

Клинико-анамнестические факторы риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста

Д.А. Малышкина^{✉1,2}, Н.Ю. Сотникова¹, Д.Н. Воронин¹, А.Е. Калинина², Е.М. Годунова²,
М.В. Голубева², Е.В. Румянцева²

¹ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

Аннотация

Цель. Выявить факторы риска развития лейомиомы матки (ЛММ) у женщин репродуктивного возраста на основании изучения клинико-анамнестических особенностей при различных вариантах развития опухоли.

Материал и методы. В исследовании участвовали 82 женщины репродуктивного возраста с симптомной ЛММ (основная группа) и 47 соматически здоровых женщин репродуктивного возраста без пролиферативных гинекологических заболеваний, которые проходили плановое лечение в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» (директор – доктор медицинских наук, профессор А.И. Малышкина). Участникам исследования проведены общеклинические обследования, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистологическое исследование биоптатов эндометрия и у женщин основной группы – миоматозных узлов.

Результаты. Выявлены следующие факторы риска и клинико-анамнестические особенности у женщин с миомой матки: поздний репродуктивный возраст ($p=0,000$), незарегистрированный брак ($p=0,026$), трудовая занятость ($p=0,006$), обильные и болезненные менструации в анамнезе ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно), воспалительные заболевания дыхательной системы ($p=0,003$), болевой синдром и обильные менструации ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно), по данным гистологического исследования – гиперплазия эндометрия без атипии и хронический эндометрит ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно).

При сравнении подгрупп «Ki67+» и «Ki67-» мы отметили следующие клинико-анамнестические особенности у женщин с пролиферирующей миомой матки: варикозная болезнь нижних конечностей ($p=0,035$), а при сравнении подгрупп с вторичными изменениями и без вторичных изменений мы выявили большую частоту встречаемости болевого синдрома в структуре жалоб ($p=0,038$) у женщин с вторичными изменениями в миоматозном узле, а также тенденцию к большей частоте встречаемости болезненных менструаций ($p=0,093$) и гиперплазии эндометрия ($p=0,093$).

Заключение. Факторы риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста можно подразделить на модифицируемые, к которым относятся социальное неблагополучие (незарегистрированный брак, тяжелая физическая работа), воспалительный фактор (воспалительные заболевания дыхательной системы), и на немодифицируемые (поздний репродуктивный возраст). Клинико-анамнестические особенности женщин с ЛММ «Ki67+» по сравнению с женщинами с ЛММ «Ki67-» – это более частое использование барьерной контрацепции, высокая частота встречаемости варикозной болезни нижних конечностей, оперативных вмешательств на органах малого таза. При этом у женщин с ЛММ с вторичными изменениями миоматозного узла по данным гистологического исследования по сравнению с женщинами с ЛММ без вторичных изменений миоматозного узла имеют место более высокая частота встречаемости болезненных менструаций, болевого синдрома в структуре жалоб и сопутствующей гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: лейомиома матки, факторы риска, Ki67, репродуктивный возраст, вторичные изменения

Для цитирования: Малышкина Д.А., Сотникова Н.Ю., Воронин Д.Н., Калинина А.Е., Годунова Е.М., Голубева М.В., Румянцева Е.В. Клинико-анамнестические факторы риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2023;25(2):170–176. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202209

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Лейомиома матки (ЛММ) занимает первое место среди доброкачественных опухолей женской половой системы. Основой данной опухоли являются гормонально-зависимые гладкомышечные клетки тела и шейки матки, которые в результате патологических процессов активно пролиферируют и гипертрофируются [1–3].

Ежегодно в современном мире отмечается рост заболеваемости ЛММ среди женщин всех возрастных групп. Это требует от системы здравоохранения значительных затрат на лечение миомы матки [4]. Согласно различным данным заболеваемость ЛММ составляет от 20 до 80% [1, 5]. Но можно предположить, что заболеваемость данной патологией гораздо выше статистических значений, так как согласно опросу,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Малышкина Дарья Андреевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова», ассистент каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА.
E-mail: nidsumi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1200-3570

Сотникова Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова».
E-mail: niimid.immune@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0608-0692

Воронин Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова».
ORCID: 0000-0003-2836-8694

Арина Евгеньевна Калинина – студентка ФГБОУ ВО ИвГМА.
E-mail: arina.kalinina2000@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7114-7283

Елизавета Михайловна Годунова – студентка ФГБОУ ВО ИвГМА.
E-mail: godunova2000@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0404-4433

Мария Владимировна Голубева – студентка ФГБОУ ВО ИвГМА.
E-mail: golubevamaria66@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1319-6623

Елизавета Валерьевна Румянцева – студентка ФГБОУ ВО ИвГМА.
E-mail: Lizavetaruss@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2768-5391

[✉]Darya A. Malyshkina – Graduate Student, Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: nidsumi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1200-3570

Nataliya Yu. Sotnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood. E-mail: niimid.immune@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0608-0692

Dmitriy N. Voronin – Cand. Sci. (Med.), Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood. ORCID: 0000-0003-2836-8694

Arina E. Kalinina – Student, Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: arina.kalinina2000@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7114-7283

Elizaveta M. Godunova – Student, Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: godunova2000@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0404-4433

Maria V. Golubeva – Student, Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: golubevamaria66@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1319-6623

Elizaveta V. Rumyanцева – Student, Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: Lizavetaruss@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2768-5391

Clinical and anamnestic risk factors for the development of uterine leiomyoma in women of reproductive age: A case control study

Darya A. Malyshkina^{✉1,2}, Nataliya Yu. Sotnikova¹, Dmitriy N. Voronin¹, Arina E. Kalinina², Elizaveta M. Godunova², Maria V. Golubeva², Elizaveta V. Romyanceva²

¹Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia;

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Abstract

Aim. To identify risk factors for uterine leiomyoma (ULM) in women of reproductive age based on the study of clinical and medical history features in various tumor types. **Materials and methods.** The study included 82 women of reproductive age with symptomatic ULM (the main group) and 47 somatically healthy women of reproductive age without proliferative gynecological diseases who underwent elective treatment at the Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood (Director is professor AI Malyshkina, MD, Ph.D.). The study patients underwent general clinical examinations, ultrasound examination of the pelvic organs, histological examination of endometrial biopsy specimens, and myomatous nodes in women of the main group.

