

Клинико-анамнестические факторы, влияющие на прогрессирование миомы матки

А. В. Смирнова^{1,2}, А. И. Малышкина^{1,2}, С. Н. Маркова¹

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

² ФГБУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Миома матки (ММ) является наиболее распространенной опухолью женской репродуктивной системы. В прогрессировании ММ имеют большое значение факторы внешней среды, которые, не меняя генома, оказывают воздействие на активность процессов реализации наследственной информации, так называемые эпигенетические факторы.

Цель. Выявить наиболее значимые факторы, усиливающие рост миомы матки и факторы, оказывающие защитное действие.

Материалы и методы. Исследование является когортным ретроспективным нерандомизированным, в котором приняли участие 48 женщин: 1-я группа – 28 женщин с ММ больших размеров, 2-я группа – 20 женщин с ММ небольших размеров. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации, анкетирование с помощью опросника, включающего 50 вопросов о характере образа жизни.

Результаты исследования. Исследуемые группы оказались сопоставимы по возрасту, семейному положению, образованию и условиям проживания. Средний возраст пациенток составил в первой группе 48,21±5,24 года, второй группы – 46,20±3,75 года. На основании полученных данных были выделены и ранжированы факторы, влияющие на рост миомы матки. Основными факторами, ускоряющими прогрессирование ММ, являются ожирение высокой степени (OR 7,34 95% CL 1,035–178,2, p<0,05), операции кесарево сечение в анамнезе (OR 4,85 95% CL 1,006–36,51, p<0,05), наличие ММ у мамы (OR 4,12 95% CL 1,022–21,21, p<0,05), употребление свинины более 3 раз в неделю (OR 4,12 95% CL 1,134–17,51, p<0,05), короткие курсы использования комбинированных оральных контрацептивов (OR 4,12 95% CL 1,02–21,21, p<0,05), редкое употребление рыбы и морепродуктов (OR 3,88 95% CL 1,06–16,57, p<0,05), низкая физическая активность (OR 4,12 95% CL 1,134–17,51, p<0,05), длительность динамического наблюдения более 5 лет (OR 3,506 95% CL 1,042–12,75, p<0,05). Протективными факторами, замедляющими рост миомы матки можно назвать прием нестероидных противовоспалительных средств для купирования дисменореи (OR 0,28 95% CL 0,075–0,989, p<0,05), ограничение употребления сахара (OR 0,187 95% CL 0,035–0,814, p<0,05), отсутствие потребления свинины (OR 0,95% CL 0,0–0,5097 p<0,05), употребление рыбы и морепродуктов 3 и более раз в неделю (OR 0,149 95% CL 0,0189–0,7756, p<0,05), наличие 3 и более родов в анамнезе через естественные родовые пути (OR 0,95% CL 0,0–0,563, p<0,05), регулярная половая жизнь (OR 0,280 95% CL 0,0745–0,989, p<0,05), исключение алкоголя (OR 0,495 95% CL 0,01893–0,7756, p<0,05), недостаточная масса тела (OR 0,95% CL 0,0–0,3809, p<0,05). **Заключение.** Необходимо призывать женщин не откладывать материнство, популяризировать многодетность, семейные ценности, модифицировать образ жизни женщин с уже выявленной ММ, повышая двигательную активность, ограничивая потребление свинины и сахара, увеличивая потребление рыбы и морепродуктов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миома матки, эпигенетические факторы, ожирение, кесарево сечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and anamnestic factors affecting the progression of uterine fibroids

A. V. Smirnova^{1,2}, A. I. Malysheva^{1,2}, S. N. Markova¹

¹ Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V. N. Gorodkov, Ivanovo, Russia

² Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

SUMMARY

Background. Uterine fibroids (UF) is the most common tumor of the female reproductive system. In UF progression environmental factors are of great importance, which, without changing the genome, affect the activity of processes of hereditary information realization, the so-called epigenetic factors.

Objective. To identify the most significant factors enhancing uterine myoma growth and the factors having protective effect.

Material and methods of research. The study is a cohort retrospective non-randomized study in which 48 women took part: group 1–28 women with large-sized UF, group 2–20 women with small-sized UF. Retrospective analysis of medical records, questionnaire with the help of a questionnaire including 50 questions about the nature of lifestyle was carried out.

