследования были выделены факторы риска, повышающие риск развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста: частые респираторные инфекции в анамнезе (ОР 4,88 95% ДИ 1,047–17,37), прерывание нежелательной беременности путем выполнения искусственного аборта (ОР 1,43 95% ДИ 1,098–1,87) и оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе (миомэктомия, кесарево сечение) (ОР 1,35 95% ДИ 1,068–1,718).

В настоящее время существует несколько классификаций ЛММ в зависимости от МРТ-картины. Мы использовали классификацию Funaki K. и соавторов (2007 г.), расширенную Zhao W. P. с соавторами (2015 г.), которая позволяет выделить различные типы ЛММ по данным МРТ-исследования без инвазивного вмешательства, на основе однородности и интенсивности сигнала на Т2ВИ по отношению к скелетным мышцам и абдоминальному жиру:

- «Клеточная» ЛММ, имеющая изоинтенсивный или повышенный сигнал на Т2ВИ по отношению к миометрию.

- «Простая» ЛММ, имеющая гипоинтенсивный сигнал на Т2ВИ по отношению к миометрию, отличающаяся высоким содержанием соединительной ткани, в которой могут появляться очаги гиалинизации или происходит генерализованная гиалинизация (обычная миома, миома с гиалиновой дегенерацией).

- «Дегенеративная» ЛММ, имеющая гиперинтенсивный и неоднородный сигнал на Т2ВИ, что характерно для кистозной, геморрагической или миксоидной дегенерации миоматозных узлов.

По результатам МРТ в нашем исследовании распределение пациенток с ЛММ было следующим: 15 (23,4%) пациенток с миоматозными узлами «клеточного» типа, у 39 (60,9%) пациенток выявлена «простая» миома и у 10 (15,7%) пациенток миоматозные узлы с выраженными «дегенеративными» изменениями.

Вариабельность внешнего вида миомы на Т2ВИ может быть объяснена различной клеточностью миомы, различием содержания коллагена, воды, некротической ткани и дегенерацией с жидкостным компонентом. Так, повышенный сигнал на Т2ВИ свидетельствует о преобладании жидкости, клеточного компонента в ткани узла, о более низком содержании коллагена, повышенной клеточной дегенерации.

Как правило, ЛММ на МРТ имеют низкую интенсивность сигнала по сравнению с окружающим их миометрием на Т2ВИ и изоинтенсивны

миомерию на T1ВИ. Эти сигнальные характеристики относятся к наиболее распространенной форме дегенерации (60,9%), которая представляет собой фиброзирование с возможной последующей гиалинизацией ткани миоматозного узла. По данным литературы, подобная картина может наблюдаться при кальцификации ЛММ, встречающейся примерно в 4%, преимущественно в постменопаузе, и в исследуемых нами группах не встречалась [Ueda H. et al., 1999].

На дополнительных импульсных последовательностях также можно оценивать другие сигнальные характеристики для дифференцирования типов миом или для определения их особенностей. Например, высокий сигнал на T1ВИ может говорить о наличии жировой дегенерации или геморрагии в узле, а высокий сигнал на T1ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани свидетельствует о наличии геморрагического компонента (обычно бывает при геморрагическом инфаркте узла), исключая вероятность наличия жировой ткани.

Нами проводилась оценка интенсивности сигнала на T2ВИ от миоматозных узлов с учётом различных вариантов МРТ-картины ЛММ (таблица 1). Наиболее воспроизводимый показатель при оценке МРТ картины ЛММ – нормализованный коэффициент T2ВИ. Данный коэффициент был ниже у «простых» ЛММ по сравнению с «клеточными» и «дегенеративными» узлами ($p=0,001$ и $p=0,000$ соответственно).

