

УДК 618.514-006.36-091/092

© Н. С. Олейник, 2011.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОРФО- И ПАТОГЕНЕЗЕ МИОМЫ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н. С. Олейник

Кафедра акушерства, гинекологии и педиатрии (зав. кафедрой – проф. Г. И. Хрипунова),
Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов.

MODERN CONCEPTIONS OF MORPHO- AND PATHOGENESIS OF HYSTEROMYOMA (LITERATURE REVIEW)

N. S. Oleynik

SUMMARY

The problem of uterine fibroids in women of all ages remains in the spotlight of native and foreign researchers. Uterine myoma (syn.: leiomyoma, fibroid, etc.) can be represented as benign, well-bounded incapsulated tumor, originates with smooth muscle cells of the cervix or uterine corpus. Myoma incidence rate increases with the age. Its peak usually appears at the premenopausal period, reaching maximum at 45-50 years. Individual cases of uterine fibroids in 20-year-olds can also happen. Uterine myoma is detected in 5-7% of cases of uterine bleeding in adolescents. Study of pathogenetic mechanisms of development of uterine fibroids can significantly reduce the number of surgical interventions by increasing the amount of conservative treatment. Despite the numerous studies about initiation and the growth of myoma nodules, the pathogenesis of diseases is still not complete. Investigations of the majority of authors suggest changes in hormonal and immune status, the role of genetic factors, prolactin and somatotropin to be responsible in the pathogenesis of uterine fibroids. In modern conceptions of pathogenesis mechanisms of apoptosis and proliferation imbalance are under serious attention. In the formation of uterine fibroids violation of apoptosis plays an important role. Incompleteness of apoptosis explains the different sizes and different degrees of maturity of nodes within the same uterus, the possibility of nodes regression, benign tumors, non-invasive and slow growth, as well as the probability of recurrence. The study of molecular mechanisms of pathogenesis, including regulation of apoptosis and cell proliferation opens new skylines for conservative treatment of these so wide spread diseases, as well as for their prevention and rehabilitation of the patients.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МОРФО- ТА ПАТОГЕНЕЗ МІОМИ МАТКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Н. С. Олейник

РЕЗЮМЕ

Проблема міоми матки у жінок різного віку продовжує залишатися у центрі уваги вітчизняних та зарубіжних дослідників. Міома матки (син.: лейомиома, фіброїд та ін.) представляє собою доброякісну, добре обмежену інкапсульовану пухлину, джерелом якої є гладком'язові клітини шийки або тіла матки. Захворюваність міомою матки підвищується з віком. Її пік доводиться на період пременопаузи, досягаючи максимального значення у 45-50 років. Так само відомі окремі випадки виникнення міоми матки у 20-річних. У 5-7% випадків міома матки виявляється при маткових кровотечах у підлітків. Незважаючи на численні дослідження, присвячені проблемі ініціації та зростання міоматозних вузлів, патогенез захворювання до кінця не відомий. Дослідження більшості авторів вказують на зміни гормонального та імунного статусів, роль генетичних факторів, вплив пролактину і соматотропіну на патогенез міоми матки. У сучасних поглядах на патогенез велика увага приділяється механізмам порушення рівноваги апоптозу та проліферації. У розвитку міоми матки важливу роль відіграє порушення апоптозу. Незавершеність апоптозу пояснює різні розміри і різний ступінь зрілості вузлів у межах однієї матки, можливість регресу вузлів, доброякісний характер пухлини, неінвазивне і повільне зростання, а, також, ймовірність рецидивів. Вивчення молекулярних механізмів патогенезу, у тому числі регуляції апоптозу і клітинної проліферації, відкриває нові перспективи для консервативного лікування цих найбільш розповсюджених захворювань, а також їх профілактики та реабілітації хворих.

Ключевые слова: лейомиома матки, морфогенез, патогенез.

Миома матки (синоним: лейомиома, фиброид) представляет собой доброкачественную, хорошо ограниченную инкапсулированную опухоль, источником которой являются гладкомышечные клетки шейки или тела матки [14].

В морфогенезе миомы матки выделяют три стадии, соответственно особенностям ее структурных компонентов и характеристикам тканевого обмена:

I стадия – образование активной зоны роста (зачатка) в миометрии с ускорением метаболических процессов. Затем, при достижении определенных размеров (2,5-3,5см), начинается стадия активной пролиферации стволовых клеток (формирование зачатка миомы);

II стадия – интенсивный рост опухоли без признаков дифференцировки клеточных элементов (мик-

роскопически определяемый узел). Идет созревание и формирование мышечных пучков (преобладание процессов гипертрофии миоцитов);

III стадия – экспансивный рост опухоли, с ее дифференцировкой и созреванием клеточных элементов (макроскопически определяемый узел). Это этап «старения» опухоли, когда на первый план выходят различного рода склеротическо-дистрофические изменения в узлах (склероз, гиалиноз, некроз) [3].

