

УДК 618-006.363.03-(091)-01-02-(042.4)

ЧАЙКА К.В., ДЕМИНА Т.Н., ФИРСОВА Н.А.

Донецкий региональный центр охраны материнства и детства

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## ИСТОРИЯ ВОПРОСА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТО- И МОРФОГЕНЕЗЕ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ (лекция для врачей-курсантов акушеров-гинекологов)

**РЕЗЮМЕ.** В лекции на основании многочисленных литературных источников, а также материалов собственных исследований подробно рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза лейомиомы.

Являясь едва ли не одним из самых распространенных заболеваний женщин, миома матки имеет многогранную природу, в основе которой лежит суммарный эффект многих факторов. Миома матки – это моноклональный гормончувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия. Поэтому в данной лекции большое внимание уделено рассмотрению основных механизмов роста опухоли. Рассмотрена роль пролиферативной активности клеток, гиперэстрогении, прогестерона, ангиогенеза и процессов апоптоза, а также наследственных факторов. Дан детальный анализ гистологического строения опухоли.

Клинические и лабораторные данные, полученные авторами, позволили дополнить концепцию патогенеза развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста. Итак, ведущим фактором в патогенезе лейомиомы матки является результат взаимодействия прогестерона и рецепторов к нему, как в миометрии, так и в миоматозных узлах, приводящий к активной пролиферации миоцитов, увеличению их выживаемости и активному неоангиогенезу в растущей опухолевой ткани.

**Ключевые слова:** миома матки, этиология, патогенез, пролиферативная активность клеток, ангиогенез, апоптоз.

### Эпидемиология

Лейомиома матки является одним из самых распространенных заболеваний у женщин. Статистика свидетельствует, что частота встречаемости миомы матки составляет 12-25 % от всех гинекологических заболеваний и достигает максимальных значений в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте [1, 2]. В последние годы настораживает рост данной патологии среди женщин репродуктивного возраста. Миома матки чаще всего выявляется в возрасте 32-33 года, а у женщин моложе 20-30 лет миома матки встречается 0,9-1,5 % случаев [3-6]. Существует мнение, что эпидемиология миомы матки, основанная только на данных клинических исследований, недостоверна. Дополнительные методы показывают, что истинная частота встречаемости этой патологии как у нас в стране, так и за рубежом достигает 77 % [7-9].

### Этиология

Причины возникновения миомы матки до сих пор являются предметом дискуссии. По мнению многих авторов они имеют многогранную природу, в основе которой лежит суммар-

ный эффект генных и средовых факторов [10, 11]. Несмотря на результаты многочисленных исследований, до сих пор не существует общепризнанного мнения в отношении патогенеза миомы матки. Согласно современным представлениям, миома матки является доброкачественной опухолью моноклонального происхождения [12]. Опухоль растет как генетически аномальный клон клеток, происходящих из одной первичной клетки, которая в результате произошедшей в ней мутации приобрела способность нерегулируемого роста [13, 14]. Цитогенетические исследования со всей очевидностью показали, что все клетки лейомиомы являются потомками одной материнской миогенной клетки [15]. Факторы, запускающие этот механизм, точно не установлены, т.е. неизвестно, в результате каких иницирующих или стимулирующих влияний из нормального миоцита образуется материнская клетка.

Полагают, что первично трансформированная мутантная клетка передает свои свойства только своим потомкам, поэтому множественные миомы в одной матке клонально не связаны, что объясняет и различный темп роста миоматозных узлов [15, 16]. В результате ре-

продукции матричной клеткой себе подобных, вокруг мелких сосудов миометрия, чаще артериол, формируется «зона роста», представляющая собой пролиферат незрелых гладкомышечных клеток. Когда пролиферат достигает объема 2,5-3,5 мм в диаметре сферы, его более зрелые периферические клетки начинают продуцировать коллаген, формируя первичные пучки гладкомышечных клеток с их последующей гипертрофией. Новые дочерние «зоны роста» обнаруживаются по периферии узлов лейомиомы размером всего 1,0-1,5 см [16]. По мере формирования новообразованных гладкомышечных пучков, от места «вхождения» и «выхода» из узелка бывшего материнского сосуда начинается разрастание капилляров, причем «материнский» сосуд, давший начало зачатку миомы и вновь образованные между собой активно анастомозируют. Таким образом, образование пучка гладкомышечных волокон сопровождается процессом неоваскуляризации. Из классического морфогенеза лейомиомы известно, что основным механизмом истинного роста опухоли является повышение **пролиферативной активности клеток**. Результаты иммуногистохимических исследований показали, что пролиферативная активность клеток лейомиомы на протяжении всего менструального цикла значительно превышает таковую в нормальных миоцитах [17].

Проблема патогенеза гормонозависимых опухолей и гиперпластических процессов, развивающихся в тканях органов женской половой сферы, продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современной гинекологии. Не установлено, являются ли гормональные нарушения основополагающими в образовании миомы матки, хотя сущность гормонозависимых процессов образования опухолей матки была раскрыта еще в 60-х годах в фундаментальных исследованиях В.М. Бреслера и Г.А. Савицкого, который и дал определение гормоночувствительности профильной гормонозависимой ткани – это закрепленное в фенотипе свойство адекватно реагировать на специфическую гормональную стимуляцию, что позволяет ей формировать тот или иной тип ответа. Согласно этому определению, в матке функционирует, как минимум, четыре тканевые системы, которые различно чувствительны к половым стероидам:

- эндометрий (гормонозависимость абсолютная);
- силовой миометрий (адаптивная гипертрофия);

- кровеносная система (обладает выраженным пролиферативным потенциалом);
- элементы муральной нервной системы, в которых при определенных условиях может наступать «физиологическая» (беременность) или патологическая (лейомиома) денервация.