Results of the study. The studied groups were comparable in age, marital status, education and living conditions. The average age of the patients in the first group was 48,21±5,24 years, in the second group 46,20±3,75 years. Based on the data obtained, the factors influencing the growth of uterine fibroids were identified and ranked. The main factors accelerating the progression of UF are high obesity (OR 7.34 95% CL 1.035–178.2, p<0.05), a history of cesarean section (OR 4.85 95% CL 1.006–36.51, p<0.05), the presence of UF in the mother (OR 4.12 95% CL 1.022–21.21, p<0.05), eating pork more than 3 times a week (OR 4.12 95% CL 1.134–17.51, p<0.05), short courses of using oral contraceptives (OR 4.12 95% CL 1.02–21.21, p<0.05), rare consumption of fish and seafood (OR 3.88 95% CL 1.06–16.57, p<0.05), low physical activity (OR 4.12 95% CL 1.134–17.51, p<0.05), duration of dynamic observation for more than 5 years (OR 3.506 95% CL 1.042–12.75, p<0.05). Protective factors that slow down the growth of uterine fibroids can be called taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs to relieve dysmenorrhea (OR 0.28 95% CL 0.075–0.989, p<0.05), limiting sugar intake (OR 0.187 95% CL 0.035–0.814, p<0.05), no pork consumption (OR 0.95% CL 0.0–0.5097 p<0.05), consumption of fish and seafood 3 or more times a week (OR 0.149 95% CL 0.0189–0.7756, p<0.05), the presence of 3 or more births in the anamnesis through the natural birth canal (OR 0.95% CL 0.0–0.563, p<0.05), regular sexual activity (OR 0.280 95% CL 0.0745–0.989, p<0.05), alcohol exclusion (OR 0.495 95% CL 0.01893–0.7756, p<0.05), underweight (OR 0.95% CL 0.0–0.3809, p<0.05).

Conclusion. It is necessary to encourage women not to postpone motherhood, to popularize having many children, family values, to modify the lifestyle of women with already detected uterine fibroids by increasing motor activity, limiting the consumption of pork and sugar, increasing the consumption of fish and seafood.

KEYWORDS: uterine fibroids, epigenetic factors, obesity, caesarean section

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Актуальность

Миома матки является наиболее распространенной опухолью женской репродуктивной системы, имеющей большое социальное и медицинское значение [1]. По данным различных источников, частота встречаемости ММ достигает 70 % в зависимости от возраста и этнических особенностей популяции. Хотя примерно в трети случаев данная опухоль протекает без клинических проявлений, симптомы ММ значительно снижают качество жизни женщины, приводя к временной потере нетрудоспособности и большим экономическим затратам системы здравоохранения [2–4].

Учитывая моноклональное происхождение ММ, в возникновении данной опухоли большое значение отводится генетическим факторам, в том числе и наследственной отягощенности пациенток. В настоящее время рассматриваются множество генов-кандидатов, ответственных за первичное возникновение ММ [5–8]. Однако в росте и прогрессировании данной опухоли большое внимание исследователей последних лет уделяется именно факторам внешней среды, которые, не меняя генома, оказывают воздействие на активность процессов реализации наследственной информации, так называемые эпигенетические факторы [9–14]. Общепризнано участие аномального метилирования ДНК в патогенезе доброкачественных опухолей, в том числе и ММ. Сообщается, что глобальное гипометилирование генома может приводить к активации протоонкогенов, а гиперметилирование островка CpG в промоторных областях генов-супрессоров и генов, участвующих в репарации ДНК, связано с подавлением их экспрессии, вызывая снижение стабильности генома и индуцируя рост опухолевых клеток [15]. Активно изучается роль иммунной системы и наличие воспалительного процесса в быстром росте ММ [16–19], дефицита витамина D [20], кардиоваскулярных заболеваний и ожирения [21].

В связи с вышеизложенным именно изучение факторов внешней среды, особенно модифицируемых, влияющих на формирование и развитие опухолевого роста, является ключевой задачей современной предиктивной медицины. Решение данной задачи позволит значительно повысить качество жизни пациенток с ММ, улучшить репродуктивный прогноз и качество жизни.

Цель исследования

Выявить наиболее значимые факторы, усиливающие рост миомы матки, и факторы, оказывающие защитное действие.

Материалы и методы

Исследование является когортным ретроспективным нерандомизированным, в котором приняли участие 48 женщин, проходивших обследование и лечение на базе гинекологической клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России в 2021–2022 годах. Первую группу составили 28 женщин, поступивших на плановое оперативное лечение в связи с миомой матки больших размеров (субтотальная и тотальная гистерэктомия). Критерии включения в первую группу: наличие миомы матки больших размеров (более 12 недель условной

беременности), гистологическая верификация доброкачественного процесса матки, возраст женщины 40–60 лет, отказ от органосохраняющего лечения. Вторую группу составили 20 женщин, которым проводилось обследование в связи с миомой матки небольших размеров. Критериями включения во 2-ю группу стали размеры ММ не более 8 недель условной беременности, отсутствие субмукозной локализации узлов, размеры доминантного узла не более 4 см, возраст пациентки 40–60 лет. В исследовании не принимали участия женщины с тяжелыми соматическими заболеваниями. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации всех 48 женщин. Для оценки факторов риска была разработана авторская анкета-опросник, включающая 50 вопросов о характере образа жизни, пищевых пристрастиях, вредных привычках, двигательной активности, репродуктивной функции, контрацепции, семейном анамнезе. Все женщины выразили письменное согласие на участие в исследовании.