Таблица 1 - Сигнальные характеристики миоматозных узлов по данным МРТ-исследования

	«Клеточная» ЛММ	«Простая» ЛММ	«Дегенеративная» ЛММ
Минимальное T2ВИ	72 [53-94]	44 [16-57]	42 [31-53]
Среднее T2ВИ	270 [200-395]	113 [71-177] $p_1=0,031$	245 [148-350] $p_2=0,000$
Максимальное T2ВИ	584 [355-722]	237 [177-331] $p_1=0,013$	441 [339-999] $p_2=0,000$
Отклонение T2ВИ	61,0 [39,3-76,0]	26,3 [21,5-43,5]	66,6 [37,1-125,6] $p_2=0,006$
Нормализованный коэффициент T2ВИ	2,67 [2,61-2,97]	1,44 [1,23-1,63] $p_1=0,001$	2,57 [2,16-2,96] $p_2=0,000$

Примечание: p_1 – статистически значимые различия между «клеточной» и «простой» ЛММ по критерию Манна-Уитни, p_2 – статистически значимые различия между «простой» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни.

Известно, что одними из ведущих процессов, определяющих рост миоматозного узла, являются клеточная пролиферация и апоптоз миоцитов [Анциферова Ю. С. и др., 2017; Сидорова И. С., 2002]. В нашем исследовании была показана ассоциация МРТ-картины миоматозных узлов с

процессами регуляции пролиферации и апоптоза в тканях опухоли, т.е. МРТ-картина отражает процессы формирования миоматозного узла.

В ткани миоматозных узлов отмечалась повышенная экспрессия мРНК Ki67 (0 [0,00-2,13] копий пар*10³/мкл) по сравнению с аналогичным показателем в ткани неизмененного миометрия (0,00 [0,00-0,001] копий пар*10³/мкл) (p=0,025) (таблица 2). Нами было установлено, что для «клеточной» ЛММ характерна высокая экспрессия маркера клеточной пролиферации Ki67 по сравнению с показателями «простой» миомы и миомы с «дегенеративными» изменениями (p=0,047 и p=0,046 соответственно).

Таблица 2 - Особенности экспрессии маркера пролиферации Ki67 в миоматозных узлах пациенток с ЛММ в зависимости от МРТ-картины

Показатель, копий пар *10 ³ /мкл	Неизменённый миометрий (n=10)	«Клеточная» ЛММ (n=8)	«Простая» ЛММ (n=23)	«Дегенеративная» ЛММ (n=6)
мРНК Ki67	0,00 [0,00-0,001] p=0,006	1,65 [0,03-8,86]	0,32 [0,12-0,94] p=0,047	0,15 [0,00-0,46] p=0,046

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с «клеточной» ЛММ по критерию Манна-Уитни.

В ткани миоматозного узла выявлено повышение экспрессии мРНК как про-, так и противоапоптотических факторов по сравнению с неизмененным миометрием (таблица 3).

Таблица 3 - Характеристика экспрессии мРНК XIAP, PTEN и PPAR γ в ткани ЛММ

Показатель, копий пар *10 ³ /мкл	Неизменённый миометрий (n=10)	ЛММ (n=37)
мРНК XIAP	1,08 [0,71-1,97]	4,26 [1,44-7,40] p=0,041
мРНК PTEN	44,62 [32,76-70,41]	164,22 [39,71-642,32] p=0,008
мРНК PPAR γ	11,78 [7,98-25,73]	48,89 [8,90-87,21] p=0,021

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями в ткани ЛММ и неизменённым миометрием по критерию Манна-Уитни.

Целый комплекс гормонов и ростовых факторов участвует в контроле клеточной пролиферации и апоптоза лейомиоцитов в ЛММ [Резник М. В. и др., 2019; Косей Н. В. и др., 2013; Носевар В. А. et al., 2014; Ciebiera M. et al., 2018]. Многие исследователи в патогенезе ЛММ на первый план ставят стероидные гормоны: эстроген и прогестерон.

По нашим данным, в тканях ЛММ имеет место высокая экспрессия мРНК PR-A по сравнению с неизменённым миометрием (таблица 4).

Таблица 4 - Особенности экспрессии мРНК рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в ткани миоматозного узла

Показатель, копий пар *10 ³ /мкл	Миометрий (n=12)	ЛММ (n=31)
мРНК PR-A	44,62 [32,76-70,41]	135,26 [42,42-383,23] p=0,034
мРНК PR-B	1,10 [0,68-1,53]	1,46 [0,23-4,39]

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с миометрием по критерию Манна-Уитни.