Results. The following risk factors and clinical and history features were identified in women with uterine fibroids: late reproductive age ($p=0.000$), unregistered marriage ($p=0.026$), employment ($p=0.006$), history of profuse and painful menstruation ($p=0.000$ and $p=0.000$, respectively), inflammatory diseases of the respiratory system ($p=0.003$), pain syndrome and profuse menstruation ($p=0.000$ and $p=0.000$, respectively), endometrial hyperplasia without atypia, and chronic endometritis according to histological examination ($p=0.000$ and $p=0.000$, respectively). When comparing the subgroups "Ki67+" and "Ki67-", we obtained the following clinical and history features in women with proliferating uterine fibroids: varicose disease of the lower extremities ($p=0.035$); and when comparing the subgroups "with secondary changes" and "without secondary changes", we found a higher rate of pain ($p=0.038$) in women with secondary changes in the myomatous node, as well as a tendency to a higher rate of painful menstruation ($p=0.093$) and endometrial hyperplasia ($p=0.093$).

Conclusion. Risk factors for ULM in women of reproductive age can be divided into modifiable ones, which include social disadvantage (unregistered marriage, hard physical work), inflammatory factor (inflammatory diseases of the respiratory system) and unmodifiable (late reproductive age). Clinical and history features of women with Ki67+ ULM compared to women with Ki67- ULM include more frequent use of barrier contraception, high prevalence of varicose vein disease of the lower extremities, and surgical interventions on the pelvic organs. Also, according to histological examination, women with ULM with secondary changes in the myomatous node, compared to women with ULM without secondary changes in the myomatous node, have a higher prevalence of painful menstruation, pain syndrome, and concomitant endometrial hyperplasia.

Keywords: uterine leiomyoma, risk factors, Ki67, reproductive age, secondary changes

For citation: Malyshkina DA, Sotnikova NYu, Voronin DN, Kalinina AE, Godunova EM, Golubeva MV, Romyanceva EV. Clinical and anamnestic risk factors for the development of uterine leiomyoma in women of reproductive age: A case control study. *Gynecology*. 2023;25(2):170–176. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202209

проводимому среди женщин США, выявлен низкий уровень осведомленности о ЛММ, что может свидетельствовать о большом количестве недиагностированных случаев [6].

В большинстве случаев ЛММ имеет бессимптомное течение, однако у 30% женщин проявляется в виде клинически значимой формы [5]. Симптомная миома проявляется аномальными маточными кровотечениями, приводящими к анемии, болевым синдромам, иногда бесплодию и невынашиванию беременности, что значительно ухудшает состояние здоровья и качество жизни женщины, оказывает отрицательное влияние на ее репродуктивную функцию [1, 5].

У женщин с клинически значимой миомой чаще наблюдаются преждевременные роды и высокая частота родоразрешения путем операции кесарева сечения [7].

Важную роль в патогенезе миомы отводят гормональным факторам [2, 8]. На рост миомы матки в основном влияют стероидные гормоны, эстрогены и прогестерон, а также соотношение их рецепторов [2, 8], однако существуют исследования, где доказана немаловажная роль липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам [9]. Генетические факторы также обуславливают развитие и рост ЛММ [10]. Согласно исследованиям у 40% женщин с ЛММ обнаружены структурные аномалии хромосом, чаще всего абберации 6, 7, 12 и 14-й хромосом. Также выделяют геномную мутацию, связанную с геном фумаратгидрогеназы [11]. С. Lin и соавт. в эксперименте доказали, что воздействие воздуха, загрязненного микрочастицами твердой пыли и ОЗ, вызывает генетические мутации и обуславливает развитие ЛММ [12]. Отдельное место отводят хроническому воспалению, которое не только влияет на первоначальный рост опухолевых клеток, но и на возникновение рецидивов [13].

В современных исследованиях отечественных и зарубежных ученых отмечается, что на рост ЛММ влияют им-

мунологические факторы. Так, активное деление клеток опухоли связывают с патологической дифференцировкой макрофагов эндометрия, что может быть следствием нарушенного врожденного иммунного ответа эндометрия. Также развитие миомы связывают с уменьшением количества естественных киллеров (НК-клеток) в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла [13]. Секрция определенных цитокинов способствует пролиферации, васкуляризации и фиброзированию ЛММ.

В современной клинической практике остро стоит вопрос о факторах, влияющих на развитие миомы у женщин репродуктивного возраста. Единого мнения насчет процессов, инициирующих ЛММ, нет. А. Tinelli и соавт. в своих работах пишут о важности пищевых привычек, отмечая, что канцерогены, находящиеся в пище, а также недостаток в рационе овощей, фруктов и витамина D выступают в качестве факторов риска развития миомы [14]. М. Gao и соавт. в качестве продуктов, влияющих на появление миомы, также выделяют молоко и бобовые [15]. Отдельную роль Н. Takala и соавт. отводят алкоголю, оказывающему отрицательное влияние на репродуктивную функцию женщины и инициацию ЛММ [16].

Спорным вопросом является прием оральных контрацептивов. Так, К. Kwas и соавт. в своих исследованиях утверждают, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) защищают матку от избыточного гормонального воздействия, выступая как фактор защиты, что согласуется с ранее полученными литературными данными [17]. Отечественные ученые также выделяют в своих работах отсутствие приема КОК как фактор, повышающий риск быстрого роста ЛММ [18]. Иная точка зрения изложена в актуальных Российских клинических рекомендациях [3].

