

*Гумерова Ирина Артуровна
аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО
Башкирский государственный медицинский университет
Россия, г. Уфа
e-mail: ively92@yandex.ru*

*Научный руководитель: Ящук Альфия Галимовна,
доктор медицинских наук,
профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО
Башкирский государственный медицинский университет
Россия, г. Уфа*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МИОМЫ МАТКИ

***Аннотация:** Миома матки является одной из самых распространенных опухолей малого таза у женщин. Несмотря на высокую распространенность опухоли, до сих пор до конца не изучены факторы риска, способствующие возникновению миомы матки. Наша работа посвящена ретроспективному анализу современной литературы по вопросам эпидемиологии миомы матки, представлен современный взгляд на факторы риска возникновения данной патологии, такие как: возраст, расовая принадлежность, эндогенные и экзогенные гормональные факторы, ожирение, внутриматочная инфекция и образ жизни.*

***Ключевые слова:** миома матки, факторы риска, эпидемиология, репродуктивный анамнез, генетический фактор, образ жизни.*

*Gumerova Irina Arturovna
postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology,
Bashkir State Medical University,
Russia, Ufa*

*Scientific adviser: Yashuk Alfiya Galimovna,
doctor of medical sciences,
Head of Department of Obstetrics and Gynecology
Bashkir State Medical University,
Russia, Ufa*

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF UTERINE MYOMA

***Abstract:** Uterine fibroids are one of the most common pelvic tumors in women. Despite the high prevalence of the tumor, the risk factors that contribute to the*

occurrence of uterine fibroids have not yet been fully studied. Our work is devoted to a retrospective analysis of the current literature on the epidemiology of uterine fibroids. we present a modern view of the risk factors for this pathology, such as age, race, endogenous and exogenous hormonal factors, obesity, intrauterine infection and lifestyle.

Key words: uterine fibroids, risk factors, epidemiology, reproductive anamnesis, genetic factor, lifestyle.

Миома матки, также известная как лейомиома (в соответствии с гистогенетическим принципом, который лежит в основе классификации ВОЗ), является доброкачественной, моноклональной, хорошо отграниченной капсулированной опухолью женской половой сферы, встречается у 4,5-68,6% женщин репродуктивного возраста различных стран мира [1] и серьезно ухудшает качество жизни у значительной части женского населения. За последние два десятилетия опубликовано множество работ, посвященных изучению возникновения миомы матки, но, тем не менее, до сих пор до конца не изучены все аспекты развития данной патологии.

Эпидемиологические аспекты

Лейомиома матки является одной из основных причин проведения гистерэктомии во многих странах мира. На долю миомы матки приходится ежегодно 40-60% выполненных гистерэктомий, среди которых – в 30% случаев женщины репродуктивного возраста [2, 3, 4]. На сегодняшний день миома матки рассматривается не только как медицинская проблема со всеми сложностями диагностики и лечения, но и как финансовая проблема, которая является серьезной нагрузкой для бюджета государства и семьи [5]. Более того, пациентки с миомой матки – это еще и социальная проблема, так как нарушения репродуктивной функции, связанные с миомой матки, значительно снижают качество жизни.

Факторы риска

Существует множество работ, в которых обсуждаются факторы, предрасполагающие к развитию лейомиомы матки. Но при анализе публикаций возникают определенные сложности в интерпретации результатов исследований. Например, трудно определить ценность такого показателя, как

«частота распространенности» лейомиомы матки в разных регионах мира [5]. Данный показатель, к сожалению, не может стать «отправной точкой» для сравнительного анализа, так как страны отличаются друг от друга разной степенью доступности медицинской помощи, в том числе, и гинекологической [5].