По результатам нашего исследования, экспрессия мРНК PR-A и PR-B была усилена в ткани эндометрия, локализованного в проекции доминирующего миоматозного узла, по сравнению с показателем эндометрия, расположенного вне проекции миоматозного узла, что косвенно подтверждает гипотезу о формировании автономности миоматозного узла, который начинает самостоятельно вырабатывать факторы, необходимые для его роста [Резник М. В. и др., 2019; Малышкина А. И. и др., 2010] (таблица 5).

Таблица 5 - Особенности экспрессии мРНК рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в эндометрии различной локализации у пациенток с ЛММ

Показатель, копий пар *10 ³ /мкл	Эндометрий, расположенный в проекции узла (n=38)	Эндометрий, расположенный вне проекции узла (n=38)
мРНК PR-A	2,592 [0,762-5,762]	0,522 [0,159-1,776] p=0,002
мРНК PR-B	0,018 [0,01-0,116]	0,004 [0,001-0,020] p=0,001

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями в проекции и вне проекции узла по критерию Манна-Уитни.

Для выявления влияния ростовых факторов на формирование тканей миоматозного узла нами оценивалась экспрессия мРНК изоформ рецепторов к TGFβ (таблица 6). Установлено, что в ткани ЛММ выше экспрессия мРНК рецепторов TGF I и II типа по сравнению с неизменённым миометрием (p=0,001 и p=0,006 соответственно).

Таблица 6 - Особенности экспрессии мРНК рецепторов TGF I и II типа в ткани ЛММ

Показатель, копий пар *10 ³ /мкл	Миометрий (n=10)	ЛММ (n=37)
мРНК TGFRI	0,045 [0,012-0,169]	2,522 [0,106-10,957] p=0,001
мРНК TGFRII	0,809 [0,153-1,433]	4,525 [2,108-15,752] p=0,006

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с миометрием по критерию Манна-Уитни.

Нами был проведён дифференцированный анализ экспрессии мРНК трёх изоформ TGFβ в тканях ЛММ в зависимости от МРТ-картины (таблица 7). Было установлено, что «простая» ЛММ ассоциировалась с увеличенным синтезом всех трёх изоформ TGFβ по сравнению с «дегенеративной» ЛММ, причем высокий уровень синтеза TGFβ3 в ткани узлов был отличительной чертой именно «простой» ЛММ.

Таблица 7 - Особенности экспрессии мРНК изоформ TGFβ в ткани ЛММ

Показатель, копий пар *10 ³ /мкл	«Клеточная» ЛММ (n=8)	«Простая» ЛММ (n=23)	«Дегенеративная» ЛММ (n=6)
мРНК TGFβ1	0,000 [0,000-0,577]	0,550 [0,002-2,771]	0,000 [0,000-0,185] p ₂ =0,047
мРНК TGFβ2	0,000 [0,000-0,257]	0,234 [0,003-0,742]	0,000 [0,000-0,074] p ₂ =0,026
мРНК TGFβ3	0,060 [0,000-0,143]	0,433 [0,279-0,846] p ₁ =0,005	0,062 [0,043-0,104] p ₂ =0,005

Примечание: p₁ – статистически значимые различия между «клеточной» и «простой» ЛММ по критерию Манна-Уитни; p₂ – статистически значимые различия между «простой» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни.

Известно, что в норме TGFβ играет ведущую роль в заживлении ран и в репаративных процессах, а в патологических условиях TGFβ участвует во взаимодействии паренхимальных, провоспалительных и коллаген-экспрессирующих клеток, что определяет его стимулирующее влияние на фиброз [Nosevar B. A. et al., 2000; Lee, B. S. et al., 2001]. Вероятно, что все три изоформы TGFβ играют важную роль в контроле синтеза компонентов внеклеточного матрикса и фиброзировании ткани ЛММ. Наши данные подтверждают мнение о значении TGFβ3 в усилении фибротической активности клеток ЛММ. Показано, что при воздействии на лейомиоциты TGFβ3 существенно усиливает синтез и продукцию целого ряда белков

внеклеточного матрикса, таких как коллаген 1A1, фибронектин и фактор роста соединительной ткани [Joseph D. S. et al., 2010].