К. Sun и соавт. изучали влияние ожирения на развитие миомы в исследовании по типу «случай–контроль». Авторы полу-

чили данные, что избыточная масса тела выступает в качестве фактора риска миомы, особенно с жировыми отложениями по типу абдоминального висцерального ожирения [19]. В своих исследованиях E. Giuliani и соавт. пишут, что ЛММ чаще встречается у женщин африканского происхождения по сравнению с белыми женщинами [5]. J. Keaton и соавт. связывают это с генетическими особенностями, обусловленными этнической принадлежностью женщины, проживающих на другой географической территории [20]. Причем, по мнению A. Al-Hendy и соавт., у чернокожих женщин более выражена тяжесть клинических проявлений [21]. Кроме того, фактором риска развития ЛММ является возраст. Миома матки в 80% случаев встречается у женщин пременопаузального и менопаузального возраста, т.е. чаще, чем у женщин раннего репродуктивного возраста [22]. Отечественные авторы отмечают, что у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста, страдающих миомой, быстрый рост опухоли связан с сопутствующими заболеваниями: хроническим сальпингитом, хроническим часто рецидивирующим назолабиальным герпесом, ожирением и низкой частотой использования КОК [18].

В нашем исследовании мы постарались выявить факторы риска миомы матки у женщин репродуктивного возраста и сравнить их с литературными данными.

Материалы и методы

В исследование включены 82 женщины репродуктивного возраста с симптомной ЛММ (основная группа) и 47 соматически здоровых женщин репродуктивного возраста без пролиферативных гинекологических заболеваний, которые обратились с целью прегравидарной подготовки (пациентки из супружеских пар с «мужским» фактором бесплодия) или удаления внутриматочного контрацептива (контрольная группа) в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова».

В основную группу мы включили женщин репродуктивного возраста с симптомной ЛММ 3, 4, 5-го типов по классификации Международной федерации гинекологии и акушерства FIGO 2018 г. при наличии показаний к оперативному лечению.

Также женщины основной группы поделены на 2 подгруппы: по степени экспрессии мРНК маркера клеточной пролиферации Ki67 в ткани доминирующего миоматозного узла: подгруппа «Ki67-» (39 женщин) и подгруппа «Ki67+» (43 женщины). Кроме того, пациентки поделены по признаку «наличие вторичных изменений в миоматозном узле»: подгруппа с вторичными изменениями (48 женщин) и подгруппа без вторичных изменений (34 женщины).

Всем женщинам, принявшим участие в исследовании, проведены следующие диагностические мероприятия: сбор жалоб и анамнеза, общий и гинекологический осмотр, измерение роста и массы тела с подсчетом индекса массы тела (ИМТ), оценка общего соматического статуса и консультация терапевта, по показаниям – невролога, окулиста, эндокринолога, ультразвуковое исследование органов малого таза.

Женщинам контрольной группы проведена пайпель-биопсия эндометрия с целью оценки состояния эндометрия перед планированием беременности, в основной группе проведена плановая лапароскопия, миомэктомия с одновременной гистероскопией и раздельным диагностическим выскабливанием. Затем в обеих группах производилось гистологическое исследование операционного материала (биоптатов эндометрия или биоптатов миоматозных узлов и эндометрия). Определение уровня экспрессии мРНК Ki67 (маркера пролиферации) у женщин основной группы проводили методом обратной транскрипции полимеразной цеп-

ной реакции в режиме реального времени из гомогенизата тотальных срезов доминантных миоматозных узлов.

Статистические расчеты производились при помощи стандартных методик вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения величин. Проверка рядов на нормальность выполнялась с помощью критериев Колмогорова и Шапиро–Уилка. Бинарные признаки описывались с указанием абсолютной величины положительных признаков и их процента от общего количества единиц в группе – абс. (%). Для сравнения двух независимых выборок с бинарными значениями по частоте возникновения определенного признака мы использовали χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и критерием Фишера в зависимости от условий использования соответствующего критерия (количества единиц в каждой сравниваемой группе). Количественные признаки описывались с помощью расчета среднего арифметического со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Если распределение отличалось от нормального, то значения величин представлялись в виде медианы с указанием 25 и 75-го перцентилей: Me (Q25%–Q75%). Для сравнения двух количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента. Различия в группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных производилась с использованием программ MS Excel и Statistica 13.0. Расчет относительного риска (ОР) с доверительным интервалом (ДИ) производился в Интернет-ресурсе OpenEpi.

Результаты

Установлено, что в основной группе женщины имели средний возраст $37,5 \pm 5,5$ года, а в группе контроля – $31,3 \pm 5,7$ года, что ниже, чем в основной группе ($p_1 = 0,000$); табл. 1. Также в основной группе чаще встречались женщины позднего репродуктивного возраста – 61/82 (74,39%); ОР 2,091, 95% ДИ 1,472–2,972 ($p_1 = 0,000$), а в группе контроля – раннего, 33/47 (70,21%); ОР 0,4781, 95% ДИ 0,3364–0,6795 ($p_1 = 0,000$); см. табл. 1. При сравнении возраста женщин в подгруппах «Ki67-» и «Ki67+» и в подгруппах с вторичными изменениями и без вторичных изменений статистически значимой разницы не выявлено.

В ходе исследования проводились антропометрические измерения. По полученным данным произведен расчет ИМТ женщин по группам. В основной группе ИМТ составил $25,7 \pm 5,0$ (рост – $1,65 \pm 0,06$ м, масса тела – $69,7 \pm 14,2$ кг), в контрольной ИМТ – $24,8 \pm 4,7$ (рост – $1,65 \pm 0,05$ м, масса тела – $67,6 \pm 13,0$ кг). Значимых различий не выявлено.