Роль половых гормонов в патогенезе миомы матки подтверждается рядом хорошо известных фактов [18]:

- миома матки редко наблюдается в допубертатном возрасте;
- размеры миомы могут значительно увеличиваться во время беременности;
- во время менопаузы миома матки нередко регрессирует в своем развитии;
- лечение миомы аналогами рилизинг-гормонов сопровождается уменьшением размеров опухоли.

Результаты опытов по образованию экспериментальных опухолей матки у животных позволили ряду ученых еще в начале 20 века высказать предположение о роли **гиперэстрогении** в возникновении и развитии этого заболевания. Некоторые исследователи считают, что эстрогены оказывают определенное влияние на возникновение и рост миомы матки, однако, нет оснований рассматривать опухоль матки только как следствие гиперэстрогении. Так, у значительной части больных миомой матки содержание эстрогенов находится или в пределах нормы или даже ниже ее [19]. В последние десятилетия благодаря большим успехам в области эндокринологии и широкому внедрению в практику радиоиммунологических методов определения гормонов и их рецепторов, в достаточной мере изучен вопрос о характере и роли нарушений продукции гормонов и их рецепции в матке в генезе миомы. Показано, что у пациенток с миомой матки, имеющих регулярный менструальный цикл, уровни белковых (ЛГ, ФСГ, пролактин) и стероидных (Е2, П, Т, кортизол) гормонов в различные фазы менструального цикла не отличаются от нормативных показателей. Однако у больных миомой матки наблюдается изменение соотношения уровней эстрадиола и прогестерона в крови в сторону относительной гиперэстрогении [20]. На основании полученных данных закономерен вывод о необходимости противорецидивной гормональной коррекции больных с миомой матки.

Роль **прогестерона** в патогенезе миомы матки. Известны многочисленные примеры ускорения роста миомы, возрастания ее кле-

точности и митотической активности на фоне лечения препаратами прогестерона. В присутствии прогестерона эстрогены способны усиливать свое воздействие на митотическую активность миомы и миометрия. В дальнейшем появилось больше фактов, предполагающих центральную роль прогестерона в росте лейомиомы матки. Ряд клинических и биохимических данных подтверждают правильность предположения о способности прогестерона повышать частоту соматических мутаций в клетках миометрия и, таким образом, способствовать развитию миомы матки. Это доказывают данные об ускорении роста миомы в лютеиновую фазу менструального цикла, а также увеличение экспрессии Ki-67 (антигена клеточной пролиферации) в нормальном миометрии в ту же фазу. Прогестерон, в отличие от эстрогенов, играет важную роль в экспрессии Bcl-2 (онкопротеин, ингибитор апоптоза) в ткани миомы, значительно превышая экспрессию этого онкопротеина в интактном миометрии, где он практически не обнаруживается. Было выявлено, что более 90% клеток миомы матки содержат рецепторы прогестерона [21]. Это указывает на то, что прогестерон активно участвует в периферическом росте миомы, но, вероятно, 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.

Еще одним доказательством роли прогестерона в патогенезе миомы матки является уменьшение размера лейомиомы на фоне применения препарата, обладающего антипрогестагеновым эффектом – Ru-486 [22]. Проведенные иммуногистохимические исследования выявили при этом значительное уменьшение количества рецепторов прогестерона в лейомиоме, в то время как уровень рецепторов эстрогенов не изменялся, что позволяет предположить возможность регрессии миоматозного узла посредством прямого антипрогестеронового действия [23-26].

На сегодняшний день логическая концепция патогенеза миомы матки неразрывно связана с проблемами ангиогенеза и существ-

венно дополнена благодаря открытию полипептидных факторов роста [26]. Доказано, что рост миомы матки сопровождается процессом неоваскуляризации.

Процессы пролиферации, протекающие в миоматозном узле, инициируют рост новых капилляров. Этот процесс получил название ангиогенез [27]. *Ангиогенез* является контрольной точкой отсчета возникновения большинства солидных опухолей. Опухоль способна продуцировать стимулирующие неангиогенез факторы, которые обуславливают врастание сосудов в опухолевый очаг путем миграции в него эндотелиальных клеток из ткани и их размножение. Сосудистый объем новообразования увеличивается, составляя уже на ранних стадиях 50 % от массы опухоли. Регуляция неоваскуляризации представляет собой процесс тонкого взаимодействия ингибиторов и активаторов ангиогенеза. Наиболее изученными активаторами данного процесса в органах репродуктивной системы женщины являются СЭФР, ТФР, основной ФРФ, адреномедуллин [28]. Все эти факторы роста обладают митогенным эффектом на эндотелиоциты и гладкомышечные клетки, способствуя росту опухоли двояко: увеличивая пролиферативную способность гладкомышечных клеток и стимулируя ангиогенез [28]. Изучение факторов роста в миоме внесло большой вклад в понимание возможных молекулярных механизмов ее роста. Основными факторами роста, обнаруженными как в нормальном миометрии, так и в миоматозном узле являются: инсулиноподобный фактор роста 1 и 2, простой фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста. Все перечисленные факторы роста, а также цитокины (интерлейкины 1, 6 и др.), интерферон и другие биологически активные молекулы являются компонентами сложной системы регуляции функционирования нормальной ткани миометрия, опосредуя эффекты стероидных гормонов. Таким образом, анализ литературных данных позволяет предположить, что дисрегуляция факторов роста является одним из молекулярных механизмов возникновения и роста лейомиомы матки.