Источником продукции ростовых факторов могут быть как сами лейомиоциты, так и иммунокомпетентные клетки. Нами было выявлено, что доля промежуточно активированных макрофагов в эндометрии, локализованном в проекции миоматозного узла, была выше, чем в эндометрии, расположенном вне проекции узла (таблица 8).

Таблица 8 - Характер экспрессии CD16 макрофагами в зависимости локализации эндометрия по отношению к доминирующему узлу у женщин с ЛММ

Показатель, %	Контрольная группа (n=8)	Эндометрий, локализованный в проекции узла (n=10)	Эндометрий, локализованный вне проекции узла (n=18)
«классические» CD14++CD16- Мф	79,50 [76,04-84,37]	77,00 [69,14-82,83]	79,30 [74,10-86,39]
«промежуточные» CD14++CD16+ Мф	10,86 [10,63-13,20]	16,50 [12,00-19,62] p=0,026	13,10 [9,20-19,00]
«неклассические» CD14+CD16++ Мф	3,34 [2,40-7,00]	5,11 [2,80-9,30]	4,70 [2,60-7,50]

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с эндометрием женщин контрольной группы по критерию Манна-Уитни.

Для эндометрия, расположенного в проекции миоматозного узла, в случае «клеточной» ЛММ было характерно преобладание неклассических макрофагов (таблица 9). Данную клеточную популяцию, помимо супрессорной активности, ассоциируют с развитием опухолей, так как они обладают способностью к продукции целого комплекса ростовых факторов.

Таблица 9 - Особенности экспрессии CD14 и CD16 макрофагами эндометрия, расположенного в проекции доминирующего миоматозного узла, в зависимости от МРТ-картины ЛММ

Показатель, %	«Клеточная» ЛММ (n=6)	«Простая» ЛММ (n=20)	«Дегенеративная» ЛММ (n=6)
«классические» CD14++CD16- Мф	68,28 [64,80-82,83]	77,62 [70,70-83,24]	78,35 [76,60-82,04]
«промежуточные» CD14++CD16+ Мф	17,45 [12,24-23,00]	16,00 [11,85-19,71]	17,25 [12,75-18,80]
«неклассические» CD14+CD16++ Мф	8,94 [4,92-13,12]	4,74 [2,50-9,29]	3,95 [2,35-5,30] p=0,045

Примечание: p – статистически значимые различия между «клеточной» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни.

В настоящее время оптимизация тактики ведения пациенток с ЛММ заключается в разумном сочетании хирургического лечения и рациональной фармакотерапии этого заболевания. Для оценки влияния терапии СМРП на клиническое течение ЛММ женщины, вошедшие в исследование, были разделены на 2 подгруппы: 20 пациенток в качестве предоперационной подготовки принимали УПА в дозе 5 мг ежедневно в течение 3 месяцев и 44 женщины, не получавшие медикаментозной терапии перед оперативным вмешательством. Пациентки основной группы вне зависимости от ведения предоперационного периода были сопоставимы по возрасту, соматическому статусу и акушерско-гинекологическому анамнезу. Особое внимание мы уделили результатам гистологического исследования эндометрия. У 75% пациенток, которые получили УПА в качестве предоперационной терапии, гистологическая картина соответствовала фазе менструального цикла, у 25% женщин была выявлена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия на фоне хронического эндометрита. По данным литературы, назначение УПА приводит к доброкачественным морфологическим изменениям в эндометрии за счет снижения экспрессии мРНК Ki67 и увеличения экспрессии PTEN в эндометрии [Ярмолинская М. И. и др., 2018].

При проведении МРТ исследования у 20 пациенток с ЛММ, получавших УПА, распределение миоматозных узлов по типам, согласно использованной нами классификации, было следующим: 12 пациенток имели картину «простой» миомы, у 4 пациенток была установлена картина «клеточной» миомы и у 4 женщин была выявлена миома с «дегенеративными» изменениями.

По результатам исследования нами было отмечено, что более чем у половины женщин, а именно, у 12 (60%) пациенток, получивших УПА в качестве предоперационной подготовки, произошло уменьшение объема миоматозных узлов в среднем на 17,1%. Однако, у 8 (40%) пациенток прием УПА оказался неэффективен в отношении увеличения размеров узлов в среднем на 30,2%.