Мы проанализировали социальное положение обследуемых женщин. Женщин, не состоящих в браке, оказалось больше в основной группе – 31/82 (37,80%), чем в контрольной – 10/47 (21,28%); ОР 1,305, 95% ДИ 1,017–1,673 ($p = 0,026$), а также в ней больше женщин со средним специальным образованием – 29/82 (35,37%) по сравнению с контролем – 10/47 (21,28%); $p = 0,046$ (см. табл. 1). Также работающие женщины чаще встречались в основной группе – 58/82 (70,73%), чем в контрольной – 23/47 (48,94%); ОР 1,432, 95% ДИ 1,046–1,961 ($p = 0,006$); см. табл. 1.

Изучен репродуктивный анамнез пациенток. В основной и контрольной группах средний возраст начала половой жизни статистически не различался. Значительно большее количество медицинских абортов на 1 женщину выявлено в основной группе ($0,70 \pm 1,16$) по сравнению с контрольной ($0,26 \pm 0,79$); $p = 0,012$; см. табл. 1.

При изучении особенностей менструальной функции выявлено, что возраст наступления первой менструации у исследуемых женщин основной группы ниже: $12,9 \pm 1,1$ года против $13,3 \pm 1,1$ года у женщин группы контроля ($p = 0,038$),

Таблица 1. Характеристика анамнестических данных обследованных женщин**Table 1. Medical history features of the study patients**

Параметры	Женщины с ЛММ (основная группа; n=82)	Контрольная группа (n=47)
Возраст женщины (M±SD)	37,55±5,59 $p_1=0,000$	31,32±5,75
Ранний репродуктивный возраст (менее 35 лет)	21 (25,61)	33 (70,21) $p_1=0,000$
ОР (95% ДИ)	0,4781 (0,3364–0,6795)	
Поздний репродуктивный возраст (35 и более лет)	61 (74,39) $p_1=0,000$	14 (29,79)
ОР (95% ДИ)	2,091 (1,472–2,972)	
Незарегистрированный брак, абс. (%)	31 (37,80) $p_1=0,026$	10 (21,28)
ОР (95% ДИ)	1,305 (1,017–1,673)	
Среднее специальное образование, абс. (%)	29 (35,37) $p_1=0,046$	10 (21,28)
Трудовая деятельность, абс. (%)	58 (70,73) $p_1=0,006$	23 (48,94)
ОР (95% ДИ)	1,432 (1,046–1,961)	
Количество аборт на 1 женщину (M±SD)	0,70±1,16 $p_1=0,012$	0,26±0,79
Возраст наступления первой менструации, лет (M±SD)	12,94±1,12 $p_1=0,038$	13,38±1,17
Продолжительность менструации, дней (M±SD)	5,77±1,85 $p_1=0,007$	5,04±1,17
Болезненные менструации, абс. (%)	48 (58,54) $p_1=0,000$	12 (25,53)
ОР (95% ДИ)	2,316 (1,683–3,187)	
Обильные менструации, абс. (%)	57 (69,51) $p_1=0,000$	7 (14,89)
ОР (95% ДИ)	1,624 (1,238–2,128)	
Прием КОК, абс. (%)	1 (1,22)	5 (10,64) $p_1=0,024$
Воспалительные заболевания органов дыхания, абс. (%)	19 (23,17) $p_1=0,003$	2 (4,26)
ОР (95% ДИ)	1,551 (1,256–1,916)	
Болевой синдром, абс. (%)	57 (69,51) $p_1=0,000$	12 (25,53)
ОР (95% ДИ)	1,983 (1,442–2,726)	
Обильные менструации, абс. (%)	55 (67,07) $p_1=0,000$	7 (14,89)
ОР (95% ДИ)	2,201 (1,623–2,985)	
Гиперплазия эндометрия, абс. (%)	31 (37,80) $p_1=0,000$	00 (0,00)
ОР (95% ДИ)	1,922 (1,589–2,324)	
Хронический эндометрит, абс. (%)	60 (73,17) $p_1=0,000$	14 (29,79)
ОР (95% ДИ)	2,027 (1,44–2,853)	
Примечание. p_1 – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.		

а продолжительность менструации по сравнению с контролем выше: 5,7±1,8 дня против 5,0±1,1 дня у женщин группы контроля ($p=0,007$); см. табл. 1. Также в основной группе болезненные – 48/82 (58,54%) – и обильные – 57/82 (69,51%) – менструации встречались значительно чаще, чем в контрольной: 12/47 (25,53%) и 7/47 (14,89%) соответственно (ОР 2,316, 95% ДИ 1,683–3,187; $p=0,000$ и ОР 1,624, 95% ДИ 1,238–2,128; $p=0,000$ соответственно); см. табл. 1. Кроме того, мы выявили тенденцию к большей частоте встречаемости болезненных менструаций ($p=0,093$) у женщин с ЛММ с вторичными изменениями в миоматозном узле по данным гистологического исследования послеоперационного материала (табл. 2).

КОК с контрацептивной целью чаще принимали пациентки контрольной группы – 5/47 (10,64%), чем женщины основной группы – 1/82 (1,22%); $p=0,024$ (см. табл. 1). Исследуемые в подгруппе «Ki67-» чаще не применяли контрацеп-

цию: 20/39 (51,28%) в сравнении с подгруппой «Ki67+»: 12/43 (27,91%); ОР 0,6048, 95% ДИ 0,3679–0,9943 ($p=0,015$); табл. 3.

Нами собраны данные по наличию экстрагенитальной патологии. У женщин с ЛММ чаще встречались воспалительные заболевания дыхательной системы – 19/82 (23,17%), чем в контрольной группе – 2/47 (4,26%); ОР 1,551, 95% ДИ 1,256–1,916 ($p=0,003$); см. табл. 1. В подгруппе «Ki67+» чаще встречалась варикозная болезнь нижних конечностей: 5/43 (11,63%) против 0/39 (0,00%); ОР 2,026, 95% ДИ 1,616–2,541 ($p=0,035$), а также в анамнезе чаще наблюдались оперативные вмешательства на органах малого таза: 26/43 (60,47%) по сравнению с женщинами подгруппы «Ki67-»: 16/39 (41,03%); $p=0,039$ (см. табл. 3).

