

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОПАТОГЕНЕЗ МИОМЫ МАТКИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Миома матки занимает ведущее место в структуре гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Миома матки оказывает неблагоприятное влияние на здоровье молодых женщин, повышает риск невынашивания и других осложнений при беременности и в родах, а также патологических состояний новорожденных. Увеличение за последние годы встречаемости данной патологии в молодом возрасте заставляет возвращаться к вопросам этиопатогенеза миомы матки, а также разрабатывать и внедрять в практическое здравоохранение современные методы диагностики, лечения и профилактики, направленные на улучшение репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: миома матки, этиопатогенез, репродуктивный возраст, беременность, гинестрил.

L. F. Mozheiko, K. V. Belonovich

MODERN VIEW OF THE ETIOPATHOGENESIS OF UTERINE MYOMA

Uterine myoma takes the leading place in the structure of gynecological diseases in women of reproductive age. Uterine fibroids has an adverse effect on the health of young women, increases the risk of miscarriage and other complications during pregnancy and childbirth, as well as distress in the infant.

Key words: uterine myoma, etiopathogenesis, reproductive age, pregnancy, Gynestril.

Миома матки – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль у женщин репродуктивного возраста. В настоящее время имеется тенденция к увеличению сочетания миомы матки с беременностью, что повышает риск осложнений в течение беременности и родов [11, 12]. Современная тенденция планировать беременность в возрасте 30 лет и старше делают проблему миомы матки при беременности особенно актуальной.

Этиология и патогенез заболевания многофакторны. В настоящее время продолжается изучение теоретических основ этиопатогенеза указанной патологии для разработки и внедрения в практическое здравоохранение современных методов диагностики, лечения и профилактики.

С учетом морфо-гистологических особенностей миома матки делится на простую и пролиферирующую. Простая миома матки представляет собой доброкачественную, неактивную, медленно растущую опухоль с преобладанием соединительно-тканых компо-

нентов, фенотипической трансформацией миоцитов, со снижением кровотока в миометрии и миоматозных узлах. Пролиферирующая миома матки является активной, множественной, быстрорастущей доброкачественной опухолью с повышенным пролиферативным потенциалом, часто сопровождается пролиферативными процессами в эндометрии и опухолевидными образованиями яичников [8,10].

В настоящее время существует несколько теорий патогенеза миомы матки. Мезенхимальная теория заключается в том, что развитие гладкомышечных клеток мезодермального происхождения происходит с 14-ой по 30-ю неделю эмбрионального развития. Эти недифференцированные клетки, ввиду длительности внутриутробного периода, могут подвергаться воздействию разных неблагоприятных факторов, которые могут вызывать в них мутации. Такие измененные клетки-предшественники начинают расти в период становления репродуктивной системы, обычно после менархе, и продолжают расти в течение

многих лет на фоне выраженной активности яичников под влиянием как эстрогенов, так и прогестерона [5, 9, 15, 18, 22].

Инфекционная теория А. Л. Тихомирова основана на морфологическом и гистохимическом исследовании «зон роста», которые образуются вокруг «воспалительных инфильтратов и эндометриоидных эксплантов» в миометрии. Формирование зон роста происходит за счет гиперплазии клеток и является итогом локальной ишемии миометрия. Кроме того, в миоматозных узлах, по сравнению с окружающим эндометрием, повышено количество микробной флоры и обнаруживаются скопления мононуклеаров [16].

Многие авторы отмечают, что миома матки – гормонально зависимая опухоль, при этом ведущее место отводится гиперэстрогении [2, 13]. В результате действия повреждающих экзо- и эндогенных факторов происходит нарушение локального кровообращения, ишемия, приводящие к развитию дистрофических изменений в вегетативной нервной системе и микроциркуляторном русле матки и развитию гиперэстрогенных состояний. В таких условиях формируется зачаток узла, образование которого связывают с активацией камбиальных элементов поврежденной сосудистой стенки, т. е. миогенные элементы денервированных участков сосудистой стенки под действием гиперэстрогении начинают пролиферировать, образуя зачаток миоматозного узла [7].