В целом, нами был отмечен положительный клинический эффект от приема УПА. У большей части пациенток прекратились АМК, произошло снижение выраженности болевого синдрома, уменьшились общие размеры матки и миоматозных узлов. По нашим данным установлено, что если ЛММ являлась «простой» по результатам МРТ, т.е. была представлена миоматозным узлом, характеризующимся достаточной однородностью и низким T2ВИ сигналом, то назначение УПА в предоперационной подготовке являлось эффективным – происходило уменьшение среднего объема миоматозного узла, был отмечен положительный клинический эффект применения препарата. Тогда как у пациенток, у которых по данным МРТ-исследования была выявлена картина «клеточной» миомы или миомы с «дегенеративными» изменениями, прием УПА сопровождался увеличением размеров миоматозных узлов, что подтверждает неэффективность применения препарата [Woodhead N. et al., 2018].

По данным литературы, предоперационная терапия УПА демонстрирует хорошую эффективность в снижении выраженности основных жалоб пациенток с ЛММ, уменьшении общих размеров матки и средних объемов миоматозных узлов, нормализации уровня гемоглобина у пациенток перед оперативным вмешательством и улучшает условия выполнения лапароскопической миомэктомии [Цыпурдеева А. А. и др., 2016; Пестрикова Т. Ю. и др., 2017; Тихомиров А. Л. и др., 2015].

Оценка регуляции апоптоза в миоматозных узлах показала, что уменьшение размеров узлов происходило в случаях апоптоз-индуцирующего действия препарата за счет усиления синтеза в ткани опухоли проапоптотических факторов PPAR γ и PTEN и подавления синтеза антиапоптотического фактора XIAP, что согласуется с данными литературы [Тихомиров А. Л. и др., 2015] (таблица 10). Отсутствие выраженного клинического эффекта УПА отмечалось в тех случаях, когда активность проапоптотических факторов PPAR γ и PTEN в миоматозных узлах снижалась и/или была изначально низкой.

Таблица 10 - Особенности экспрессии мРНК XIAP, PTEN и PPAR γ в ткани ЛММ в зависимости от эффективности терапии УПА

Показатель, копий пар *10 ³ /мкл	Положительный эффект (n=12)		Отсутствие положительного эффекта (n=8)	
	миометрий	узел	миометрий	узел
мРНК XIAP	0,0 [0,0-0,0]	0,0 [0,0-0,0]	0,0 [0,0-0,0]	0,0 [0,0-0,0]
мРНК PTEN	15,04 [0,47-20,64]	107,83 [22,32-286,14] p=0,020	23,23 [8,54-25,73]	22,40 [1,26-62,76]
мРНК PPAR γ	32,73 [7,98-39,06]	55,88 [30,40-168,12] p=0,020	1,88 [0,39-20,64]	14,12 [6,74-18,88]

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями ЛММ с положительным эффектом на фоне приема УПА и неизмененного миометрия по критерию Манна-Уитни.

Нами была проведена оценка дифференцировки эндометриальных макрофагов, расположенных в проекции доминирующего миоматозного узла, у пациенток с ЛММ в зависимости от эффективности приема УПА (таблица 11). Нами было установлено, что у женщин с отсутствием позитивной динамики на фоне приёма УПА, по сравнению с показателем пациенток с позитивной динамикой на фоне терапии, была ниже доля «неклассических» макрофагов в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла (p=0,033).