В числе клинических проявлений ЛММ у женщин основной группы имели место болевой синдром: 57/82 (69,51%) против 12/47 (25,53%) в контроле, и обильные менструации: 55/82 (67,07%) против 7/47 (14,89%) в контроле (ОР 1,983, 95% ДИ 1,442–2,726; $p=0,000$ и ОР 2,201, 95% ДИ 1,623–2,985; $p=0,000$ соответственно); см. табл. 1. Кроме того, болевой синдром чаще отмечали женщины с вторичными изменениями в миоматозном узле по данным гистологического исследования послеоперационного материала ($p=0,038$); см. табл. 2.

По результатам морфологического исследования эндометрия у женщин основной группы выяснилось, что в основной группе чаще выявлялись гиперплазия эндометрия без атипии – 31/82 (37,80%) против 00/47 (0,00%) в контроле и хронический эндометрит – 60/82 (73,17%) против 14/47 (29,79%) в контроле (ОР 1,922, 95% ДИ 1,589–2,324; $p=0,000$ и ОР 2,027, 95% ДИ 1,44–2,853; $p=0,000$ соответственно); см. табл. 1. Кроме того, мы выявили тенденцию к большей частоте встречаемости гиперплазии эндометрия ($p=0,093$) у женщин с вторичными изменениями в миоматозном узле по данным гистологического исследования послеоперационного материала (см. табл. 2).

У большей части обследованных женщин – 59/82 (71,95%) отмечался 4–5-й тип узлов по классификации FIGO, а у 34/82 (41,46%) – 2 и 3-й тип. Средний объем доминирующего узла составил 57,4 (24,3–119) см³ и не различался в подгруппах «Ki67+» – 47,6 (25,4–96) см³ и «Ki67-» – 64,1 (22,4–135) см³, а также в подгруппах с вторичными изменениями – 60,5 (27,9–129,0) см³ и без вторичных изменений – 38,1 (19,5–88,0) см³.

В основной группе женщин с единичной миомой матки – 39/82 (47,56%), а с множественной – 43/82 (52,44%). Множественная ЛММ чаще наблюдалась в подгруппе «Ki67-» – 28/39 (71,79%) при сравнении с «Ki67+» – 15/43 (34,88%); ОР 0,4859, 95% ДИ 0,3088–0,7645 ($p=0,000$); см. табл. 3.

Кроме того, размеры матки, соответствовавшие 7–9 нед условной беременности, чаще наблюдались у женщин подгруппы «Ki67+»: 25/43 (58,14%) против 15/39 (38,46%); ОР 1,458, 95% ДИ 0,9546–2,228 ($p=0,037$), тогда как размеры матки, соответствовавшие 10–12 нед условной беременности, чаще наблюдались в подгруппе «Ki67-»: 16/39 (41,03) против 9/43 (20,93); ОР 0,6035, 95% ДИ 0,3432–1,061 ($p=0,041$); см. табл. 3. У женщин подгруппы без вторичных изменений имеется тенденция к большей частоте встречаемости признака «размер матки 5–6 нед условной беременности» (наименьший размер градации, принятой в нашей работе; $p=0,054$); см. табл. 2.

В ходе проведения гистологического исследования у женщин с ЛММ выявлены вторичные изменения миоматозных узлов: отек – 31/82 (37,80%), гиалиноз – 27/82 (32,93%), некроз – 5/82 (6,10%) и «красная» деформация – 2/82 (2,44%).

Обсуждение

ЛММ – одно из самых распространенных доброкачественных новообразований женских половых органов [5].

Таблица 2. Характеристика анамнестических данных женщин с ЛММ с наличием и отсутствием вторичных изменений в доминантном миоматозном узле по данным гистологического исследования биоптатов миоматозных узлов

Table 2. Medical history features of women with uterine leiomyoma (ULM) with and without secondary changes in the dominant myomatous node according to the histological study of myomatous node biopsy specimens

Параметры	ЛММ со вторичными изменениями миоматозного узла по данным гистологии (n=48)	ЛММ без вторичных изменений миоматозного узла по данным гистологии (n=34)
Болезненные менструации, абс. (%)	31 (64,58) $p_2=0,093$	17 (50,00)
Болевой синдром, абс. (%)	37 (77,08) $p_2=0,038$	20 (58,82)
Гиперплазия эндометрия, абс. (%)	21 (43,75) $p_2=0,093$	10 (29,41)
Размеры матки, соответствующие 5–6 нед условной беременности, абс. (%)	3 (6,25)	7 (20,59) $p_2=0,0543$

Примечание. p_2 – различия статистически значимы между подгруппами с вторичными изменениями и без вторичных изменений.

Несмотря на множество современных методов диагностики, ЛММ оказывает весомое влияние на качество жизни пациенток, приводя к невынашиванию беременности и/или бесплодию, что обусловлено нерешенными вопросами патогенеза и лечения данной патологии [2, 7, 22].

Клиническая практика показала, что именно прогнозирование темпа роста миоматозных узлов и их влияния на репродуктивную систему женщины диктуют индивидуальную тактику ведения каждой пациентки. Целью нашей работы стало выявить факторы риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста, а также клинко-анамнестические особенности женщин с ЛММ с высоким пролиферативным потенциалом (Ki67+).

Основная группа включала в себя 82 пациентки с симптомной ЛММ, которые поступили в гинекологическую клинику на плановое оперативное лечение. Нами выделено 2 подгруппы на основании экспрессии мРНК маркера пролиферации Ki67 в ткани доминантного миоматозного узла: «Ki67-» (39 пациенток) и «Ki67+» (43 пациентки). Контрольную группу составили 47 соматически здоровых пациентки без пролиферативных гинекологических заболеваний, которым проводилась гистероскопия с разделным диагностическим выскабливанием в рамках подбора метода контрацепции или преградиварной подготовки.