Некоторые авторы (указывают на ведущую роль прогестерона, а не эстрадиола, как инициатора ряда молекулярно-генетических нарушений, приводящих к развитию миомы матки [5]. Доказательством указанной теории являются данные о том, что активный рост миоматозных узлов происходит в секреторной фазе цикла, при этом возрастает митотическая активность клеток опухоли и увеличивается количество рецепторов прогестерона по сравнению с неизменным миометрием. Результаты клинических и биохимических исследований подтверждают правильность предположения о способности прогестерона повышать частоту соматических мутаций в клетках миометрия и, таким образом, способствовать развитию миомы матки. Об этом свидетельствуют данные, указывающие на ускорение роста миомы в лютеиновую фазу менструального цикла, а также увеличение экспрессии Ki-67 (антигена клеточной пролиферации) в нормальном миометрии в эту же фазу цикла. Это дало развитие идее использовать антипрогестинные соединения для подавления роста миомы матки. В последние годы для этих целей с успехом используется антипрогестин – гинестрил (мифепристон). Клинический эффект гинестрила связывают со снижением уровней прогестероновых рецепторов, экспрессия которых существенно повышена в центральном и периферическом отделах опухоли на протяжении всего менструального цикла. Другим возможным механизмом регрессии миомы матки под влиянием гинестрила является воздействие антипрогестина на со-

держании мРНК эпидермального фактора роста в ткани опухоли, а также его рецепторов. Немаловажную роль в механизме ингибирующего влияния гинестрила на опухоль миометрия играет его влияние на процессы ангиогенеза в самой опухоли – снижение повышенного уровня основного индуктора ангиогенеза (СЭФР-А) при достоверном повышении Ang-2 – ингибитора ангиогенеза, что обеспечивает усиление антиангиогенного действия гинестрила. Наиболее часто гинестрил в качестве адъювантного воздействия на миому матки используется в дозе 25–50 мг/сутки в течение 3–4 менструальных циклов. Восстановление менструального цикла происходит уже в течение первого месяца после отмены препарата, что свидетельствует об отсутствии длительного угнетающего воздействия гинестрила на специфические функции репродуктивной системы женщины.

По мнению Тихомирова А. Л. прогестерон активно участвует в периферическом росте миомы с помощью эстрогенов, так как они, в свою очередь, способны повышать экспрессию рецепторов прогестерона как в миометрии, так и в лейомиоме. Отмечено также, что прогестерон угнетает экспрессию рецепторов эстрогенов в миометрии. Таким образом, прогестерон способен оказывать двойное действие на лейомиому: во-первых, блокируя действие эстрогенов, угнетать экспрессию их рецепторов; во-вторых – осуществляя свое воздействие непосредственно через свои рецепторы.

Среди других гормонов, вовлеченных в патогенез миомы матки, можно выделить пролактин и гормон роста. Пролактин обладает митотической активностью в отношении клеток лейомиомы и миометрия, кроме того, он синтезируется в миометрии и лейомиоме.

Не вызывает сомнений, что теория патогенеза миомы матки неразрывно связана с ангиогенезом. В последние годы доказано, что рост миомы матки сопровождается процессом неоваскуляризации [2, 7]. Опухоль способна продуцировать стимулирующие неангиогенез факторы, которые обуславливают вращание сосудов в опухолевый очаг. При этом продукция факторов роста контролируется прогестероном. Наиболее изученными активаторами ангиогенеза в органах репродуктивной системы женщины являются сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста, основной фактор роста фибробластов, адреномедуллин. Все эти факторы роста обладают митогенным эффектом на эндотелиоциты и гладкомышечные клетки, способствуя росту опухоли двояко: увеличивая пролиферативную способность гладкомышечных клеток и стимулируя ангиогенез. Основными факторами роста, обнаруженными как в нормальном миометрии, так и в миоматозном узле являются: инсулиноподобный фактор роста 1 и 2 (ИПФР-1,2), простой фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста. Все выше перечисленные факторы роста, а также цитокины (интерлейкины 1, 6 и др.), интер-

ферон и другие биологически активные молекулы являются компонентами сложной системы регуляции функционирования нормальной ткани миометрия, опосредуя эффекты стероидных гормонов. Таким образом, дисрегуляция факторов роста является одним из ведущих молекулярных механизмов возникновения и роста миомы матки [7, 13, 23].