Достоверность различий оценивалась в зависимости от типа распределения данных по критерию U Манна – Уитни или по t-критерию Стьюдента с использованием программ «Statistica 6.0», «Microsoft Office 2007». Для оценки факторов риска рассчитывали отношение шансов (Odds Ratio – OR) с 95 % доверительным интервалом (Confidence Limits – CL – 95 %) и использованием программы «OpenEpi» и критерия хи-квадрат.

Результаты исследования

Исследуемые группы оказались сопоставимы по возрасту, семейному положению, образованию и условиям проживания. Средний возраст пациенток составил в первой группе $48,21 \pm 5,24$ года, второй группы – $46,20 \pm 3,75$ года. При анализе экстрагенитальной патологии нами не было получено достоверных различий по выявлению заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, патологии щитовидной железы (табл. 1). Однако индекс массы тела (ИМТ) в первой группе был достоверно выше, чем во второй ($30,27 \pm 4,9$ кг/м² и $27,56 \pm 5,11$ кг/м², $p=0,036$), а ожирение высокой степени (ИМТ 35 и выше) также достоверно чаще встречалось в первой группе (32,14 и 5 % соответственно, $p=0,039$). Напротив, во второй группе достоверно чаще встречались женщины с недостаточной массой тела (ИМТ менее 18), а в первой группе таких женщин обнаружено не было (0 и 20 % соответственно, $p=0,013$).

При анализе характера питания по данным анкетирования установлено: в первой группе достоверно чаще встречались пациентки, которые мало (1 раз в неделю и менее) включали в свой рацион рыбу и морепродукты (50 и 20 % соответственно, $p=0,034$) и часто (более 3 раз в неделю) употребляли свинину (50 и 20 % соответственно, $p=0,034$) (табл. 2). Во второй группе, наоборот, достоверно чаще встречаются женщины, употребляющие рыбу и морепродукты более 3 раз в неделю (7,14 и 35 % соответственно, $p=0,015$) и не употребляющие свинину вообще (0 и 25 % соответственно, $p=0,005$). В обеих группах никто из женщин не указал на злоупотребление сладким и мучным, однако достоверно чаще во второй группе пациентки ограничивали потребление сахара до 1–2 кусочков/чайных ложек в день (10,71 и 40 % соответственно,

$p=0,034$). В исследовании не было женщин, злоупотребляющих спиртными напитками, однако во второй группе достоверно больше пациенток, полностью исключивших алкоголь из своей жизни (7,14 и 35 % соответственно, $p=0,015$), в остальном же пациентки указывают на употребление алкоголя 1–2 раза в неделю и по праздникам. Курение практически с одинаковой частотой встречалось в обеих группах (17,85 и 15 % соответственно, $p>0,05$). По характеру потребления кофе, черного и зеленого чая также не получено различий между группами. Женщины первой группы достоверно чаще имели более низкую физическую активность (менее 3 тысяч шагов в день), чем пациентки второй группы (50 и 20 % соответственно, $p=0,034$), хотя в обеих группах были женщины, делающие более 10 тысяч шагов в день (17,86 и 25 % соответственно, $p>0,05$). На сидячий характер своей работы указывали примерно половина женщин в каждой группе (53,57 и 55 % соответственно, $p>0,05$). Все женщины в обеих группах оценивали психологическую обстановку в семье как благоприятную, а частый психоэмоциональный стресс связывают в основном с работой (42,86 и 25 % соответственно, $p>0,05$).

Все пациентки, принявшие участие в исследовании, регулярно наблюдались у гинекологов и выполняли ультразвуковое исследование органов малого таза. При анализе гинекологического анамнеза нами не установлено значительных различий по возрасту наступления менархе, наличию нарушений регулярности менструального цикла (28,57 и 25 % соответственно, $p>0,05$) и сопутствующей гинекологической патологии (табл. 3). Достоверно чаще у пациенток первой группы встречались аномальные маточные кровотечения по типу обильного менструального кровотечения (78,575 и 50 % соответственно, $p=0,038$). Хотя распространенность дисменореи выявлялась практически в равной степени в обеих группах практически у каждой второй пациентки (46,43 и 55 % соответственно, $p>0,05$), достоверно чаще женщины второй группы принимают нестероидные противовоспалительные средства

Таблица 1
Распространенность экстрагенитальной патологии у пациенток с ММ

Выявленная экстрагенитальная патология	1-я группа (28 женщин), % и абс.	2-я группа (20 женщин), % и абс.	Значимость различий, p
Дефицит веса	0	20% (4)	0,013*
Ожирение 1 ст.	21,42% (6)	40% (8)	0,163
Ожирение 2–3 ст.	32,14% (9)	5% (1)	0,039*
Заболевания щитовидной железы	17,86% (5)	25% (5)	0,567
Сахарный диабет 2 типа	10,71% (3)	5% (1)	0,480
Анемия	46,43% (17)	40% (8)	0,157
Заболевания желудочно-кишечного тракта	28,57% (8)	30% (6)	0,797
Заболевания мочевыводящей системы	42,86% (12)	40% (8)	0,843
Заболевания сердечно-сосудистой системы	42,86% (12)	40% (8)	0,843

Примечание. * – $p < 0,05$ – коэффициент достоверности разности результатов между группами.