По нашим данным, средний возраст пациенток с ЛММ составил $37,5 \pm 5,5$ года, а женщин контрольной группы – $31,3 \pm 5,7$ года, что сопоставимо с литературными данными [2, 3]. Очевидно, что в последние годы наблюдается тенденция к омоложению миомы матки [22]. Именно поэтому очень важно отследить возникновение данной патологии у молодых женщин для предотвращения ухудшения качества жизни и снижения репродуктивного потенциала.

В ходе изучения патогенеза миомы матки некоторые ученые выделяют такие факторы риска, как психоэмоциональное напряжение, вынужденное положение тела, несоблюдение режима труда и отдыха [23]. В наших исследованиях находится подтверждение этим данным. В основной группе преобладали незамужние женщины ($p=0,026$), что, возможно, вызывает психоэмоциональную неустойчивость, вызванную социальной неопределенностью. Кроме того, в основной группе преобладали женщины, имеющие среднее специальное образование ($p=0,046$), что сопряжено с тяжелым физическим трудом и

Таблица 3. Характеристика анамнестических данных женщин с ЛММ с разной степенью экспрессии мРНК маркера клеточной пролиферации Ki67 в ткани доминирующего миоматозного узла

Table 3. Medical history features of women with ULM with different degrees of expression of cell proliferation Ki67 marker RNA in the tissue of the dominant myomatous node

Параметры	ЛММ «Ki67-» (n=39)	ЛММ «Ki67+» (n=43)
Не предохраняются от беременности, абс. (%)	20 (51,28) $p_2=0,015$	12 (27,91)
ОР (95% ДИ)	0,6048 (0,3679–0,9943)	
Барьерная контрацепция, абс. (%)	19 (48,72)	29 (67,44) $p_2=0,042$
Варикозная болезнь нижних конечностей, абс. (%)	0 (0,00)	5 (11,63) $p_2=0,035$
ОР (95% ДИ)	2,026 (1,616–2,541)	
Оперативные вмешательства на органах малого таза, абс. (%)	16 (41,03)	26 (60,47) $p_2=0,039$
Множественная ЛММ, абс. (%)	28 (71,79) $p_2=0,000$	15 (34,88)
ОР (95% ДИ)	0,4859 (0,3088–0,7645)	
Единичная ЛММ, абс. (%)	11 (28,21)	28 (65,12) $p_2=0,000$
ОР (95% ДИ)	2,058 (1,308–3,238)	
Размеры матки, соответствующие 7–9-й неделе условной беременности, абс. (%)	15 (38,46)	25 (58,14) $p_2=0,037$
Размеры матки, соответствующие 10–12 нед условной беременности, абс. (%)	16 (41,03) $p_2=0,041$	9 (20,93)

Примечание. p_2 – различия статистически значимы между подгруппами «Ki67-» и «Ki67+».

зачастую с вынужденным положением тела, и к тому же женщины с ЛММ чаще заняты трудовой деятельностью по сравнению с женщинами контрольной группы ($p=0,006$).

При анализе репродуктивной функции установлено, что количество абортот на 1 женщину значительно выше в основной группе по сравнению с группой контроля ($p=0,012$), что сопоставимо с литературными данными [2]. Большее количество абортот у женщин основной группы также может быть связано с тем, что женщины основной группы несколько старше, чем женщины контрольной, кроме того, женщины контрольной группы чаще использовали КОК с контрацептивной целью, чем женщины основной группы ($p=0,024$). Во-первых, КОК характеризуются большим индексом Перля, чем барьерная контрацепция, которая преобладала в основной группе. А во-вторых, существуют данные о защитном действии КОК в отношении пролиферативных заболеваний матки (гиперплазия эндометрия, миома матки, аденомиоз) [17, 18]. Этот постулат подтверждают наши данные гистологического исследования биоптатов эндометрия женщин основной группы: у них чаще выявлялась гиперплазия эндометрия (пролиферативное заболевание; $p=0,000$) и хронический эндометрит (как следствие абортот; $p=0,000$). Однако данные литературы по этому вопросу весьма противоречивы: в частности, в отечественных клинических рекомендациях прием КОК рассматривается как фактор риска возникновения ЛММ [3].

Менструальная функция женщин основной группы характеризовалась ранним менархе ($p=0,038$), обильными и болезненными менструациями ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно), большей по сравнению с контрольной группой продолжительностью менструации ($p=0,007$). Это полностью согласуется с данными литературы, в частности, согласно отечественным клиническим рекомендациям раннее менархе является фактором риска развития ЛММ [3]. Некоторые авторы связывают возникновение основных клинических проявлений ЛММ (тазовых болей и аномальных маточных кровотечений) с дисфункцией экстрацеллюлярного матрик-

са [24]. В большинстве случаев при развитии миомы у девушек во время менструации наблюдаются обильные маточные кровотечения [3]. Это, в частности, связано с тем, что при ЛММ происходит накопление факторов роста (FGF, EGF) и связывание их с гепарином, тем самым происходит его кумуляция в матке [2, 18]. Кроме того, факторы роста (FGF, EGF) стимулируют неоангиогенез в эндометрии, что приводит к возникновению гиперплазии эндометрия, которая чаще встречалась у женщин основной группы ($p=0,000$). Данное заболевание имеет общие звенья патогенеза с миомой матки именно благодаря паракринным и эндокринным факторам: и в эндометрии, и в ткани миоматозных узлов высокая экспрессия прогестероновых рецепторов, что приводит к нарушению рецептивности эндометрия и к росту миоматозных узлов [25]. В отечественной литературе последних лет ЛММ, аденомиоз и гиперплазия эндометрия рассматриваются как общие проявления пролиферативного синдрома матки [26].