Возраст является одним из основных факторов риска развития миомы матки. Традиционно считается, что лейомиома чаще всего возникает в возрастной группе от 40 лет и старше, а также отмечается увеличение частоты встречаемости и количества миом у женщин преклонного возраста [6]. Тем не менее, необходимо отметить «омоложение» возрастной категории, т.к. в последнее время чаще всего миома матки диагностируется у женщин фертильного возраста. Также известно, что миомы не возникают до наступления полового созревания, а их частота возникновения уменьшается с наступлением менопаузы [7]. Некоторыми исследователями было отмечено, что частота встречаемости миомы матки к 35 годам составляет 60% случаев, увеличиваясь до 80% к 50 годам [8].

Расовая принадлежность – как фактор риска. Установлено, что лейомиома матки почти в 3 раза чаще встречается у афроамериканок, чем у белых женщин. Кроме того, у афроамериканок лейомиомы диагностируются в более раннем возрасте, характеризуются большим числом крупных миоматозных узлов, клинически протекают тяжелее по сравнению с другими группами людей [9]. Афроамериканские женщины в 2,4 раза чаще подвергаются гистерэктомии и в 6,8 раза чаще – консервативной миомэктомии [10]. В настоящее время отсутствует объяснение того, чем обусловлены такие различия. Считается, что расовое неравенство в частоте и биологическом поведении миомы связано с различиями в биосинтезе и/или метаболизме эстрогенов, вероятно, генетически опосредованным образом. Было установлено, что фермент, участвующий в обмене эстрогенов – катехол-О-метилтрансфераза (COMT) встречается у 47% афроамериканок, и только в 19% – у белых. Наличие данного фермента генетически детерминировано и связано с генотипом Val/Val. Именно у женщин

с таким генотипом чаще развивается лейомиома матки, и возможно этим определяется преобладание лейомиом матки у афроамериканок [11].

Также некоторыми учеными доказана генетическая предрасположенность к возникновению миомы матки [12]. Наличие у матери лейомиомы матки повышает риск развития данной опухоли у дочери в 2,5 раза по сравнению с общей популяцией. Наиболее важным в этом контексте является наследственный лейомиоматоз. Ген, участвующий в этом процессе, является фумаратгидратазой, который изменяет механизм подавления опухоли для лейомиомы матки. Этот фермент играет важную роль при возникновении бессимптомных лейомиом у белых женщин [13]. Считается, что примерно 40-50% лейомиом имеют цитогенетические аномалии, такие как трисомия 12; перестройки 12q, 6p, 10q и 13q; и делеции 7q, 3q и 1p. Наиболее распространенные транслокации в миоматозном узле (12; 14; q14-q15; q23-q24) находятся выше промотора гена высококомобильной группы HMGA2 (негистоновых белков хроматина из семейства HMGA), что приводит к сверхэкспрессии HMGA2, связанной с образованием опухоли [14]. Кроме того, точечные мутации в ключевых регуляторных генах являются иницирующим фактором в развитии миомы. Медиаторный комплекс субъединицы 12 (MED12), является наиболее часто мутирующим геном при лейомиомах матки с частотой 50-85% [15]. MED12 – это транскрипционный регулятор, который связывает регуляторные последовательности ДНК с иницирующим комплексом РНК-полимеразы II. Инактивация MED12 приводит к усилению регуляции трансформирующего фактора роста b (TGF-b), который оказывает влияние на гены, кодирующие белки, участвующие в образовании коллагена, и на избыточное образование внеклеточного матрикса, характерное для миомы. Наконец, есть данные, которые подтверждают функциональную роль микроРНК let-7, 200a, 200c, 93, 106b и 21, участвующих в клеточной пролиферации, апоптозе, обороте внеклеточного матрикса, ангиогенезе и воспалении, как регуляторов экспрессии генов, влияющих на патобиологию миомы матки [16].