Еще одним фактором, имеющим значение в росте миомы матки, является *процесс апоптоза*. Рост опухоли обусловлен дисбалансом между пролиферацией клеток и клеточной гибелью. Таким образом, рост может быть связан как с избыточной пролиферацией, так и с низким индексом гибели клеток. Апоптоз – запрограммированная клеточная смерть. Важную роль в ре-

гуляции этого явления играют протоонкоген Bcl-2 и опухолевый супрессор p53. Повышение экспрессии Bcl-2 в клетке изменяет нормальный ход апоптоза и тем самым увеличивает длительность жизни данной клетки. Иммуногистохимические исследования выявили более высокое содержание Bcl-2 в лейомиоме по сравнению с окружающим миометрием, при этом наибольшая экспрессия наблюдалась в секреторную фазу менструального цикла. Таким образом, значительная экспрессия Bcl-2 в клетках, миомы по сравнению с нормальным миометрием может быть одним из молекулярных механизмов, способствующих усиленному росту опухоли, вследствие торможения апоптоза [29-30].

В целом, рост миоматозного узла складывается из комбинации митотической активности гладкомышечных клеток, их гипертрофии и аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), причем роль ЭЦМ в увеличении размеров узла, вероятно, на определенном этапе является основной. Таким образом, к основным факторам, участвующим в инициации и поддержании роста лейомиомы, относятся эстрогены, прогестерон и факторы роста. Между эстрогенами и прогестероном существует синергизм. Роль эстрогенов можно обозначить как «вспомогательную», в то время как прогестерон, вероятно, является ключевым митогеном для лейомиомы. Помимо этого, прогестерон, видимо, способствует росту лейомиомы, удлиняя интервал жизни клетки путем защиты ее от апоптоза [31].

Однако аналогично эстрогенам уровень прогестерона циклически возрастает на протяжении репродуктивного периода, значительно возрастает во время беременности и также снижается во время менопаузы и терапии ГнРГ агонистами. Поэтому было довольно тяжело выделить чью-либо ведущую роль в патогенезе лейомиомы, беря во внимание только эти наблюдения.

В 1949 году Segaloff et al. [32] опубликовал данные о возрастании клеточности и митотической активности миомы у 6 пациентов, получавших прогестерон. В дальнейшем появилось больше фактов предполагающих центральную роль прогестерона в росте лейомиомы матки. Исследование роли влияния фаз менструального цикла на уровень митозов в лейомиоме показало, что в секреторную фазу число митозов было значительно больше чем пролиферативную фазу или во время менструации, соответственно 12,7/3,8/8,3 на 100 полей зрения [33]. При изучении ультра-

структурных свойств культивированных клеток лейомиомы и нормального миометрия было обнаружено, что клетки миомы и миометрия в среде содержащей эстрогены и прогестерон были более активны под электронным микроскопом, чем в контрольной среде и среде, содержащей только эстрогены. В клетках лейомиомы под воздействием эстрогенов и прогестерона возросло количество миофиламентов и плотных телец.

Было выявлено увеличение рецепторов прогестерона в лейомиоме по сравнению с нормальным миометрием. В миометрии в равных количествах экспрессируются А и В типы рецепторов прогестерона. Прогестерон связывается преимущественно с В типом рецептора, А тип, в свою очередь, ингибирует экспрессию В типа. В 40 % на поверхности миоматозных узлов избыточно экспрессируется В тип рецептора. Отмечено также, что прогестерон угнетает экспрессию рецепторов эстрогенов, в то время как эстрогены повышают экспрессию рецепторов прогестерона как в миометрии так и в лейомиоме [34]. Таким образом прогестерон способен оказывать двойное действие на лейомиому: во-первых блокируя действие эстрогенов, угнетая экспрессию их рецепторов и во-вторых оказывая свой эффект непосредственно через свои рецепторы.

## Морфогенез

Термин «миома» отражает морфогенез заболевания. Гистологическое строение опухоли, определяемое соотношением в ней мышечных и соединительнотканых элементов, отражается в терминологии «фибромииома», «фиброма», «лейомиома». При гистологическом исследовании лейомиомы состоят из переплетающихся пучков веретенообразной формы удлинённых гладкомышечных эозинофильных волокон с сигарообразными ядрами со случайными митозами.

Основной современной морфогенетической концепции являются результаты исследований, осуществленных параллельно в клинических и экспериментальных условиях с помощью морфологического и морфоэнзиматического методов [35, 36].

Принято выделять *три стадии морфогенеза лейомиомы матки*:

- 1) образование «активной» зоны роста (зачатка опухоли) в миометрии с нарушением метаболизма;
- 2) рост опухоли без признаков дифференцировки (микроскопически определяемый узел);

3) рост опухоли с дифференцировкой и созреванием (макроскопически определяемый узел).

При описании гистологических вариантов развития лейомиомы матки, кроме выделения опухолей по тканевому составу непосредственно (лейомиомы, фибромиомы, ангиомиомы, аденомиомы), особое значение приобретает выделение так называемых простых и пролиферирующих форм опухоли. Термин «пролиферирующая», или «клеточная», лейомиома используется при более плотном, чем обычно, расположении клеточных элементов в препаратах опухоли, но при отсутствии других признаков атипического роста – повышенной митотической активности, атипичных митозов, коагуляционного некроза или клеточного полиморфизма.