Формирование зон роста миоматозных узлов неразрывно связано с процессами ангиогенеза. Сосуды макро- и микроциркуляторного русла опухоли имеют выраженные морфологические особенности. Они лишены мышечной и адвентициальной оболочек, за счет чего часто выглядят как сосуды «синусоидного» типа, артериолы которых часто отходят от терминальных артерий, не образуя артерио-артериолярной зоны. Практически все артериолярное звено миоматозных образований имеет сосуды, мышечная оболочка которых способна на перманентную гиперплазию, т.е. клеточные элементы этих сосудов могут пролиферировать и в последующем дифференцироваться в гладкомышечные клетки [11]. Именно наличие таких сосудов свидетельствует об активных процессах ангиогенеза и образовании активных зон роста в миометрии. Изучая результаты многочисленных исследований, можно отметить, что узлы миомы матки начинают формироваться из «зоны роста» – «тонкостенный» сосуд, в котором хорошо различима только эндотелиальная выстилка, а мышечный, адвентициальный и периадвентициальный слой превращаются в клеточные скопления, содержащие миобласты. По мере увеличения клеточной массы узелка на его периферии появляются новообразованные гладкомышечные клетки, начинаются процессы образования пучков из гладкомышечных волокон и синтез коллагена, что сопровождается образованием сосудистой сети этого пучка, в результате чего появляется узелок миомы.

Патогенез миомы матки остается спорным и вызывает много вопросов. В настоящее время не достигнуто полного понимания механизмов регуляции роста миомы матки, но из наиболее значимых факторов можно выделить стероидные гормоны, ряд факторов роста и стероидзависимые протоонкогены, нарушение процессов апоптоза и пролиферации.

Многочисленные исследования указывают на изменения иммунного статуса женщин с миомой матки. Они касаются дифференцировки иммунокомпетентных клеток, синтеза интерлейкинов, интерферонов, активности системы комплемента и др. Достоверную отрицательную корреляционную связь между уровнем эстрадиола в сыворотке крови и активностью Т-киллеров отмечает по своим исследованиям Н.У. Huang et al. (1990).

В развитии миомы матки особое значение придается генетическим факторам. В 1994 г. были опубликованы

данные о цитогенетическом исследовании более 500 миоматозных узлов, и только у 40% из них были обнаружены хромосомные изменения [15]. Г.А. Паллади с соавт. (1976) и Е.М. Вихляева с соавт. (1981) предполагают аутосомно-рецессивный тип наследования миомы матки. Некоторыми авторами получены результаты дерматоглифического метода исследования, который позволил выявить три типа кожных узоров, характерных для больных «первичной» миомой матки, обозначенных как «женский», «мужской» и «суперженский». У 75% обследованных с «мужским» или «суперженским» типом кожного узора имела место наследственная отягощенность, тогда как при «женском» типе она отсутствовала у 50% больных.

Много сторонников приобрела прогестероновая теория. За последние годы получены данные, что прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки и является «физиологическим» регулятором данного процесса [20]. Стероидные гормоны активизируют синтез собственных белков клетки, что может проявляться в виде клеточной пролиферации, секреции специфических веществ, в том числе и рецепторов. Содержание рецепторов эстрогенов, прогестерона и андрогенов больше, чем в миометрии здоровой матки, приближается к таковому в эндометрии [10]. В миометрии в равных количествах экспрессируются А- и В-типы рецепторов прогестерона. Прогестерон связывается преимущественно с В-типом рецептора. А-тип, в свою очередь, подавляет экспрессию В-типа. Уровень обоих типов рецепторов значительно выше в миоматозных узлах, чем в миометрии. В 40% случаев на поверхности миоматозных узлов избыточно экспрессируется В-тип рецептора [15]. Данными современных исследований подтверждается мнение о ведущей роли эстрогенов в патогенезе миомы. Эстрогены рассматриваются как главные стимуляторы роста лейомиомы. Большинство авторов считает, что значение имеет не только количество выделяемых эстрогенов и нарушение их метаболизма, а также нарушение качественного соотношения между фракциями эстрогенов. Проведенные Г.А. Паллади и соавт. (1986) исследования показали, что экскреция эстрогенов в суточной моче у больных миомой матки зависит от величины опухоли и характера менструального цикла. Так, преобладание эстриола приводит к более выраженным изменениям миометрия. При повышенном же содержании эстрадиола повреждается эндометрий [3, 12, 17]. Интересно также отметить, что в миометрии и эндометрии, окружающих лейомиоматозный узел, существует локальное образование эстрогенов за счет превращения эстрон-сульфата эстрон-сульфатазой в эстрон, а также за счет конверсии андростендиона в эстрадиол ароматазой. Предположительно автономность роста миоматозного узла и обеспечивается за счет локального синтеза эстрогенов в мио-