В ряде исследований было зарегистрировано протективное влияние беременности на развитие миомы, причем, чем выше паритет (3 и более родов в анамнезе), тем ниже риск развития миомы (примерно в 5 раз) [17,18]. При обследовании беременных женщин почти 36% миом, диагностированных в первом триместре беременности, не идентифицируются на ультразвуковом исследовании, выполненном через 3-6 месяцев после родов [19], а оставшиеся миомы уменьшались в диаметре в среднем на 0,5 см. В процессе исследования некоторыми авторами установлено, что при давности родов 5 и более лет назад, как у афроамериканок, так и у белых женщин, повышается риск возникновения миомы матки в 2 раза по сравнению с теми, у кого роды произошли совсем недавно [9, 20]. А также было установлено, что грудное вскармливание практически не влияет на развитие миомы матки [20].

Итак, рассмотрим гормональные факторы риска возникновения миомы матки. Установлено, что большинство миом уменьшается после наступления менопаузы [21]. Недавние исследования показывают, что эстроген действует, главным образом, за счет повышения чувствительности клеток к прогестерону [22, 23]. Также было доказано, что уровень экспрессии PR-B в ткани лейомиомы напрямую связан с количеством опухолей и обратно коррелирует с интенсивностью межменструальных кровотечений и дисменореи, что позволяет предположить, что PR-B способствует росту лейомиомы при ослаблении клинических симптомов [24]. При синдроме поликистозных яичников в 65% случаев отмечается сочетание с миомой матки, что обусловлено, вероятно, гиперэстрогенным статусом. А в перименопаузальном периоде повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) может стимулировать рост миоматозных узлов [25]. До сих пор не изучена связь между приемом оральных контрацептивов и миомой матки, исследования демонстрируют противоречивые данные.

Наиболее актуальна на сегодняшний день проблема ожирения. По данным некоторых ученых более высокий индекс массы тела (ИМТ) связан с увеличением риска развития миомы [26]. Более высокая частота хирургических

вмешательств у женщин с миомой матки встречается в группе лиц, которые набрали > 20 кг по сравнению с женщинами, которые набрали < 10 кг, и отмечается низкий риск хирургических вмешательств у женщин, при снижении веса [27]. Ожирение играет роль фактора риска развития миомы матки, действуя либо через гормональные, либо через воспалительные механизмы. Ожирение может способствовать развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, что может прямо или косвенно влиять на развитие миомы, способствуя пролиферации гладкомышечных клеток миометрия и увеличивая циркулирующие уровни гормонов яичников [28].

Физическая активность, стресс, диета, курение, употребление алкоголя и кофеина, по-видимому, модулируют сигнальные пути и молекулярные механизмы, участвующие в развитии и росте миомы. Физическая активность может снизить уровень циркулирующих половых гормонов, уровень инсулина и биодоступность циркулирующего эстрогена, повышая уровень глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG). У женщин, регулярно занимающихся физическими упражнениями, риск развития миомы ниже, чем у женщин, не занимающихся физическими упражнениями [26, 29].

Стресс является потенциальным фактором риска развития миомы матки. Стрессовые переживания связаны с высоким ИМТ, ожирением, потреблением алкоголя и повышением артериального давления, т.е. всеми факторами, повышающими риск развития миомы. Кроме того, гормоны стресса могут усиливать регуляцию различных факторов роста, цитокинов и матриксных металлопротеиназ [26]. Стресс также влияет на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и гонадную оси, тем самым влияя на биодоступность эстрогенов и увеличивая риск развития миомы [30].

Диета может играть определенную роль в риске развития миомы матки. Пищевые привычки разных стран могут частично объяснить различную распространенность миомы. Например, преобладание жирных кислот животного, а не молочного происхождения в рацион питания афроамериканок может способствовать наибольшей распространенности миомы в этой

популяции. В исследовании итальянских ученых отмечается связь большого потребления красного мяса с повышенным риском развития миомы матки, а потребление рыбы наоборот снижает риск возникновения данной патологии [31]. Фрукты и овощи содержат различные питательные вещества, которые могут снижать риск развития миомы матки за счет ингибирования пролиферации, апоптоза или гормонозависимых путей [32]. Некоторые исследования подтверждают обратную связь между развитием миомы матки и большим потреблением фруктов и овощей (в частности – цитрусовые, яблоки, помидоры, брокколи, капуста, пекинская капуста) [33].