Таблица 2
Характеристика стиля жизни пациенток с ММ

Показатель	1-я группа (28 женщин), % и абс.	2-я группа (20 женщин), % и абс.	Значимость различий, p
Курение	17,86% (5)	20% (4)	0,851
Употребление алкоголя «по праздникам»	78,57% (22)	55% (11)	0,082
Исключение приема алкоголя	7,14% (2)	35% (7)	0,015*
Не употребляют кофе	32,14% (9)	20% (4)	0,429
Употребление зеленого чая	32,14% (9)	35% (7)	0,710
Употребление свинины более 3 раз в неделю	50% (14)	20% (4)	0,026*
Исключение употребления свинины	0	25% (5)	0,005*
Употребление рыбы и морепродуктов 3 и более раз в неделю	7,14% (2)	35% (7)	0,015*
Редкое употребление рыбы	50% (14)	20% (4)	0,034*
Ограничение употребления сахара	10,71% (3)	40% (8)	0,034*
Ходьба менее 3 тыс. шагов в день	50% (14)	20% (4)	0,026*
Ходьба более 10 тыс. шагов в день	17,86% (5)	25% (5)	0,548
Сидячая работа	53,57% (15)	55% (11)	0,922
Частый психоэмоциональный стресс	42,86% (12)	25% (5)	0,202

Примечание. * – $p < 0,05$ – коэффициент достоверности разности результатов между группами.

(НПВС) для купирования болевого синдрома (21,43 и 50 % соответственно, $p=0,038$), что может иметь защитное действие в увеличении размеров ММ. Чаще у пациенток из первой группы встречается возраст первых родов старше 30 лет (14,29 и 0 % соответственно, $p=0,077$), кесарево сечение в анамнезе (35,71 % и 10 % соответственно, $p=0,042$). У большого числа пациенток обеих групп достаточно рано выявлена миома матки (до 30 лет 17,86 и 20 % соответственно, $p>0,05$, с 30 до 35 лет 17,86 и 15 % соответственно, $p>0,05$), однако давность динамического наблюдения у пациенток первой группы достоверно выше ($7,18 \pm 4,61$ и $4,0 \pm 2,58$ года соответственно, $p=0,039$).

Исследуя репродуктивный анамнез выявлено, что во второй группе достоверно больше многорожавших (3 и более родов) женщин по сравнению с первой группой (0 и 20 % соответственно, $p=0,005$), что говорит о защитном действии беременности и вагинальных родов на матку. Достоверно чаще пациентки второй группы имеют регулярную половую жизнь (21,43 и 50 % соответственно, $p=0,038$). Возраст начала половой жизни и количество сексуальных партнеров достоверно не отличался. В обеих группах отмечалась практически одинаковая частота использования внутриматочных медьсодержащих спиралей (28,57 и 25 % соответственно, $p>0,05$), что, вероятно, и служило причиной раннего появления

Таблица 3
Особенности гинекологического анамнеза у пациенток с ММ

Признак	1-я группа (28 женщин), % и абс.	2-я группа (20 женщин), % и абс.	Значимость различий, р
Возраст менархе до 12 лет	28,57% (8)	20% (4)	0,589
Нарушения менструального цикла	28,57% (8)	25% (5)	0,895
Обильная менструальная кровопотеря	78,56% (22)	50% (10)	0,038*
Дисменорея	46,43% (13)	55% (11)	0,558
Прием НПВС	21,43% (6)	50% (10)	0,038*
Доброкачественные заболевания шейки матки	42,86% (12)	55% (11)	0,406
Вульвиты	25% (7)	35% (7)	0,368
Кисты яичников	14,29% (4)	20% (4)	0,600
Воспалительные заболевания органов малого таза	28,57% (8)	40% (8)	0,407
Три и более родов через естественные родовые пути	0	20% (4)	0,005*
Кесарево сечение в анамнезе	35,71% (10)	10% (2)	0,042*
Раннее начало половой жизни (до 18 лет)	53,57% (15)	50% (10)	0,807
Регулярная половая жизнь	21,43% (6)	50% (10)	0,038*
Прием КОК	42,86% (12)	15% (3)	0,040*
Использование медь-содержащей ВМС	28,57% (8)	25% (5)	0,589
Возраст первых родов старше 30 лет	14,29% (4)	0%	0,077
Длительность динамического наблюдения ММ	7,18±4,61	4,0±2,58	0,039*
Наблюдение ММ более 5 лет	60,71% (17)	30% (6)	0,035*
Наличие ММ у мамы	42,86% (12)	15% (3)	0,040*
Наличие ММ у бабушки или сестры	10,71 (3)	10% (2)	0,658
Урологические заболевания мужа	14,29% (4)	25% (5)	0,348

Примечание. * – $p < 0,05$ – коэффициент достоверности разности результатов между группами.