Изучая соматическое здоровье женщин с ЛММ, мы обнаружили высокую частоту воспалительных заболеваний дыхательной системы в структуре экстрагенитальной патологии ($p=0,003$), что косвенно доказывает влияние инфекционного фактора на развитие ЛММ. В литературных данных встречается информация о влиянии инфекционного фактора на развитие ЛММ, в частности патологии дыхательной системы. По данным исследований, проведенных в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова», наибольшее влияние оказывает вирус простого герпеса, персистенция которого приводит к срыву механизмов врожденного иммунитета [18].

Таким образом, факторы риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста можно подразделить на модифицируемые, к которым относятся социальное неблагополучие (незарегистрированный брак, тяжелая физическая работа), воспалительный фактор (воспалительные заболевания дыхательной системы), и на немодифицируемые: поздний репродуктивный возраст.

Мы провели изучение клинико-anamнестических особенностей у пациенток с пролиферирующей и непролиферирующей ЛММ. Нами выявлены следующие статистически значимые различия: у пациенток подгруппы «Ki67+» в анамнезе чаще встречались оперативные вмешательства на органах малого таза ($p=0,039$) и варикозная болезнь нижних конечностей ($p=0,035$). Можно предположить, что имеется косвенная взаимосвязь спаечного процесса в малом тау и избыточной пролиферации в тканях миоматозных узлов. По данным литературы, процесс возникновения миомы матки связан с процессом репарации, так как после внутриматочных вмешательств нарушается внутренний гомеостаз миоцитов [2].

В ходе исследований установлено, что у женщин в подгруппе «Ki67-» множественная миома встречалась чаще, чем в подгруппе «Ki67+», у которых чаще наблюдались единичные миоматозные узлы ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно). Кроме того, общие размеры матки у женщин подгруппы «Ki67+» оказались несколько меньше (чаще соответствовали 7–9 нед условной беременности; $p=0,037$), чем у женщин подгруппы «Ki67-» (чаще соответствовали 10–12 нед условной беременности; $p=0,041$).

Мы провели изучение клинико-anamнестических особенностей у пациенток с ЛММ с наличием вторичных изменений миоматозного узла по данным гистологического исследования и с их отсутствием. Выявлена тенденция к большей частоте встречаемости болезненных менструаций у женщин с ЛММ с вторичными изменениями в миоматозном узле ($p=0,093$), также у этих женщин в структуре жалоб чаще выявлялся болевой синдром ($p=0,038$) по сравнению с женщинами с ЛММ без

вторичных изменений в миоматозном узле. При миоме матки часто наблюдается дисменорея, которая связана с гормональным дисбалансом эстрогенов и прогестерона и повышенным синтезом простагландинов, которые в свою очередь влияют на сократительную функцию миометрия, однако в данном случае это может быть связано со сдавлением окружающих тканей миоматозным узлом с вторичными изменениями и накоплением внеклеточного матрикса в ткани ЛММ [24].

В ходе исследования выявлена тенденция к большей частоте встречаемости признака «размер матки 5–6 нед условной беременности» (наименьший размер градации, принятой в нашей работе) у женщин без вторичных изменений миоматозного узла ($p=0,054$), и, хотя средние объемы доминирующего узла статистически не различались, средний объем доминирующего узла у женщин с вторичными изменениями миоматозного узла оказался больше и составил 60,5 (27,9–129,0) см³, тогда как у женщин с ЛММ без вторичных изменений узла – 38,1 (19,5–88,0) см³.

Мы можем сделать вывод, что вторичные изменения в миоматозном узле часто сопряжены с большим размером доминирующего миоматозного узла и клинически проявляются болевым синдромом и дисменореей.

Заключение

Факторы риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста можно подразделить на модифицируемые, к которым относятся социальное неблагополучие (незарегистрированный брак, тяжелая физическая работа), воспалительный фактор (воспалительные заболевания дыхательной системы), и на немодифицируемые (поздний репродуктивный возраст).