Некоторые исследования показывают, что дефицит витамина D является фактором риска развития миомы матки [34, 35]. Афроамериканки имеют более низкий уровень витамина D3 в сыворотке крови, чем белые женщины из-за генетических факторов, привычек питания и цвета кожи. Витамин D3 является мощным противоопухолевым агентом, который ингибирует пролиферацию клеток лейомиомы *in vitro* и уменьшает размер лейомиомы матки в моделях животных *in vivo*. Миома матки экспрессирует пониженный уровень рецептора витамина D (VDR) по сравнению со здоровым миометрием, таким образом, потеря функций витамина D из-за снижения уровня сывороточного витамина D3 и/или снижения экспрессии VDR может быть ключевым этапом развития миомы матки [36]. Al-Hendy и др. [37] в своих исследованиях отмечают, что витамин D3 может быть мощным антиэстрогенным агентом, снижающим экспрессию рецепторов половых стероидов, предполагая, что добавление витамина D в рацион может иметь положительный эффект в качестве нового терапевтического варианта для лечения миомы матки. Wise и др. [33] обнаружили обратную связь между витамином А и риском развития миомы, но только при потреблении продуктов животного происхождения. Фактически ученые предполагают, что другие компоненты продуктов, из которых получен витамин А (например, молочные продукты), могут объяснить снижение риска возникновения данной патологии. После всасывания витамин А превращается в более активные

соединения, такие как ретиноевая кислота, которые показали эффективность в ингибировании роста лейомиомы *in vitro* и на животных моделях.

Эпидемиологические исследования, изучающие связь между курением сигарет и риском развития миомы матки, противоречивы [38]. Например, более ранние исследования предполагали положительный эффект от курения [27], тогда как последующие исследования показали повышение риска развития миомы матки [17]. Курение, по-видимому, снижает уровень циркулирующих эстрогенов, например, ингибируя ароматазу, которая отвечает за превращение андрогенов в эстрон и смещая метаболизм E2 в сторону путей 2-гидроксилирования, тем самым уменьшая биодоступность эстрогена [39]. Несколько исследований показали связь между потреблением алкоголя и более высоким риском развития миомы [40]. Также отмечено повышение риска возникновения миомы матки при употреблении пива (с высоким содержанием фитоэстрогена), нежели других алкогольных напитков [9]. Потребление кофеина повышает уровень эстрадиола и может усиливать выработку половых стероидов, ингибируя фосфодиэстеразу [41], несмотря на эти доказательства, потребление кофеина не является фактором риска развития миомы матки среди женщин всех возрастов [31].

Таким образом, будущие контролируемые проспективные исследования факторов риска, влияющих на развитие миомы матки, позволят до конца изучить эпидемиологию и этиологию возникновения данной патологии.

Список литературы:

1. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review. *BJOG*. 2017;124:1501–1512.

2. Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В., Петракова С.А. Возможности реконструктивной хирургии матки в коррекции репродуктивной функции у пациенток с миомой матки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11. № 5. С. 89-93.

3. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение / под ред. Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 208 с.
4. Merrill RM. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. *Med Sci Monit* 2008;14(1):CR24-31.
5. Сапаргалиева А.Д., Манасова И.К., Искакова Э.Е., Ефименко И.Г. Миома матки – вопросы эпидемиологии, диагностики и особенности течения // Вестник КазНМУ. 2013. № 3 (2). С. 15-18.
6. DeWaay D, Syrop C, Nygaard I, et al. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002;100:3-7.
7. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997;90(6):967-73.
8. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100-7.
9. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2004;159(2):113-23.
10. Wechter ME, Stewart EA, Myers ER, et al. Leiomyoma-related hospitalization and surgery: prevalence and predicted growth based on population trends. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(5):492-5.
11. Pavone, D., Clemenza, S., Sorbi, F., Fambrini, M., & Petraglia, F. (2018). Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 46, 3–11.
12. Okolo SO, Gentry CC, Perrett CW, et al. Familial prevalence of uterine fibroids is associated with distinct clinical and molecular features. *Hum Reprod* 2005;20:2321.
13. Gross KL, Panhuysen CI, Kleinman MS, et al. Involvement of fumarate hydratase in nonsyndromic uterine leiomyomas: genetic linkage analysis and FISH studies. *Genes Chrom Cancer* 2004;41(3):183-90.