миомы матки. Интересно, что в первой группе частота использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) выше в первой группе (42,86 и 15% соответственно, $p=0,040$), однако их прием был непродолжителен (менее года), поэтому они не проявили свое протективное действие. По количеству искусственных абортов и самопроизвольных выкидышей достоверных различий между группами получено не было. При изучении семейного анамнеза достоверно чаще миома матки у мамы встречалась чаще у пациенток первой группы (42,86 и 15% соответственно, $p=0,040$), а у бабушки и сестры достоверных различий между группами не получено (табл. 3).

На основании полученных данных были выделены и ранжированы факторы, влияющие на рост миомы матки. Основными факторами, ускоряющими прогрессирование ММ, являются ожирение высокой степени (OR 7,34 95% CL 1,035–178,2, $p<0,05$), операции кесарево сечение в анамнезе (OR 4,85 95% CL 1,006–36,51, $p<0,05$), наличие ММ у мамы (OR 4,12 95% CL 1,022–21,21, $p<0,05$), употребление свинины более 3 раз в неделю (OR 4,12 95% CL 1,134–17,51, $p<0,05$), короткие курсы использования КОК (OR 4,12 95% CL 1,02–21,21, $p<0,05$), редкое употребление рыбы и морепродуктов (OR 3,88 95% CL 1,06–16,57, $p<0,05$), низкая физическая активность (OR 4,12 95% CL 1,134–17,51, $p<0,05$), длительность динамического наблюдения более 5 лет (OR 3,506 95% CL 1,042–12,75, $p<0,05$).

Протективными факторами, замедляющими рост миомы матки, можно назвать прием НПВС для купирования дисменореи (OR 0,28 95% CL 0,075–0,989, $p<0,05$), ограничение употребления сахара (OR 0,187 95% CL 0,035–0,814, $p<0,05$), отсутствие употребления свинины (OR 0 95% CL 0,0–0,5097 $p<0,05$), употребление рыбы и морепродуктов 3 и более раз в неделю (OR 0,149 95% CL 0,0189–0,7756, $p<0,05$), наличие 3 и более родов в анамнезе через естественные родовые пути

(OR 0 95% CL 0,0–0,563, $p<0,05$), регулярная половая жизнь (OR 0,280 95% CL 0,0745–0,989, $p<0,05$), исключение алкоголя (OR 0,495 95% CL 0,01893–0,7756, $p<0,05$), недостаточная масса тела (OR 0 95% CL 0,0–0,3809, $p<0,05$).

По нашим данным, не оказывают статистически значимого влияния на большие размеры миомы матки курение, частый психоэмоциональный стресс, различия в употреблении чая и кофе, возраст менархе, возраст начала половой жизни, использование внутриматочных спиралей, количество абортов и выкидышей в анамнезе, сопутствующая гинекологическая патология, нарушение менструального цикла, частота посещения гинеколога, заболевания щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта, урологические заболевания мужа.

Обсуждение

Учитывая широкую распространенность ММ, в том числе и среди женщин, еще не реализовавших репродуктивную функцию, изучению механизмов возникновения и роста данной опухоли уделяется значительное внимание. В инициации ММ, вероятно, большую роль играет генетический фактор, что подтверждается и в нашем исследовании наследственной отягощенностью пациенток обеих групп. Кроме того, молекулярные исследования клеток лейомиомы выявили соматические цитогенетические перестройки и мутации в субъединице медиаторного комплекса 12 (MED 12) в 50–85% случаев и в связанном с G-белком рецепторе 10 (GPR 10) [8, 15]. Однако роль генетического фактора в развитии ММ не так однозначна, как кажется на первый взгляд. Наибольшие дискуссии вызывают вопросы первичности генетических изменений в миоцитах опухоли или их возникновение под воздействием различных эпигенетических факторов [15].

Появляется все больше работ, опровергающих генетическое происхождение ММ и указывающих на возможное проявление хромосомных нарушений в клетках узлов как на вторичное. Существует теория, рассматривающая появление ММ как результат патологической регенерации

в ответ на травму или воспаление [4]. В нашем исследовании существенно повышают вероятность прогрессирования ММ кесарево сечение в анамнезе, а вот аборты, самопроизвольные выкидыши, использование ВМС, по нашим данным, влияния на рост не оказали. Данный факт можно объяснить более глобальным повреждением миометрия при оперативных родах, происходящим через всю толщину миометрия. Возраст менархе, наличие нарушений менструальной функции, воспалительных заболеваний органов малого таза, время начала половой жизни достоверно не отличались в обеих исследуемых группах. Вероятно, эти факторы играют роль именно в инициации моноклональной опухоли, а клиническое течение, видимо, зависит больше от других эпигенетических факторов.