Таблица 11 - Особенности дифференцировки макрофагов эндометрия, расположенного в проекции доминирующего миоматозного узла, в зависимости от эффективности терапии УПА

Показатель, %	Положительный эффект (n=12)	Отсутствие положительного эффекта (n=8)
«классические» CD14++CD16- Мф	70,14 [65,10-81,64]	81,63 [78,47-85,43]
«промежуточные» CD14++CD16+ Мф	11,63 [5,62;16,33]	13,31 [9,07-13,94]
«неклассические» CD14+CD16++ Мф	13,53 [12,74-23,27]	7,70 [4,43-8,66] p=0,033

Примечание: p – статистически значимые различия показателей на фоне приема УПА

На фоне терапии УПА у пациенток с положительной динамикой нормализованный коэффициент T2ВИ от миоматозных узлов не изменялся, что, по всей видимости, связано с уменьшением размеров узла за счёт лизиса компонентов внеклеточного матрикса. В то же время, у пациенток без положительной динамики данный коэффициент увеличивался, что позволяет предположить обострение процессов дегенеративных изменений в миоматозных узлах, возможно, сопровождающихся отёком ткани ЛММ, а в случаях с «клеточной» ЛММ рост узла продолжался за счёт активной клеточной пролиферации (p=0,046) (рисунок 1).

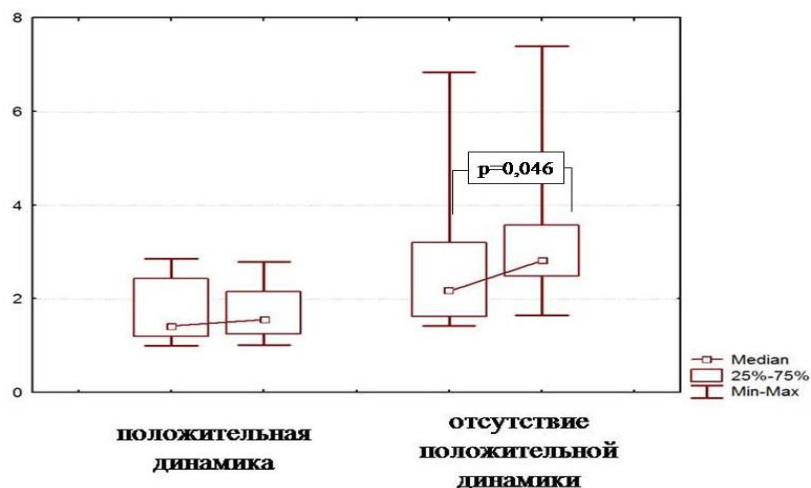


Рисунок 1. Нормализованное значение T2ВИ от миоматозных узлов с учётом эффективности приема УПА.

Терапия УПА неэффективна в тех случаях, когда по данным МРТ миоматозные узлы характеризуются высоким сигналом на T2ВИ, высоким уровнем пролиферативной активности. Под влиянием УПА в тканях миоматозных узлов с различной МРТ-картиной отмечалось подавление синтеза антиапоптотического фактора XIAP, но лишь в миоматозных узлах,

которые уменьшались на фоне приема медикаментозной терапии, был отмечен усиленный синтез проапоптотических факторов PPAR γ и PTEN. Все это свидетельствует о неоднородности группы пациенток репродуктивного возраста с ЛММ и необходимости разработки дополнительных критериев персонифицированного назначения СМРП.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило установить новые патогенетические механизмы формирования миоматозных узлов различного типа, а также обосновать персонифицированный подход к назначению селективных модуляторов рецепторов прогестерона для повышения эффективности предоперационной подготовки у пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой матки.

ВЫВОДЫ

1. Для пациенток с лейомиомой матки, по сравнению со здоровыми женщинами, характерны отягощенность соматического и репродуктивного анамнеза, нарушение менструальной функции в виде аномальных маточных кровотечений по типу обильных кровотечений с развитием анемии различной степени тяжести, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия и хронический эндометрит по результатам морфологического исследования. К факторам риска, повышающим риск развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста, относятся частые респираторные инфекции в анамнезе (ОР 4,88 (95%; ДИ 1,05-17,37)), прерывание нежелательной беременности путем выполнения искусственного аборта (ОР 1,43 (95%; ДИ 1,098–1,87)) и оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе (кесарево сечение, миомэктомия) (ОР 1,35 (95%; ДИ 1,068—1,718)).

2. Ткань лейомиомы характеризуется увеличением синтеза как проапоптотических (PTEN, PPAR γ), так и противоапоптотического (XIAP) факторов, повышенной экспрессией мРНК Ki67, TGFRI, TGFR II и супрессорной изоформы рецептора к прогестерону PR-A.