Другим потенциальным механизмом образования миомы матки является торможение механизмов апоптоза. Ключевая роль в регуляции апоптоза отводится белку Bcl-2, как ингибитору этого процесса. Иммуногистохимические исследования выявили более высокое содержание белка Bcl-2 в лейомиоме, по сравнению с окружающим миометрием. В то же время в исследовании *in vitro* обработка культуры клеток лейомиомы прогестероном вызывала стремительное увеличение экспрессии Bcl-2 [13].

Благодаря исследованиям, выполненным в последние годы, можно считать бесспорным факт тесной взаимосвязи эндокринной и иммунной систем организма. Некоторые исследователи утверждают, что эстрогены нарушают иммунный баланс у больных миомой матки, что свидетельствует об угнетении клеточного иммунитета и ослабления контроля за процессом пролиферации клеток. При пролиферирующей миоме (истинном росте опухоли) выявлено угнетение всех звеньев иммунной защиты: снижение общего количества лейкоцитов, активности ЕК-клеток, количества фагоцитов, сдвиг иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) в сторону относительного увеличения количества Т-супрессоров, за счет снижения содержания Т-хелперов.

В своих исследованиях Василевская Л. Н. выделяет три патогенетических варианта развития миомы матки: с вовлечением в патологический процесс гипоталамо-гипофизарной системы, с выраженными нарушениями функции яичников и преимущественными изменениями функции матки [4]. При этом отмечается гиперсекреция ФСГ на 5–7-й день менструального цикла и ЛГ на 14-й день с одновременным снижением экскреции ЛТГ на 21–22-й день цикла, эстрогенов и прегнандиола – на протяжении всего менструального цикла. Участие в патологическом процессе гипоталамо-гипофизарной системы подтверждается частым сочетанием миомы матки с дисгормональными заболеваниями молочных желез и нарушением функции щитовидной железы. Определенную роль играют изменения функции печени, железодефицитная анемия и другие факторы.

Согласно психосоматической концепции миомы матки, дисгормонемия является следствием синдрома психоэмоционального напряжения, в результате которого развиваются нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [1, 6].

Кроме того, проведены многочисленные эпидемиологические исследования по выявлению факторов риска, способствующих развитию доброкачественной опухоли матки [3, 14, 21]. Исключительное

значение придается генетическим факторам (предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования). 50–60 % миом матки являются кариотипически нормальными, но часто встречаются aberrации, затрагивающие хромосомы 6, 7, 12, 14. Перестройки в этих хромосомах влияют на две группы генов белка – HMG1Y и HMG1C. Они кодируют белки, которые отвечают за транскрипцию и могут играть значительную роль в аномальном росте миомы.

Установлено, что отсутствие беременности и раннее наступление менархе в несколько раз повышают риск развития миомы [7], и наоборот, чем больше детей в семье, тем меньше риск возникновения этого заболевания. Не выявлено корреляции между применением оральных контрацептивов и развитием миомы матки [15], отсутствуют доказательства увеличения роста и количества миоматозных узлов на фоне приема заместительной гормональной терапии [20]. Некоторые исследователи отмечают уменьшение риска миомы матки на 30–50% среди курильщиц [3, 17], поскольку курение напоминает состояние, характерное для относительного дефицита эстрогена, т. е. с характерными признаками остеопороза, ранней менопаузой и более низкими показателями рака эндометрия. В то же время избыточный вес, особенно в сочетании с низкой физической активностью на фоне хронического стресса, повышает риск миомы матки в 2–3 раза, причем прибавка веса после 18 лет влияет более значительно, чем ожирение в детском и подростковом возрасте. Это объясняется повышенной периферической конверсией в жировых клетках андрогенов в эстрогены под воздействием ароматазы и более высокой биодоступностью факторов роста, типа ИПФР-1 [15, 23]. Возможную корреляцию между атерогенными факторами и риском миомы матки изучали Faerstein et al. [19], которые установили повышение риска возникновения доброкачественной опухоли матки в 2,1 раза у пациенток до 35-летнего возраста с артериальной гипертензией, находившихся на гипотензивной терапии при длительности заболевания 5 лет и более. Кроме того, наблюдается тенденция к увеличению частоты миомы матки у женщин, поздно начавших половую жизнь (24–27 лет) или с редкими половыми контактами.