Не вызывает сомнения роль стероидных половых гормонов на патогенез ММ. Установлено, что в ММ обнаруживается значительно большая экспрессия половых стероидов, чем в интактном миометрии и эндометрии [9–11]. Поэтому раннее менархе традиционно рассматривается как фактор риска развития ММ и выявления ее в более раннем возрасте. Использование КОК, согласно действующему клиническому протоколу, является, с одной стороны, фактором риска развития ММ, с другой – входит в перечень лекарственных препаратов, рекомендованных для консервативного лечения ММ с целью уменьшения менструальной кровопотери и контрацепции [1, 2]. Поэтому, видимо, их роль в развитии ММ неоднозначна. В нашем исследовании женщины с ММ больших размеров достоверно чаще использовали КОК, но их применение ограничивалось короткими курсами не более года. Видимо, именно короткие курсы КОК приводили к большей стимуляции стероидных рецепторов и способствовали росту ММ.

Как известно, рост ММ осуществляется как путем пролиферации самих миоцитов узлов, так и за счет увеличения стромального компонента. Важная роль в регуляции этого процесса отводится иммунным механизмам и факторам роста [17–19].

Несмотря на важную роль генетических и иммунных механизмов в регуляции роста миомы матки, большое внимание исследователей привлекают эпигенетические факторы. Именно изучение эпигенетических механизмов, которые могут изменить характер реализации наследственной информации, позволяет связать воедино все остальные факторы. Эпигенетика занимается исследованием наследственных и ненаследственных изменений в экспрессии генов без каких-либо соответствующих структурных изменений в его нуклеотидной последовательности, которые не могут быть объяснены классическими мутациями или структурными нарушениями. На сегодняшний день исследователи выделяют три таких эпигенетических механизма: ДНК-метилирование, модификация белков гистонов и РНК-интерференция. Имеются данные, подтверждающие возможность неординарного ДНК-метилирования генов эстрогенового рецептора ERα как в клетках интактного миометрия, так и в узлах. Выявлены особенности ДНК-метилирования при ММ: гипометилирование гена прогестеронового рецептора PRB и гипометилирование гена эстрогенового рецептора ERα [9].

Еще «отец медицины» древнегреческий врач и философ Гиппократ сказал знаменитую фразу: «Мы есть то, что мы едим», указывая тем самым на важную роль питания на здоровье человека и течение многих болезней. В нашем исследовании именно частое употребление свинины в пищу и редкое употребление рыбы и морепродуктов выступило фактором быстрого роста ММ. Имеются работы, указывающие на то, что именно жирные кислоты могут усиливать уровни медиаторов воспаления [21]. Более высокое потребление морепродуктов, вероятно, сопровождается большим поступлением витамина D в организм, а, как известно, он и его метаболиты обладают противоопухолевыми свойствами, а дефицит витамина D коррелирует с более высоким риском развития ММ. Кроме того, показано, что в клетках ММ рецепторы витамина D экспрессируются на 60 % меньше по сравнению с нормальным миометрием [20, 21].

Отсутствие в ограничении сахара, употребление жирной свинины, недостаточная физическая активность неминуемо ведут к формированию ожирения. Ожирение создает не только эстетическую, но и большую медицинскую проблему, выступая фактором риска многих заболеваний. Влияние ожирения на рост ММ осуществляется за счет нескольких механизмов. Во-первых, в жировой ткани осуществляется ароматизация андрогенов в эстрогены, увеличивая тем самым стероидную стимуляцию опухоли, во-вторых, доказано, что адипоциты вырабатывают большое количество провоспалительных цитокинов, в частности TNF-α и IL-6, что играет важную роль в дифференцировке и росте ММ. Как известно, лептин, вырабатываемый в жировой ткани, тоже способствует клеточной пролиферации и ангиогенезу, подавляет апоптоз и иммунную регуляцию. Кроме того, ожирение практически всегда ассоциировано с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, а высокие уровни инсулина могут снижать выработку белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста 1 и 2 (IGFBP-1 и IGFBP-2), способствующих росту узлов [21].

Интересны данные, полученные о влиянии НПВС, принимаемых для купирования дисменореи. Несмотря на то что данные препараты являются первой линией негормональной терапии как ММ [1, 2], так и аномальных маточных кровотечений, их применение в клинической практике ограничено. Хотя данные препараты не только снижают выраженность симптомов ММ и в целом улучшают качество жизни пациенток с ММ, но и патогенетически действуют на механизмы роста узлов, снижая выработку провоспалительных цитокинов, поэтому их применение в клинической практике должно быть более широкое.

Заключение

Таким образом, ММ является мультифакториальным заболеванием, поэтому ее возникновение и рост, и, соответственно, клинические проявления определяются во многом эпигенетическими факторами.