матозном узле, что может поддерживать его рост независимо от яичниковых гормонов. Андростендион, поступая в клетки миомы, конвертируется ароматазой в эстрадиол, который должен быть переведен в менее активную форму – эстрон и далее в еще менее активную форму – эстрон-сульфат. Но из-за дефекта фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа (тип II) этого не происходит, и в клетке накапливается активный эстроген – эстрадиол. Эстрадиол, в свою очередь, являясь мощным индуктором циклооксигеназы-2, стимулирует накопление простагландина E₂, который далее стимулирует активность ароматазы. Получается порочный круг, который и обеспечивает автономный рост миоматозного узла [2, 19, 24]. Эстрогены и прогестерон воздействуют на процессы возникновения и роста фибромиомы матки не прямо, а опосредованно, через стимуляцию локальной продукции полипептидных факторов роста [7, 13, 19, 22, 23].

По данным современных исследований, имеется предположение, что рост миомы матки, как и любой другой опухоли, может быть обусловлен нарушениями соотношения между уровнями клеточной пролиферации и гибели. В настоящее время идет изучение возможной роли стероидных гормонов в регуляции пролиферативной активности и апоптоза при миоме матки. Апоптоз необходим для поддержания клеточного состава тканей, органов и частичного уничтожения клеток, прошедших клеточный цикл. Апоптоз является физиологическим процессом, при котором ядро клетки, получив соответствующий сигнал, запускает «суицидальную» программу. Клетка сморщивается, ядро распадается с сохранением цитоплазматической мембраны и подвергается фагоцитозу. Таким путем ликвидируются только атипичные, постаревшие, поврежденные или зараженные вирусом клетки. В отличие от некроза, при этом процесс самоликвидации клеток происходит быстро и без развития реакции воспаления. Основным геном, регулирующим апоптоз, считается ген-супрессор p53. При мутации этого гена функция его как индуктора апоптоза теряется, апоптоз тормозится, что способствует длительной жизни клеток и канцерогенезу. Мутантный ген становится онкогеном. Ген p53 получил образное наименование «страж генома», так как координирует основные процессы поддержания стабильности генома в организме [4-6, 16]. Мутации гена p53 обнаруживаются в 50-60% новообразований, а это более чем в 50 различных типов опухолей человека [9]. При этом в трансформированных клетках возникает устойчивость к индукции апоптоза [1, 10]. Патогенетические механизмы гиперплазии эндометрия и миоматозных разрастаний можно схематично и упрощенно представить следующим образом: эстрогены – триггер сигнала клеточного деления, который передается и усиливается внутриклеточными передатчиками и цитокинами; затем

включаются специфические гены – онкогены, стимулирующие деление клеток, и гены-супрессоры, тормозящие этот процесс. Поломка этих механизмов на каждом этапе клеточного деления может привести к избыточной пролиферации клеток-мутантов, неспособных распознать сигналы клеточного деления и апоптоза. Проблема же пролиферации и апоптоза у больных с сочетанной патологией матки относится к числу дискуссионных разделов гинекологии [8, 18, 21]. Считается, что влияние стероидных гормонов на миому осуществляется в большей степени за счет воздействия на клеточную пролиферацию, чем на уровень апоптоза, а уровень клеточной пролиферации в большей степени возрастает под влиянием прогестерона, чем эстрогенов. Известно, что Bcl-2 ингибирует p53-зависимый и независимые апоптозные метаболические пути. Bcl-2 является одним из основных компонентов системы защиты клетки против факторов, вызывающих апоптоз. Зарубежные авторы считают, что экспрессия Bcl-2 не всегда блокирует апоптоз [20]. Нарушения механизмов нормального клеточного роста и деления лежат в основе патогенеза большого числа гиперпластических процессов. Проллиферирующая миома развивается не только из-за недостаточности апоптоза, но и вследствие выраженной пролиферативной активности опухолевых миоцитов – это так называемый истинный рост опухоли.