3. Дифференцировка клеток в пуле эндометриальных макрофагов, расположенных в проекции миоматозного узла, у пациенток с ЛММ смещена в сторону увеличения доли «промежуточных» макрофагов (CD14++CD16+).

4. Миоматозные узлы с однородной структурой и высоким сигналом на T2ВИ характеризуются высоким уровнем пролиферативной активности на фоне сдвига баланса регуляции клеточной пролиферации и апоптоза в сторону доминирования синтеза факторов с антиапоптотическим действием.

5. В миоматозных узлах с преобладанием внеклеточного матрикса над клеточным компонентом опухоли и низким сигналом на T2ВИ выявлена повышенная экспрессия мРНК TGF β 1 и TGF β 3.

6. Увеличение доли «неклассических» макрофагов (CD14+CD16++), инвазирующих эндометрий в проекции миоматозного узла, ассоциировано с «клеточным» типом узла, то есть с однородной структурой и высоким или изоинтенсивным сигналом на T2ВИ.

7. По данным МРТ-исследования уменьшение объема узла на фоне применения улипристала ацетата отмечается у пациенток с «простыми» миоматозными узлами, характеризующимися однородностью и низким сигналом на T2ВИ, тогда как отсутствие изменения объема или рост узла наблюдается в тех случаях, когда миоматозные узлы имеют выраженную неоднородность и/или кистозную дегенерацию и характеризуются более высоким сигналом на T2ВИ.

8. Уменьшение объема узла на фоне применения улипристала ацетата в качестве предоперационной подготовки ассоциируется с более низким синтезом противоапоптотического фактора XIAP, увеличением активности проапоптотических факторов PTEN и PPAR γ в ткани миоматозных узлов и увеличением доли «неклассических» макрофагов (CD14+CD16++) в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Женщинам репродуктивного возраста с лейомиомой матки рекомендуется перед планированием оперативного органосохраняющего лечения выполнять МРТ-исследование органов малого таза, которое позволяет определить особенности расположения миом и их типы, а именно:

- «клеточная» ЛММ, имеющая изоинтенсивный или повышенный сигнал на T2ВИ по отношению к миометрию и однородную структуру;
- «простая» ЛММ, имеющая гипоинтенсивный сигнал на T2ВИ по отношению к миометрию, отличается высоким содержанием соединительной ткани, в которой могут появляться очаги гиалинизации или происходит генерализованная гиалинизация (обычная миома, миома с гиалиновой дегенерацией).
- «дегенеративная» ЛММ, имеющая гиперинтенсивный и неоднородный сигнал на T2ВИ, что характерно для кистозной, геморрагической или миксоидной дегенерации.

В случаях, когда у пациентки выявлена «клеточная» лейомиома матки или имеют место дегенеративные изменения в миоматозном узле по данным МРТ, назначать селективные модуляторы рецепторов прогестерона в качестве предоперационной подготовки с целью уменьшения объема узла не рекомендуется.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций

1. Зависимость фенотипа эндометриальных макрофагов от их локализации у пациенток с лейомиомой / А. И. Малышкина, А. Н. Кирсанов, Д. Н. Воронин, **С. Н. Нагорный**, Ю. С. Анциферова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18). – №2(1). – С. 395–397.

2. Влияние терапии селективным модулятором прогестероновых рецепторов на синтез макрофагов, регулирующих апоптоз и протеолиз, в миоматозных узлах пациенток с лейомиомой больших размеров / А. И. Малышкина, Ю. С. Анциферова, Д. Н. Воронин, **С. Н. Нагорный**, А. Н. Кирсанов // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 2. – С. 64–70.
3. Взаимосвязь эффективности терапии улипристала ацетатом с особенностями популяционного состава макрофагов эндометрия у пациенток с лейомиомой матки / **С. Н. Нагорный** [и др.] // *Российский иммунологический журнал*. – 2017. – Т. 11(20). – № 3. – С.440–442.
4. Ассоциация данных МРТ картины лейомиомы матки с параметрами, характеризующими пролиферацию клеток миоматозных узлов / **С. Н. Нагорный** [и др.] // *Медицинская визуализация*. – 2018. – № 22(6). – С. 97–104.
5. Пролиферация и апоптоз миофибробластов в патогенезе лейомиомы матки / Н. Ю. Сотникова, Д. Н. Воронин, Ю. С. Анциферова, А. И. Малышкина, **С. Н. Нагорный**, Н. С. Нарзуллаева // *Журнал теоретической и клинической медицины*. – 2019. – №1. – С.117–119.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций, тезисы докладов