Данные изучения особенностей гистологического строения лейомиом дают основание для выделения трех основных разновидностей лейомиомы в морфогенетическом отношении – простых лейомиом, развивающихся по типу доброкачественных мышечных (контролируемых) гиперплазии; пролиферирующих лейомиом, обладающих морфогенетическими критериями истинной доброкачественной опухоли миометрия, и так называемых предсарком, которые относятся к промежуточному этапу на пути истинной малигнизации, но не обязательно превращаются в саркому.

В практическом отношении важно учитывать, что при наличии множественных узлов опухоли пролиферативные изменения могут развиваться и быть обнаруженными не только в части узлов, но даже в отдельных участках одного из узлов опухоли [37].

Кроме того, в последнее время в литературе обсуждается два типа роста лейомиомы: «истинный», обусловленный пролиферацией гладкомышечных клеток, и «ложный» рост, связанный с повышенной фибриллообразовательной функцией гладкомышечных клеток и дегенеративными изменениями в узле опухоли. Увеличение размеров матки при лейомиоме в 2/3 наблюдений у женщин репродуктивного возраста происходит за счет так называемого ложного роста и имитирует быстрый рост опухоли [38-39].

Рост узла миомы матки сопровождается обязательным увеличением массы миометрия т. е. гипертрофия миометрия имеется у всех больных миомой матки [40]. При этом степень гипертрофии гладкомышечных клеток миоматозной матки напрямую зависит от степени растяжения миометрия растущим узлом опухоли, т. е. связана с процессом растяжения гладкомышечных волокон, а также от содержания

гладкомышечной ткани в узлах миомы, что напрямую связано с темпом роста миомы.

Изучение особенностей иннервации и кровоснабжения интактного миометрия миоматозной матки показало, что большим изменениям подвергается нервная система гипертрофирующегося миометрия миоматозной матки. При гипертрофии миометрия во время роста миомы происходит нарастающий процесс «денервации» миометрия, заключающийся в усилении дегенеративных изменений как холинергических, так и адренергических нервных проводников и окончаний.

Своеобразным изменениям подвергается и сосудистая сеть миометрия при развитии миомы матки, причем в наибольшей степени это касается капиллярного звена кровообращения миометрия: полностью исчезает характерная для нормального миометрия архитектура капиллярной сети – ее петлистоячеистый рисунок, капиллярная сеть становится бесформенной, хаотичной, появляется неравномерность заполнения сосудов кровью – одни переполнены кровью, другие – пустые, в них наблюдаются стазы, капилляры часто приобретают извилистый ход. По мере увеличения размеров матки, пораженной миомой, увеличивается частота обнаружения диффузного типа нарушений капиллярного кровообращения.

Таким образом, одним из основных итогов рассмотрения современных данных о морфогенезе лейомиомы матки следует считать представление о наличии четкой зависимости между процессом роста и увеличения размеров опухоли и развитием многообразных изменений на системном и локальном уровнях.

Миомы матки развиваются в результате соматических мутаций, которые проявляются в клетках миометрия. Цитогенетический анализ тканей, вовлеченных в патологический процесс, показал, что не менее чем в 40-50% наблюдений миомы при кариотипическом анализе у пациенток обнаруживаются те или иные хромосомные аномалии, которые являются весьма специфическими для этого заболевания.

Цитогенетические исследования множественных миом, развивающихся в одной матке, показали наличие различных хромосомных изменений в разных узлах (молекулярный «портрет» каждого узла), что дает основание предполагать самостоятельное развитие отдельных опухолей [41-43].

Генетическая (хромосомная) гетерогенность опухолей объясняет наблюдаемые при

миомах клиничко-патологические различия, включая вариации размеров миоматозных узлов и различия реакции на гормональную терапию.

Один из важных моментов морфологической оценки миомы матки является анализ наличия быстрого роста опухоли [44-45]. В последнее время в медицинской литературе применительно к миоме матки появились термины "истинный" и "ложный" рост. Рост миомы матки расценивается как "истинный", если в его основе лежит пролиферация её гладкомышечных элементов, "ложный" – если увеличение объема опухоли связано с возникновением в её паренхиме дегенеративных изменений и отека [46].

### Патогенез лейомиомы матки

Итак, патогенез лейомиомы матки можно представить следующим образом: клетка предшественник, которая в дальнейшем даст клон клеток лейомиомы возможно образуется двумя путями. Первый связан с онтогенетическими нарушениями, второй подразумевает возникновение соматической мутации уже зрелого миоцита. В итоге, мутантный миоцит подвергается воздействию сложного каскада факторов, вызывающих митоз мутантной клетки, что в свою очередь, вероятно, способствует распространению соматических мутаций.

К **основным факторам**, участвующим в инициации и поддержании роста лейомиомы относятся эстрогены, прогестерон и факторы роста. Между эстрогенами и прогестероном существует синергизм. Роль эстрогенов можно условно обозначить как «вспомогательную», в то время как, прогестерон, вероятно является ключевым митогеном для лейомиомы. Помимо этого, прогестерон, видимо, способствует росту лейомиомы, удлиняя интервал жизни клетки, путем защиты ее от апоптоза.