В заключение следует отметить, что изучение молекулярных механизмов патогенеза, в том числе регуляции апоптоза и клеточной пролиферации, открывает новые перспективы для консервативного лечения миомы матки, а также ее профилактики и реабилитации больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абраменко И. В. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии / И. В. Абраменко, А. А. Фильченков // Вопросы онкологии. – 2003. – № 49. – С. 21–30.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Бохман Я. В. – Л.: Медицина, 1989. – 302 с.
3. Вихляева Е. М. Патогенез, клиника и лечение миомы матки / Е. М. Вихляева, Г. А. Паллади. – Кишинев: Штиница, 1982. – 300 с.
4. Заридзе Д. Г. Канцерогенез / Заридзе Д. Г. – М.: Медицина, 2004. – 574 с.
5. Комарова Е. А. Супрессия p53: новый подход к преодолению побочных эффектов противоопухолевой терапии / Е. А. Комарова, А. В. Гудков // Биохимия. – 2000. – Т. 65, Вып. 1. – С. 48–56.
6. Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза / Б. П. Копнин // Биохимия. – 2000. – Т. 65, Вып. 1. – С. 5–33.
7. Кулагина Н. В. Миома матки: алгоритм комплексного консервативного лечения в амбулаторных

- условиях / Кулагина Н. В. // Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. – СПб., 2005. – № 1. – С. 83–86.
8. Новиков В. С. Программированная клеточная гибель / Новиков В. С. – СПб.: Наука, 1996. – 256 с.
9. Петровичев Н. Н. Основные направления в патологоанатомической диагностике опухолей человека / Н. Н. Петровичев // Вестник РАМН. – 2001. – № 9. – С. 33–38.
10. Руководство по эндокринной гинекологии / [Е. М. Вихляева, Б. И. Железнов, В. Н. Запорожан и др.]. – М.: Мед. информ. агентство, 1997. – 768 с.
11. Савицкий Г. А. Миома матки / Савицкий Г. А. – СПб: Путь, 1994. – 216 с.
12. Савицкий Г. А. Роль локальной гипергормонемии в патогенезе темпа прироста массы опухолевых узлов при миоме матки / Г. А. Савицкий, Р. Д. Иванова // Акушерство и гинекология. – 1983. – № 4. – С. 13–16.
13. Сидорова И. О. Простая и пролиферирующая миома матки: морфологические особенности / И. О. Сидорова, С. Зайрагьянц // Врач. – 2004. – № 4. – С. 30–31.
14. Татарчук Т. Ф. Современные аспекты морфологии и патогенеза фибромиомы матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Д. М. Могилевский // Доктор. – 2001. – Т. 1, № 5. – С. 9.
15. Тихомиров А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – 174 с.
16. Чумаков П. М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью / П. М. Чумаков // Биохимия. – 2000. – Т. 65, Вып. 1. – С. 34–47.
17. Шияев А. Ю. Лейомиома матки (в помощь начинающему врачу) / А. Ю. Шияев // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 65–70.
18. Apoptosis in human endometrial and endometriotic tissues / N. Suganuma, M. Harada, M. Furuhashi [et al.] // *Horm. Res.* – 1997. – Vol. 48, (suppl.). – P. 42–47.
19. De Leo V. Uterine fibromas and the hormonal pattern: the therapeutic considerations / V. De Leo, G. Morgante // *Minerva Ginecol.* – 1996. – Vol. 48, № 12. – P. 533–538.
20. Expression of bcl-2 and apoptotic DNA fragmentation in human endometrial adenocarcinoma cells / Y. Kuwashima, Y. Kobayashi Y., A. Kawarai [et al.] // *Anticancer Res.* – 1996. – Vol. 16. – P. 3221–3224.
21. Kerr J. F. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J. F. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie // *Br. J. Cancer.* – 1972. – Vol. 26. – P. 239–257.
22. Leiomyoma-related bleeding: a classis hypothesis for the molecular era / E. A. Stewart, R. A. Nowak // *Hum. Reprod. Update.* – 1996. – Vol. 2, № 4. – P. 295–306.
23. Sharara F. I. Growth hormone receptor messenger ribonucleic acid expression in leiomyoma and surrounding myometrium / F. I. Sharara, L. K. Nieman // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 173, № 3, Pt. 1. – P. 814–819.
24. Titlman A. J. Smooth muscle neoplasms of the uterus / A. J. Titlman // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 9, № 1. – P. 48–51.