Таким образом, анализ данных литературы отечественных и зарубежных авторов свидетельствует, что миома матки является полиэтиологичным заболеванием и может реализовываться через разные патогенетические механизмы. Дальнейшие научные исследования в этом направлении будут способствовать более глубокому пониманию этиопатогенетических основ возникновения миомы матки у молодых пациенток, своевременному и патогенетически обоснованному проведению лечебно-профилактических мероприятий при этой патологии, что, несомненно, окажет позитивное влияние на сохранение и укрепление репродуктивного здоровья женского населения РБ.

Обзоры и лекции

Литература

1. Брехман, Г. И. Синдром психоэмоционального напряжения и миомы матки // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 2. – С. 13–17.
2. Буянова, С. Н., Мгелиашвили М. В., Петракова С. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 45–50.
3. Вихляева, Е. М. Руководство по диагностике и лечению больных лейомиомой матки. – М.: МЕДпресс-информ. – 2004. – 400 с.
4. Вихляева, Е. М., Василевская Л. Н. Миома матки. – М., 1981. – С. 156.
5. Гинекология: учебник / под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.: ил.
6. Ильин, В. И. Клинические особенности психических нарушений у гинекологических больных с гормональной дисфункцией и гормонально-зависимой патологией // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1983. – Т. 83. – Вып. 11. – С. 1691–1695.
7. Лапотко, М. Л. Органосохраняющее лечение миомы матки // Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. мед. наук. – 2010. – 16 с.
8. Литвинова, Н. А., Нуруллин, Р. Ф., Титченко, И. П., Дроброхотова, Ю. Э. Современный органосохраняющий метод лечения больных с миомой матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 4. – С. 31–34.
9. Меглей, С. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки // Новые медицинские технологии. – 2005. – № 2. – С. 88–96.
10. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / под ред. И. С. Сидоровой. – М., 2003. – 256 с.
11. Можейко, Л. Ф., Лапотко М. Л., Карбанович В. О. Исходы беременности и родов у женщин с миомой матки // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5. – С. 389–391.
12. Можейко, Л. Ф. Современные аспекты этиопатогенеза и классификации миомы матки // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 1. – С. 56–61.
13. Савицкий, Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. – Ст-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2003. – С. 236.
14. Савицкий, Г. А. Роль локальной гиперэстрадиолии в патогенезе возникновения и роста миомы матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – № 4. – С. 79–93.
15. Самойлова, Т. Е. Неоперативные методы лечения миомы матки // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 53–60.
16. Самойлова, Т. Е. Миома матки. Обоснование неоперативного лечения // Проблемы репродукции. – 2003. – Т. 9, N 4. – С. 32–36.
17. Baird, D. D., Dunson D. B. Why is parity protective for uterine fibroids? // Epidemiology. – 2003. – Vol. 14. – P. 247–250.
18. Dixon, D., Flake, G. P., Moore, A. B. et al. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. Virchows Arch. – 2002. – Vol. 441, № 1. – P. 53–62.
19. Faerstein, E, Szklo M, Rosenshein N. B. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation // American Journal of Epidemiology. – 2001; 153:11–19.
20. Luoto, R., Kaprio J., Rutanen E. M., Taipale P., Perola M., Koskenvuo M. Heritability and risk factors of uterine fibroids – the Finnish Twin Cohort study. – Maturitas, 2000; 37: 15–26.
21. Manyonda, I., Sinthamoney E., Belli A.-M. Controversies and challenges in the modern management of uterine fibroids // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2004. – Vol. 111. – P. 95–102.
22. Rein, M. S. Advances in uterine leiomyoma research the progesterone hypothesis // Environ Health Perspect. – 2000. – Vol. 108 (Suppl 5). – P. 791–793.
23. Wu, X. Molecular mechanisms involved in the growth of human uterine leiomyoma. KarolinskaInstitutet, Stockholm, Sweden. – 2002. – P. 1–32.

Поступила 25.03.2014 г.