**Факторы роста** являются медиаторами действия половых гормонов, стимулируя пролиферацию клеток лейомиомы, а также вызывают продукцию и перестройку экстрацеллюлярного матрикса [47]. Ключевыми факторами роста в патогенезе лейомиомы матки являются EGF и IGF-I. Механизм их действия аутокринно/паракринный. Факторы роста способны оказывать свой эффект независимо от половых гормонов, что на определенных стадиях развития лейомиомы может указывать на возможность наличия автономности данного образования.

Возможность локальной продукции эстрогенов в лейомиоме и окружающем миомет-

рии также является важным фактором поддержания роста лейомиомы.

Итоги статистической обработки клинических и лабораторных данных, полученных нами в процессе собственных исследований, а также результаты углубленного анализа взаимосвязей этих показателей позволили дополнить концепцию патогенеза развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста (рис.) [48].

Как было сказано выше, миома матки – это моноклональный гормончувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия.

Формирование зачатка роста миоматозного узла, вероятнее всего, происходит следующим образом. Во время каждого овуляторного менструального цикла в первой фазе на поверхности клеток миометрия накапливаются рецепторы к прогестерону. После овуляции под воздействием прогестерона, вырабатываемого желтым телом, происходит процесс гиперплазии и гипертрофии миометрия. В случае наступления беременности концентрация прогестерона в крови падает, и в ткани миометрия активизируется процесс апоптоза, за счет которого происходит элиминация избыточных гладкомышечных клеток. Именно благодаря этому механизму миома не увеличивается в размере от цикла к циклу.

Можно предполагать, что в ходе многократно повторяющихся циклов гиперплазии миометрия, сменяющихся апоптозом, происходит накопление гладкомышечных клеток, в которых нарушается процесс апоптоза. Такие пролиферирующие клетки подвергаются воздействию различных повреждающих факторов, приводящих к возникновению соматической мутации. Повреждающим фактором может выступать ишемия, обусловленная спазмом спиральных артерий во время менструации, воспалительный процесс, травматическое воздействие вследствие медицинских манипуляций или очаг эндометриоза, снижение функции щитовидной железы, генетические факторы. С каждым менструальным циклом количество поврежденных клеток накапливается; часть клеток рано или поздно элиминируются из миометрия, из других начинают формироваться зачатки миоматозных узлов с различным потенциалом к росту. Активный зачаток роста на первых стадиях развивается за счет физиологического колебания гормонов во время менструального цикла. В дальнейшем образовавшаяся кооперация клеток активизирует аутокринно-паракринные механизмы, обусловленные повышенной экспрессией рецепторов к половым стероидным гормонам внутри формирующейся опухоли.