14. Mehine M, Kaasinen E, M€akinen N, et al. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *N Engl J Med* 2013;369:43.
15. Makinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 2011;334:252.
16. Karmon AE, Cardozo ER, Rueda BR, Styer AK. MicroRNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata: does evidence support future strategies for clinical intervention? *Hum Reprod Update* 2014;20(5):670-87.
17. Chen C, Buck G, Courey N, et al. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *Am J Epidemiol* 2001;153:20-6.
18. Sato F, Mori M, Nishi M, et al. Familial aggregation of uterine myomas in Japanese women. *J Epidemiol* 2002;12(3):249-53.
19. Laughlin SK, Herring AH, Savitz DA, et al. Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertil Steril* 2010;94(6):2421-3.
20. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, et al. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2010;94(7):2703-7.
21. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4092-6.
22. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, et al. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology* 2010;151:2433-42.
23. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2013;369:1344-55.
24. Tsigkou A, Reis FM, Lee MH, et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril* 2015;104:170-5.
25. Baird DD, Kesner JS, Dunson DB. Luteinizing hormone in premenopausal women may stimulate uterine leiomyomata development. *J Soc Gynecol Invest* 2006;13(2):130-5.
26. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59(1):2-24.

27. Templeman C, Marshall SF, Clarke CA, et al. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. *Fertil Steril* 2009;92(4):1436-46.
28. Tak YJ, Lee SY, Park SK, et al. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: a case-control study. *Med Baltim* 2016;95(46):e5325.
29. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. Association of physical activity with development of uterine leiomyoma. *Am J Epidemiol* 2007;165(2):157-63.
30. Puder JJ, Freda PU, Goland RS, et al. Stimul Eff stress gonadotropin Secret estrogen-treated women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2184-8.
31. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, et al. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999;94(3):395-8.
32. Shen Y, Wu Y, Lu Q, et al. Vegetarian diet and reduced uterine fibroids risk: a case-control study in Nanjing, China. *J Obstet Gynaecol Res Vol* 2016;42:87-94.
33. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, et al. Intake of fruit, vegetables and carotenoids in relation to risk of uterine leiomyomata. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1620-31.
34. Sabry M, Halder SK, Allah AS, et al. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int J Womens Health* 2013;5:93-100.
35. Paffoni A, Somigliana E, Vigano P, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):E1374-8.
36. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, et al. Role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril* 2015;104(3):698-706.
37. Al-Hendy A, Diamond MP, El-Sohemy A, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates expression of sex steroid receptors in human uterine fibroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E572-82.
38. Chiaffarino F, Ricci E, Cipriani S, et al. Cigarette smoking and risk of uterine myoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197:63-71.

39. Biegon A, Alia-Klein N, Fowler JS. Potential contribution of aromatase inhibition to the effects of nicotine and related compounds on the brain. *Front Pharmacol* 2012;3:185.

40. Nagata C, Nakamura K, Oba S, et al. Association of intakes of fat, dietary fibre, soya isoflavones and alcohol with uterine fibroids in Japanese women. *Br J Nutr* 2009;101(10):1427-31.

41. Leonard TK, Watson RR, Mohs ME. The effects of caffeine on various systems: a review. *J Am Diet Assoc* 1987;87:1048-53.