Клинико-anamнестические особенности женщин с ЛММ «Ki67+» по сравнению с женщинами с ЛММ «Ki67-» – это более частое использование барьерной контрацепции, высокая частота встречаемости варикозной болезни нижних конечностей, оперативных вмешательств на органах малого таза. При этом у женщин с ЛММ со вторичными изменениями миоматозного узла по данным гистологического исследования по сравнению с женщинами с ЛММ без вторичных изменений миоматозного узла имеют место более высокая частота встречаемости болезненных менструаций, болевого синдрома в структуре жалоб и сопутствующей гиперплазии эндометрия.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Д.А. Малышкина – концепция и дизайн исследования, анализ научного материала, сбор и обработка научного материала, статистическая обработка данных, написание текста; Н.Ю. Сотникова – концепция и дизайн исследования, анализ научного материала, редактирование текста; Д.Н. Воронин – редактирование текста, анализ научного материала; А.Е. Калинина, Е.В. Румянцева, Е.М. Годунова, М.В. Голубева – обзор литературы, написание текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE. DA Malyshkina – conception and design of the research, analysis of scientific data, obtaining data for analysis, statistic data processing, writing; NYu Sotnikova – conception and design of the research, analysis of scientific data, editing; DN Voronin – analysis of scientific data, editing; AE Kalinina, EV Rumyancheva, EM Godunova, MV Golubeva – literature review, writing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова», протокол №2 от 01.11.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood, protocol №2 dated 01.11.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Шилов М.М. Миома матки: современные практические аспекты заболевания. *Проблемы репродукции*. 2022;28(4):97-105 [Aganezova NV, Aganezov SS, Shilov MM. Uterine fibroids: modern practical aspects of the disease. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(4):97-105 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20222804197
- Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. Под ред. А.Л. Тихомирова. М., 2013 [Tikhomirov AL. Mioma, patogeneticheskoe obosnovanie organosokhraniushchego lecheniya. Pod red. AL Tikhomirova. Moscow, 2013 (in Russian)].
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., и др. Миома матки. Клинические рекомендации. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, 2020 [Adamyan LV, Andreeva EN, Artyumuk NV, et al. Mioma матки. Klinicheskiiye rekomendatsii. Moscow: Nauchnyy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. akad. VI Kulakova, 2020 (in Russian)].
- Toprani SM, Kelkar Mane V. Role of DNA damage and repair mechanisms in uterine fibroid/leiomyomas: a review. *Biol Reprod*. 2021;104(1):58-70. DOI:10.1093/biolre/iaaa157
- Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9. DOI:10.1002/ijgo.13102
- Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, et al. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(11):1359-67. DOI:10.1089/jwh.2018.7076
- Freytag D, Günther V, Maass N, Alkatout I. Uterine Fibroids and Infertility. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1455. DOI:10.3390/diagnostics11081455
- Kossaï M, Penault-Llorca F. Role of Hormones in Common Benign Uterine Lesions: Endometrial Polyps, Leiomyomas, and Adenomyosis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1242:37-58. DOI:10.1007/978-3-030-38474-6_3
- Ghosh S, Naftalin J, Imrie R, Hoo WL. Natural History of Uterine Fibroids: A Radiological Perspective. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2018;7(3):117-21. DOI:10.1007/s13669-018-0243-5
- Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Сиротина С.С. Полиморфизм генов интерлейкинов и риск развития миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2022;7:81-7 [Altukhova OB, Radzinsky VE, Sirotina SS, et al. Interleukin gene polymorphism and risk of uterine fibroids. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;7:81-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.7.81-87
- Mára M, Horák P, Kuzel D. Genetic factors in etiology of uterine fibroids. *Ceska Gynekol*. 2012;77(1):58-60.
- Lin CY, Wang CM, Chen ML, Hwang BF. The effects of exposure to air pollution on the development of uterine fibroids. *Int J Hyg Environ Health*. 2019;222(3):549-55. DOI:10.1016/j.ijheh.2019.02.004
- Анциферова Ю.С., Воронин Д.Н., Сотникова Н.Ю., и др. Молекулярные механизмы регуляции роста лейомиомы матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):7-13 [Antsiferova YuS, Voronin VN, Sotnikova NYu, et al. Molecular mechanisms of regulation of uterine leiomyoma growth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):7-13 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD6647-13
- Tinelli A, Vinciguerra M, Malvasi A, et al. Uterine Fibroids and Diet. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1066. DOI:10.3390/ijerph18031066
- Gao M, Wang H. Frequent milk and soybean consumption are high risks for uterine leiomyoma: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12009. DOI:10.1097/MD.00000000000012009
- Takala H, Yang Q, El Razek AMA, et al. Alcohol Consumption and Risk of Uterine Fibroids. *Curr Mol Med*. 2020;20(4):247-58. DOI:10.2174/1566524019666191014170912
- Kwas K, Nowakowska A, Fornalczyk A, et al. Impact of Contraception on Uterine Fibroids. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(7):717. DOI:10.3390/medicina57070717
- Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Красильникова А.К. Иммуные механизмы быстрого роста миомы матки. Монография. Иваново: Иваново, 2010 [Malyshkina AI, Sotnikova NIu, Antsiferova IuS, Krasil'nikova AK. Immunnyie mekhanizmy bystrogo rosta miomy матки. Monografiya. Ivanovo: Ivanovo, 2010 (in Russian)].
- Sun K, Xie Y, Zhao N, Li Z. A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids. *Exp Ther Med*. 2019;18(1):404-10. DOI:10.3892/etm.2019.7575
- Keaton JM, Jasper EA, Hellwege JN, et al. Evidence that geographic variation in genetic ancestry associates with uterine fibroids. *Hum Genet*. 2021;140(10):1433-40. DOI:10.1007/s00439-021-02322-y
- Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin Reprod Med*. 2017;35(6):473-80. DOI:10.1055/s-0037-1607264
- Тоноян Н.М., Козаченко И.Ф., Франкевич В.Е., и др. Рецидивы миомы матки. Современный взгляд на проблемы диагностики, лечения и прогнозирования. *Акушерство и гинекология*. 2019;3:32-8 [Tonoian NM, Kozachenko IF, Frankevich VE, et al. Retsedivy miomy матки. Sovremennyyi vzgliad na problemy diagnostiki, lecheniia i prognozirovaniia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;3:32-8 (in Russian)].
- Феофилова М.А., Павлов О.Г., Геймерлинг В.Э. Влияние образа жизни и производственных вредностей на развитие миомы матки. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2018;26(6):406-10 [Feofilova MA, Pavlov OG, Geimerling VE. The effect of life-style and occupational hazards on development of hystero-myoma. *Problemy sotsial'noi gigiieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny*. 2018;26(6):406-10 (in Russian)].
- Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, et al. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):59-85.
- Коган Е.А., Аскольская С.И., Бурькина П.Н., и др. Морфофункциональное состояние эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2013;8:46-51 [Kogan YeA, Askol'skaya SI, Burykina PN, et al. Morfofunktsional'noie sostoiianie endometriia u bol'nykh miomoi матки reproduktivnogo vozrasta. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;8:46-51 (in Russian)].
- Козаченко И.Ф., Файзуллина Н.М., Щеголев А.И., Адамян Л.В. Рецептивность эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием до и после оперативного лечения. *Акушерство и гинекология*. 2020;11:147-58 [Kozachenko IF, Fayzullina NM, Shchegolev AI, Adamyan LV. Retseptivnost' endometriia u bol'nykh dobrokachestvennymi zabolevaniiami матки v sochetanii s besplodiem do i posle operativnogo lecheniia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;11:147-58 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023