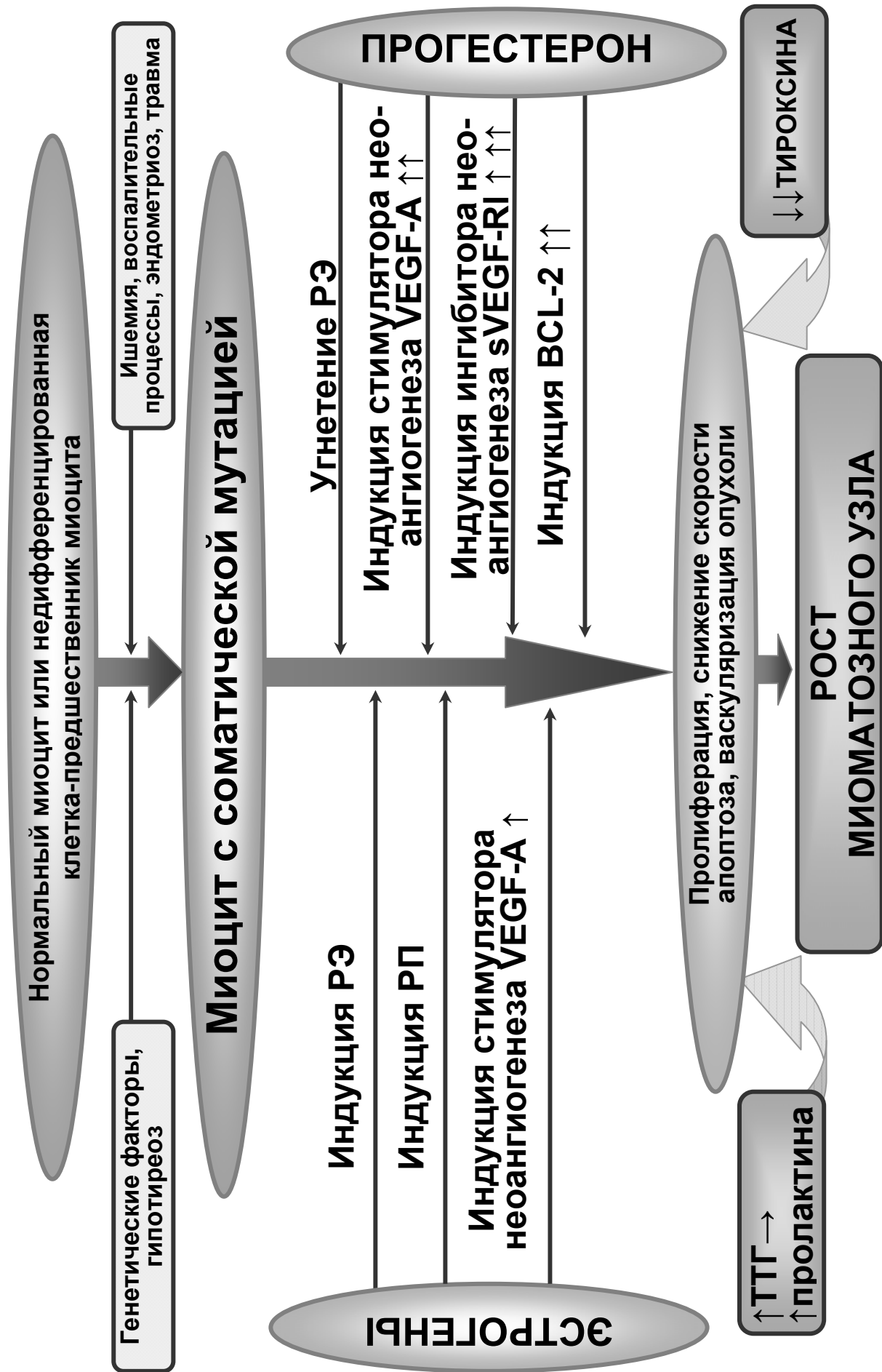


Рис. Некоторые звенья патогенеза развития лейомиомы матки

К основным факторам, участвующим в инициации и поддержании роста лейомиомы относятся эстрогены, прогестерон и факторы роста. Между эстрогенами и прогестероном существует синергизм. Роль эстрогенов можно условно обозначить как «вспомогательную» или комплементарную, т.к. эстрогены повышают экспрессию рецепторов прогестерона в миометрии и в лейомиоме, а также создают условия для стимуляции пролиферации прогестероном, в то время как, прогестерон, вероятно, является ключевым митогеном для лейомиомы.

Прогестерон оказывает прямое воздействие на клетки миометрия, способствуя их пролиферации. Опосредованное действие данного гормона заключается в диссоциированной экспрессии васкулоэндотелиального фактора роста. Прогестерон, связываясь со своими специфическими рецепторами, приводит к увеличению концентрации стимулятора и выраженному снижению ингибитора неоангиогенеза, способствуя васкуляризации и обеспечивая адекватную оксигенацию нарастающей опухолевой массы. Также прогестерон участвует в росте лейомиомы посредством индукции экспрессии Vcl-2, блокирующего апоптоз, и тем самым увеличивая интервал жизни клетки.

Увеличение уровня пролактина, связанное с повышением тиреотропного гормона при гипотиреозе, способствует экспрессии рецепторов к прогестерону, ингибитора апоптоза Vcl-2 в миоматозных узлах, а также индукции стимулятора неоангиогенеза, что приводит к росту опухоли.

## Вывод

Таким образом, ведущим фактором в патогенезе лейомиомы матки является результат взаимодействия прогестерона и рецепторов к нему, как в миометрии, так и в миоматозных узлах, приводящий к активной пролиферации миоцитов, увеличению их выживаемости и активному неоангиогенезу в растущей опухолевой ткани.

## Список литературы

1. Егунян А. Ш. Клинико-морфологические особенности миомы матки, требующей хирургического лечения, в возрастном аспекте : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.00.01, 14.00.15 / А. Ш. Егунян [Место защиты: Челяб. гос. мед. акад.]. – Челябинск, 2008. – 22 с.
2. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options / M.S. Islam, O.

Protic, S.R. Giannubilo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 3. – P. 921-934.

3. Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study / A. De Vivo, A. Mancuso, A. Giacobbe [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 361-365.

4. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.

5. Консервативная миомэктомия в проблеме восстановления фертильности у молодых женщин / З. Д. Каримов, Б. С. Абдикулов, Г. И. Ниязматова [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2011. – Том 60, N 4. – С. 41-47.

6. Holub Z. Myomas, fertility and pregnancy / Z. Holub, M/ Mára // *Ceska Gynekol.* – 2008. – Vol. 73, № 5. – P. 307-313.

7. Кулагина Н. В. Миома матки: иммунологическая и психосоматическая концепция развития, индивидуальный прогноз и тактика ведения : автореф. дис. ... доктора мед. наук. : 14.00.01, 14.00.46 / Н. В. Кулагина [Место защиты: Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова]. – СПб., 2008. – 49 с.

8. Ольшевський В. С. Перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан новонароджених у жінок з лейоміомою матки / В. С. Ольшевський // *Архів клінічної та експериментальної медицини = Архив клинической и экспериментальной медицины.* – 2011. – Том 20, № 2. – С. 160-163.

9. Update of myoma management: guidelines for clinical practice – text of the guidelines / CNGOF // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris).* – 2011. – Vol. 40, № 8. – P. 953-561.

10. Вдовиченко Ю. П. Лейомиома матки: етіопатогенез, профілактика, діагностика та лікування (огляд літератур) / Ю. П. Вдовиченко, О. В. Голяновський, І. В. Лопушин // *Здоровье женщины.* – 2012. – № 3. – С. 52-61.

11. Feasibility of a new system of classification of submucous myomas: a multicenter study / R. B. Lasmar, Z. Xinmei [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 6. – P. 2073-2077.

12. Потапов В.О. Сучасні аспекти діагностики та лікування лейомиоми матки / В.О. Потапов, Д. Ю. Степанова // *Медичні перспективи.* – 2011. – Т. 16, N 4. – С. 10-15.

13. Міома матки – сучасні погляди на етіопатогенез та методи лікування / П. М. Веропотвелян, М. П. Веропотвелян, П. С. Горук, Н. М. Кучер // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2010. – № 2. – С. 83-91.