1. Молекулярные механизмы влияния терапии селективным модулятором прогестероновых рецепторов на рост миоматозных узлов / А. И. Малышкина, Ю. С. Анциферова, Д. Н. Воронин, Д. А. Малышкина, А. Н. Кирсанов, **С. Н. Нагорный** // IX региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя»: материалы / под ред. Г. Т. Сухих. – М, 2016. – С. 93-94.
2. M1 и M2 макрофаги в эндометрии пациенток с быстрорастущей лейомиомой матки / А. И. Малышкина, Д. Н. Воронин, А. Н. Кирсанов, **С. Н. Нагорный** // *Российский иммунологический журнал*. – 2016. – Т. 10(19). – №2(1). – С.148–149.
3. Влияние селективного модулятора рецепторов прогестерона на популяционный состав макрофагов эндометрия у пациенток с лейомиомой матки больших размеров / **С. Н. Нагорный** [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 289.
4. Критерии эффективности применения терапии улипристала ацетатом в предоперационном периоде у пациенток с лейомиомой матки больших размеров / **С. Н. Нагорный** [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней, спецвыпуск IV Национальный Конгресс "Дискуссионные вопросы современного акушерства – 2017. – Том LXVI. – №66. – С.48–49.*
5. Регуляция апоптоза в миоматозных узлах у пациенток с лейомиомой матки больших размеров, получавших в предоперационном периоде терапию улипристала ацетатом / А. И. Малышкина, А. Н. Кирсанов, Ю. С. Анциферова, Д. Н. Воронин, **С. Н. Нагорный** // XI международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М, 2017. – С. 43–45.

6. Клиническая эффективность применения улипристала ацетата в предоперационном периоде у пациенток с лейомиомой матки больших размеров / А. И. Малышкина, А. Н. Кирсанов, **С. Н. Нагорный** [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXX Международного конгресса с курсом эндоскопии / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М., 2017. – С.68–69.
7. Фенотипирование эндометриальных макрофагов пациенток с лейомиомой матки методом проточной цитометрии для разработки дополнительных критериев характера роста опухоли / Д. Н. Воронин, Д. Л. Воскресенская, **С. Н. Нагорный** [и др.] // Лабораторная служба. – 2018. – Т. 2, № 3. – С. 150–151.
8. Миома матки: от патогенеза к лечению / Д. Л. Воскресенская, **С. Н. Нагорный**, Д. А. Малышкина [и др.] // XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М., 2019. – С. 445–446.
9. Иммунные маркеры фиброзирования при лейомиоме матки / Д. Н. Воронин, Д. Л. Воскресенская, **С. Н. Нагорный** [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXXII Международного конгресса с курсом эндоскопии / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М., 2019. – С. 12–13.
10. Особенности МРТ-картины в зависимости от роста миоматозного узла / **С. Н. Нагорный** [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXXII Международного конгресса с курсом эндоскопии / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М., 2019. – С. 50–51.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов
 АМК – аномальные маточные кровотечения
 ДИ – доверительный интервал
 ЛММ – лейомиома матки
 МКБ-10 – Международная классификация болезней десятого пересмотра
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ОР – относительный риск
 СМРП – селективные модуляторы рецепторов прогестерона
 Т1ВИ – Т1 взвешенные изображения
 Т2ВИ – Т2 взвешенные изображения
 УПА – улипристал ацетат
 CD – кластер лимфоцитов
 PPAR γ – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма
 PR-A – рецептор прогестерона типа А
 PR-B – рецептор прогестерона типа В
 PTEN – фосфатаза и гомолог тензина дилатированный на 10 хромосоме
 TGF β – трансформирующий фактор роста бета
 XIAP – X-сцепленный ингибитор апоптоза