По нашим данным, основными эпигенетическими факторами, ускоряющими рост опухоли, являются ожирение высокой степени, кесарево сечение в анамнезе, употребление свинины более 3 раз в неделю, короткие курсы

использования КОК, нерегулярная половая жизнь, редкое употребление рыбы и морепродуктов, низкая физическая активность.

Протективными факторами, замедляющими рост миомы матки, можно назвать прием НПВС для купирования дисменореи, ограничение употребления сахара, отсутствие потребления свинины, употребление рыбы и морепродуктов 3 и более раз в неделю, наличие 3 и более родов в анамнезе через естественные родовые пути, исключение алкоголя, недостаточная масса тела.

Обладая знаниями о факторах, влияющих на рост миомы матки, необходимо широко проводить просветительскую работу, используя в том числе и средства массовой информации, и социальные сети, призывая женщин не откладывать материнство, популяризируя многодетность, семейные ценности. Необходимо, начиная с юного возраста, прививать правильные пищевые привычки и стиль жизни, а также модифицировать образ жизни женщин с уже выявленной ММ, повышая двигательную активность, ограничивая потребление свинины и сахара, увеличивая потребление рыбы и морепродуктов. Данные меры позволяют в целом и улучшить здоровье женщин, и снизить нагрузку на систему здравоохранения.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Миома матки. 2020. <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/02/mioma-matki.pdf>
Clinical guidelines. Uterine fibroids. <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/02/mioma-matki.pdf>
2. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E. Epidemiology and management of uterine fibroids // Int J. Gynecol. Obstet. 2020; 149: 3–9. DOI: 10.1002/ijgo.13102
3. Яшук А.Г., Мусин И.И., Гумерова И.А. Современные аспекты в изучении этиологии миомы матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19 (3): 49–56. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903149>
Yashchuk AG, Musin II, Gumerova IA. Current aspects of the study of uterine myoma etiology. Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist. 2019; 19 (3): 49–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903149>
4. Бадмаева С.Ж., Цхай Б.В., Григорян Э.С., Полстяная Г.Н. Миома матки: современные аспекты этиологии и патогенеза (обзор литературы). Мать и дитя в Кузбассе. 2019; 1 (76): 4–9.
Badmaeva S. Zh., Tskhai V. B., Grigoryan E. S., Polstyanyaya G. N. Uterine fibroids: modern aspects of etiology and pathogenesis (literature review). Mother and child in Kuzbass. 2019; 1 (76): 4–9. (In Russ.).
5. Qu Y., Chen L., Guo S., Liu Y. and Wu H. Genetic liability to multiple factors and uterine leiomyoma risk: a Mendelian randomization study. Front. Endocrinol. 14:1133260. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133260
6. Ярмолинская М.И., Иващенко Т.Э., Кусевская М.Б., Осинковская Н.С. Анализ полиморфизма гена MMP1 в зависимости от клинических особенностей течения миомы матки. Проблемы репродукции. 2020; 26 (1): 73–82. <https://doi.org/10.17116/repro20202601173>
Yarmolinskaya M. I., Ivashchenko T. E., Kusevskaya M. B., Osinovskaya N. S. Analysis of MMP1 gene polymorphism depending on clinical features of uterine myoma. Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction). 2020; 26 (1): 73–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202601173>