14. The management of fibroids based on immunohistochemical studies of their pseudocapsules / A. Tinelli, A. Malvasi, C. Cavallotti [et al.] // *Expert. Opin. Ther. Targets.* – 2011. – Vol. 15, № 11. – P. 1241-1247.

15. Angiolipoleiomyoma of the uterus. Case report and literature review / K. Kajo, P. Zübor, S. Krivus, J. Danko. // *Ceska Gynekol.* – 2010. – Vol. 75, № 1. – P. 54-56.

16. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia / P. Dar, J. Gebb, L. Reimers [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, № 3. – P. 238-247.

17. A comparison of endometrial and subendometrial vascularity assessed by three-dimensional ultrasonography



- and power Doppler angiography between healthy fertile women and women with unexplained primary recurrent miscarriage / L. Chen, S. Quan, H. Li [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 3. – P. 1127-1129.
18. Beneficial effects of dienogest on uterine myoma volume: a retrospective controlled study comparing with gonadotropin-releasing hormone agonis / S. Ichigo, H. Takagi, K. Matsunami [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 284, № 3. – P. 667-670.
19. Protein Expression of Estrogen Receptors  $\alpha$  and  $\beta$  and Aromatase in Myometrium and Uterine Leiomyoma / A. Olmos Grings, V. Lora, G. Dias Ferreira [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2012. – Vol. 73, № 2. – P. 113-117.
20. Park D. W. Hormonal regulation of uterine chemokines and immune cells / D. W. Park, K. M. Yang // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 179-185.
21. Тихомиров А. Л. Оптимизация микроинвазивного хирургического лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров // *Здоровье женщины.* – 2010. – № 9. – С. 132-134.
22. Treatment of uterine myoma with 5 or 10mg mifepristone daily during 6 months, post-treatment evolution over 12 months: double-blind randomised clinical trial / J. L. Esteve, R. Acosta, Y. Pérez [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – Vol. 161, № 2. – P. 202-208.
23. Boyd C. Unusual morphological features of uterine leiomyomas treated with progestogens / C. Boyd, W. G. McCluggage // *J. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 64, № 6. – P. 485-489.
24. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma / H. Ishikawa, K. Ishi, V. A. Serna [et al.] // *Endocrinology.* – 2010. – Vol. 151, № 6. – P. 2433-2442.
25. Rodriguez M. I. Intrauterine progestins, progesterone antagonists, and receptor modulators: a review of gynecologic applications / M. I. Rodriguez, M. Warden, P. D. Darney // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202, № 5. – P. 420-428.
26. Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells / P. Yin, Z. Lin, S. Reierstad [et al.] // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70, № 4. – P. 1722-1730.
27. Does vascular endothelial growth factor participate in uterine myoma growth stimulation? / M. Wolańska, A. Malkowski, L. Romanowicz, E. Bańkowski. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – Vol. 164, № 1. – P. 93-97.
28. Роль цитокинов, продуцируемых мононуклеарными клетками эндометрия в развитии быстрого роста миомы матки / А. К. Красильникова, Н. Ю. Сотникова, А. И. Малышкина [и др.] // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2010. – № 1. – С. 115-118.
29. Биохимические и морфоструктурные особенности биологических жидкостей больных быстрорастущей миомой матки / Е. Г. Шварев, Л. В. Дикарева, А. К. Аюпова, Г. Е. Шварев // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2010. – № 2. – С. 99-104.
30. Processes of apoptosis and cell proliferation in uterine myomas originating from reproductive and perimenopausal women / A. Plewka, D. Plewka, P. Madej [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2011. – Vol. 49, № 3. – P. 398-404.
31. Recombinant H2 relaxin inhibits apoptosis and induces cell proliferation in cultured leiomyoma cells without affecting those in cultured normal myometrial cells / K. Suzuki, K. Nakabayashi, A. Y. Yamada [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97, № 3. – P. 734-741.
32. The progesterone therapy of human uterine leiomyomas / A. Segaloff, J. C. Weed [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1949. – Vol. 9, № 12. – P. 1273-1291.
33. Differential diagnosis of smooth muscle tumors utilizing p53, pTEN and Ki-67 expression with estrogen and progesterone receptors / H. Gökaslan, L. Türkeri, Z. N. Kavak [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2005. – Vol. 59, № 1. – P. 36-40.
34. Single nucleotide polymorphisms in the progesterone receptor gene and association with uterine leiomyoma tumor characteristics and disease risk / S.P. Renner, R. Strick, P.A. Fasching [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199, № 6. – P. 648-649.
35. Вихляева Е.М. Миома матки / Е.М. Вихляева, Л.Н. Василевская. – Москва, 1981. – 156 с.
36. Журавлёва Т.Б. Дисгормональные гиперплазии и опухоли, их видовая специфичность: Автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.00.01 / Т.Б. Журавлева. – Л., 1966. – 31 с.
37. Divakar H. Asymptomatic uterine fibroids / H. Divakar // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 643-654.
38. Зданевич М. С. Влияние неаадьювантной терапии на объем матки и миоматозных узлов у больных лейомиомой / М. С. Зданевич, В. И. Курчишвили // *Клиническая геронтология.* – 2010. – Т.16, № 9/10. – С. 30.
39. Katenkamp D. Histological classification of soft tissue tumors and staging according to the TNM system / D. Katenkamp // *Pathologe.* – 2011. – Vol. 32, № 1. – P. 8-13.
40. A case of uterine leiomyoma with intravenous leiomyomatosis--histological investigation of the pathological condition / A. Fukuyama, Y. Yokoyama, M. Futagami [et al.] // *Pathol. Oncol. Res.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 171-174.
41. Сучасний погляд на проблему лейомиоми матки (огляд матеріалів акушерів-гінекологів країн СНД за 2004 – 2009 р.р.) / М. І. Козуб, Л. І. Гирман, М. М. Козуб [та ін.] // *Здоровье женщины.* – 2010. – № 6. – С. 28-30.
42. Применение ингибиторов ароматазы в лечении предопухолевой и опухолевой патологии матки: [обзор] / М. А. Данилова, С. Я. Максимова, Э. Д. Герифельд [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2008. – Т. 57, вып. 3. – С. 94-104.
43. Detection of novel copy number variants in uterine leiomyomas using high-resolution SNP arrays / W. Bowden, J. Skorupski, E. Kovanci, A. Rajkovic // *Mol. Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 563-568.
44. Leiomyo-adenomatoid tumor of the uterus: a distinct morphological entity? / J. Amérgo, M. Amérgo-Góngora, A. Giménez-Pizarro [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 282, № 4. – P. 451-454.
45. Zámečník M. Uterine leiomyoma with amianthoid-like fibers / M. Zámečník, P. Kascák // *Cesk. Patol.* – 2011. – Vol. 47, № 3. – P. 125-127.