7. Kuznetsova M. V., Sogoyan N. S., Donnikov A. J. et al. Familial Predisposition to Leiomyomata: Searching for Protective Genetic Factors. Biomedicines 2022; 10: 508. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020508>
8. Piekos J. A., Hellwege J. N., Zhang Ya. et al. Uterine fibroid polygenic risk score (PRS) associates and predicts risk for uterine fibroid. Human Genetics. 2022; 141: 1739–1748. <https://doi.org/10.1007/s00439-022-02442-z>
9. Есенева Ф.М., Шалаев О.Н., Оразмуратов А.А. и др. Влияние эпигенетических процессов на экспрессию генов стероидных рецепторов при миоме матки. Трудный пациент. 2017; 1–2 (15): 23–26.
Eseneeva F. M., Shalaev O. N., Orazmuratov A. A. et al. Influence of the Epigenetic Processes on the Expression of the Steroid Hormone Receptors Genes in Uterine Myomas. Trudnyj pacient. 2017; 1–2 (15): 23–26. (In Russ.).
10. Пономаренко М.С., Решетников Е.А., Пономаренко И.В., Чурносоев М.И. Этиопатогенетические механизмы развития миомы матки. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 34–41. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.241>
Ponomarenko M. S., Reshetnikov E. A., Ponomarenko I. V., Churnosov M. I. Etiopathogenetic mechanisms of uterine fibroids development. Obstetrics and gynecology. 2024; 1: 34–41. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.241>
11. Смирнова А.В., Малышкина А.И., Лопаткина Н.М. и др. Клинический случай паразитарной миомы на брыжейке сигмовидной кишки. Проблемы репродукции. 2024; 30 (3): 1052017; 1–2 (15): 23–26. 110.
Smirnova AV, Malysheva AI, Lopatkina NM, et al. A clinical case of parasitic fibroids on the mesentery of the sigmoid colon. Russian Journal of Human Reproduction. 2024; 30 (3): 105–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro202430031105>
12. Дубинская Е.Д., Колесникова С.Н., Гаспаров А.С., Холбан И.В., Алешкина Е.В. Роль фетального программирования при миоме матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21 (5): 27–35. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-5-27-35
Dubinskaya E. D., Kolesnikova S. N., Gasparov A. S., Kholban I. V., Alezhkina E. V. Role of fetal programming in uterine fibroids. Vopr. Ginek. okus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2022; 21(5): 27–35. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2022-5-27-35
13. Orla O. R., Terry K. L., Missmer S. A., H. R. Harris. Dairy and related nutrient intake and risk of uterine leiomyoma: a prospective cohort study. Human Reproduction. 2020; 35 (2): 453–463.
14. Włodarczyk M., Nowicka Gr., Ciebia M. et al. Epigenetic Regulation in Uterine Fibroids – The Role of Ten-Eleven Translocation Enzymes and Their Potential Therapeutic Application. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23: 2720. <https://doi.org/10.3390/ijms23052720>
15. Młodawska O. L. W., Saini Pr., Parker J. Br. et al. Epigenomic and enhancer dysregulation in uterine leiomyomas. Human Reproduction Update. 2022; 28 (4): 518–547. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac008>
16. Heinonen H.-R., Mehine M., Mäkinen N. et al. Global metabolomic profiling of uterine leiomyomas. British Journal of Cancer. 2017; 117: 1855–1864. DOI: 10.1038/bjc.2017.361
17. Малышкина А.И., Воскресенская Д.Л., Воронин Д.Н. и др. Иммунные механизмы регуляции роста миомы матки. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 111–115. DOI: 10.18565/aig.2020.2.111–115
Malysheva A. I., Voskresenskaya D. L., Voronin D. N. et al. Immune mechanisms of regulation of uterine fibroids growth. Obstetrics and gynecology. 2020; 2: 111–115. (In Russ.). DOI 10.18565/aig.2020.2.111–115
18. Zhi-Qin Liu 1, Mei-Yin Lu 2, Ru-Liang Sun et al. Characteristics of Peripheral Immune Function in Reproductive Females with Uterine Leiomyoma. Indawil Journal of Oncology. 2019; 12. <https://doi.org/10.1155/2019/5935640>
19. AlAshqar A., Reschke L., Kirschen Gr.W., Borahay M. A. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies. Biology of Reproduction. 2021; 105 (1): 7–31. <https://doi.org/10.1093/biolre/biab054>
20. Mohammadi R., Tabrizi R., Hessami K. et al. Correlation of low serum vitamin-D with uterine leiomyoma: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2021; 105 (1): 1186/s12958-020-00644-6
21. AlAshqar A., Patzkowsky K., Afrin S., Wild R., Taylor H. S., Borahay M. A. Cardiometabolic Risk Factors and Benign Gynecologic Disorders Obstet Gynecol Surv. 2019 Nov; 74 (11): 661–673. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000718

Статья поступила / Received 31.07.2024
Получена после рецензирования / Revised 08.09.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Сведения об авторах

Смирнова Анастасия Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики¹, врач-акушер гинеколог¹. E-mail: anguseva@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6811-6830, eLibrary SPIN: 1871-4605
Малышкина Анна Ивановна, д.м.н., проф., директор¹, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики². ORCID: 0000-0002-1145-0563
Маркова София Николаевна, студентка 6-го курса². ORCID: 0009-0001-0566-6472

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия
² ФГБУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия

Автор для переписки: Смирнова Анастасия Владимировна.
E-mail: anguseva@yandex.ru

About author

Smirnova Anastasia V., PhD Med, assistant professor at Dept of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics², gynecologist¹. E-mail: anguseva@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6811-6830, eLibrary SPIN: 1871-4605
Malysheva Anna I., DM Sci (habil.), professor, director¹, head of Dept of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics². ORCID: 0000-0002-1145-0563
Markova Sofiya N., 6th year student². ORCID: 0009-0001-0566-6472

¹ Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V. N. Gorodkov, Ivanovo, Russia
² Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

Corresponding author: Smirnova Anastasia V. E-mail: anguseva@yandex.ru

Для цитирования: Смирнова А.В., Малышкина А.И., Маркова С.Н. Клинико-анамнестические факторы, влияющие на прогрессирование миомы матки. Медицинский алфавит. 2024; (19): 43–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-19-43-48>

For citation: Smirnova A. V., Malysheva A. I., Markova S. N. Clinical and anamnestic factors affecting the progression of uterine fibroids. Medical alphabet. 2024; (19): 43–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-19-43-48>