46. Місце імуногістохімічних методів у диференційній діагностиці гладком'язових пухлин матки / І. С. Шпонька [и др.] // *Медичні перспективи*. – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 39-44.
47. *Leiomyoma and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms: a systematic review* / C. C. Chang,

- Y. Y. Hsieh, W. H. Lin, C. S. Lin // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 49, № 3. – P. 247-253.
48. Патогенез лейомиоми матки. Предгравидарная підготовка и акушерская тактика / Чайка В.К., Демина Т.Н., Чайка К.В. [и др.]. – Донецк: «Нолідж» (Донецкое отд.), 2014. – 175 с.

30.05.2014

ЧАЙКА К.В., ДЬОМИНА Т.М., ФІРСОВА Н.О.  
Донецький регіональний центр охорони материнства та дитинства  
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

**ІСТОРІЯ ПИТАННЯ ТА СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ  
ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТО- І МОРФОГЕНЕЗ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ  
(лекція для лікарів-курсантів акушерів-гінекологів)**

**РЕЗЮМЕ.** У лекції на підставі численних літературних джерел, а також матеріалів власних досліджень детально розглянуті питання етіології та патогенезу лейомиоми.

Будучи чи не одним з найпоширеніших захворювань жінок, міома матки має багатогранну природу, в основі якої лежить сумарний ефект багатьох факторів. Міома матки – це моноклональний гормончутливий проліферат, що складається з фенотипово змінених гладком'язових клітин міометрію. Тому в даній лекції велику увагу приділено розгляду основних механізмів росту пухлини. Розглянуто роль проліферативної активності клітин, гіперестрогенії, прогестерону, ангиогенезу і процесів апоптозу, а також спадкових факторів. Наведено детальний аналіз гістологічної будови пухлини.

Клінічні та лабораторні дані, отримані авторами, дозволили доповнити концепцію патогенезу розвитку лейомиоми матки у жінок репродуктивного віку. Отже, провідним фактором у патогенезі лейомиоми матки є результат взаємодії прогестерону і рецепторів до нього, як в міометрії, так і в міоматозних вузлах, що приводить до активної проліферації міоцитів, збільшенню їх виживання і активність неоангіогенезу в зростаючій пухлинній тканини.

**Ключові слова:** міома матки, етіологія, патогенез, проліферативна активність клітин, ангиогенез, апоптоз.

ЧАЙКА К.В., ДЬОМИНА Т.М., ФІРСОВА Н.О.  
Donetsk regional center of maternity and childhood  
Donetsk National Medical University named after Gorky

**BACKGROUND AND MODERN CONCEPTS  
ON THE ETIOLOGY, PATHO- AND MORPHOGENESIS OF UTERINE LEIOMYOMA  
(lecture for medical students of Obstetricians and Gynecologists)**

**SUMMARY.** In a lecture on the basis of numerous literary sources, as well as their own research materials discussed in detail the etiology and pathogenesis of leiomyoma.

As perhaps one of the most common diseases of women, uterine fibroids is multifaceted nature, which is based on the cumulative effect of many factors. Uterine fibroids – a monoclonal hormone-sensitive proliferative consisting of phenotypic changes of smooth muscle cells of the myometrium. Therefore, in this lecture a lot of attention paid to the basic mechanisms of tumor growth. The role of cell proliferation activity hyperestrogenia, progesterone, angiogenesis and apoptosis, as well as hereditary factors. A detailed analysis of the histological structure of the tumor.

Clinical and laboratory data obtained by the authors allowed to supplement the concept of the pathogenesis of uterine leiomyoma in women of reproductive age. Thus, the leading factor in the pathogenesis of uterine leiomyoma a result of the interaction of progesterone and its receptors, both in the myometrium and in myoma nodes, which leads to myocyte active proliferation, survival and increase their active neoangiogenesis in growing tumor tissue.

**Keywords:** uterine fibroids, etiology, pathogenesis, proliferative activity of the cells, angiogenesis, apoptosis.