

Актуальні питання етіології та патогенезу лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку

Г.В. Чубей

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Лейоміома матки є одним із найбільш поширених захворювань серед жінок. У структурі гінекологічної захворюваності лейоміома матки посідає друге місце після запальних процесів статевих органів, зустрічається у всі вікові періоди життя жінки і виявляється від 20% до 77% випадків [1, 2].

Поширеність міоми матки збільшується з віком жінки, в 20–30% випадків виявлення лейоміоми матки спостерігалось у жінок репродуктивного віку, в 40% у жінок віком від 40 до 50 років. Це найбільш поширена пухлина матки у жінок пізнього репродуктивного (35–45 років) і пременопаузального (46–55 років) віку. В останні роки відзначається збільшення частоти міоми матки та «омолодження» патології. Середній вік виявлення захворювання складає 32–33 роки. Пік захворюваності припадає на найбільш соціально активний період життя жінки [3–5].

Незважаючи на те що перші клінічні прояви захворювання значно частіше виникають у пізній репродуктивний період і в пременопаузі, розвиток пухлини відбувається раніше, задовго до її виявлення. Розвивається міома матки з м'язової тканини і в своїй структурі містить міоцити, сполучнотканніні компоненти, кровоносні судини, перидити, плазматичні і тучні клітини. Залежно від співвідношення паренхіми і стромы ця пухлина раніше мала різні назви: міома, фіброма, фіброміома. Однак беручи до уваги, що вузли міоми частіше розвиваються саме з м'язової клітини, тобто вони мають моноклональне походження, більшість авторів вважають більш правильним термін «лейоміома» [6].

Розвиток пухлини від «зачатка росту» і мікроскопічного вузлика без ознак клітинного диференціювання до макроскопічного вузла, що визначається при бімануальному дослідженні або за допомогою УЗД, займає в середньому 5 років [7].

Удосконалення діагностики, а саме широке використання ехоскопії, яка стала рутинним методом обстеження жінок, які звертаються до лікаря (не обов'язково до гінеколога), дозволяє виявити вузли дуже малих розмірів (3–4 мм в діаметрі). Вузли таких розмірів не сприяють значному збільшенню матки і відповідно не визначаються при бімануальному дослідженні. Ще більш точна діагностика міоми можлива при використанні комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії.

Міома матки невеликих розмірів може довго зберігати стабільний стан, але при впливі провокувальних факторів (запальний процес матки і придатків, вишкрібання матки, тривале венозне повнокрів'я органів малого таза) починає швидко збільшуватися, відбувається так званий стрибок росту.

Початок виникнення вузлів міоми матки припадає на вік в середньому 30 років, коли у жінок накопичуються соматичні, гінекологічні захворювання та нейроендокринні порушення. Сумарний вплив патологічних чинників зумовлює соматичну мутацію клітин в органах репродуктивної системи, що, ймовірно, відіграє провідну роль на стадії формування проліферативного компонента при процесах регенерації пошкоджених клітин міометрія.

Причини виникнення міоми матки до цього часу є предметом дискусії. На думку багатьох авторів, вони мають бага-

тогранну природу, в основі якої лежить сумарний ефект генних факторів і факторів середовища [8].

До основних факторів ризику виникнення захворювання відносять, з одного боку, високий паритет, з іншого – відсутність пологів і лактації до 30 років, тривалу неадекватну контрацепцію, шкідливі звички, стреси, ультрафіолетове опромінення, вік більше 40 років, порушення нейроендокринної системи. Частіше міома матки виявляється у жінок розумової праці, що пов'язано з емоційним перенапруженням, малорухливим способом життя. Спостерігається збільшення частоти виявлення лейоміоми матки у жінок, які пізно почали статеве життя і живуть ним нерегулярно. В репродуктивному анамнезі хворих на лейоміому матки привертає увагу досить висока частота медичних абортів, що, разом із впливом інших факторів, може певною мірою сприяти розвитку захворювання [9, 10].

Відзначається певна залежність між виникненням лейоміоми матки і різними відхиленнями в період становлення менструальної функції – пізні менархе, рясна менструальна крововтрата і т.д. Разом з тим порушення менструального циклу виникають в різні вікові періоди, мають неоднорідний характер і супроводжуються у одних жінок зниженням рівня продукції естрогенів, у інших – їх підвищенням [10].

Результати вивчення епідеміології лейоміоми міоми матки показали значну обтяженість преморбідного фону багатьох хворих гінекологічними захворюваннями, такими, як запальні процеси матки і придатків, пухлиноподібні утворення та кісти яєчників, у частини хворих виявляється генетична схильність до розвитку міоми. У хворих лейоміомою матки відносно велика частота соматичних захворювань, причому захворювання серцево-судинної системи зустрічаються в два рази частіше, а частота анемії в 20 разів вище, ніж у загальній популяції. Лейоміома матки частіше виявляється у хворих з гіпертонічною хворобою, ожирінням [10, 11].

У хворих з лейоміомою матки до часу виявлення пухлини репродуктивна функція, звичайно, не порушена, проте на сьогоднішній день з'явився окремий контингент пацієнток, який складають молоді жінки зі швидким ростом пухлини і відсутністю вагітності в анамнезі.

Постійний інтерес до даної проблеми зумовлений високою значущістю лейоміоми матки серед причин безплідності. У даний час, за різними оцінками, лейоміома матки може асоціюватися з безплідністю в 5–10%, і бути єдиною причиною безплідності у 1–3% хворих [6, 12].

Лейоміома матки також може негативно впливати на результат вагітності при використанні допоміжних репродуктивних технологій. Із субмукозною локалізацією вузлів пов'язують зниження ефективності переносів ембріонів на 70%. Інтрамуральна лейоміома матки мала менший негативний ефект і сприяла зниженню ефективності програм ДРТ на 30%. На відміну від цього, дослідження показали, що субсерозні вузли матки не впливали негативно на фертильність. Крім того, субмукозну і інтрамуральну локалізацію лейоматозних вузлів пов'язували з підвищенням ризиком мимовільних викиднів [2].

У патогенезі міоми матки важливу роль відіграє часовий фактор, що визначає глибину функціональних порушень в

організмі жінки. При швидкому рості пухлини і вираженій симптоматиці вторинні функціональні порушення, у виникненні яких важливу роль відіграє хронічна крововтрата, розвиваються відносно швидко, тому хворі підлягають хірургічному лікуванню в першій же рік після виявлення пухлини. При відносно повільному рості пухлини, без підслизової локалізації її вузлів, вторинні системні порушення розвиваються повільніше і виявляються через 4–5 років від моменту виявлення пухлини [10].

Для перебігу лейоміоми матки характерним є різноманіття клінічних варіантів (безсимптомна, малосимптомна, симптомна), що залежать від локалізації вузлів (субсерозна, інтрамуральна, субмукозна і проміжні варіанти), їх розмірів (невеликі, середні, великі), розташування (дно, тіло, першийок, шийка матки) і характеру росту (справжній, помилковий). У 84% випадків лейоміома матки є множинною [7].

У пацієток з лейоміомою матки спостерігаються такі симптоми: менорагії, метрорагії, біль унизу живота, порушення функції сусідніх органів, безплідність або невиношування вагітності [13, 14].

Порушення менструальної функції у жінок з лейоміомою матки можна охарактеризувати наступним чином: наявність значних менструацій відзначають майже всі хворі, збільшення тривалості менструації, альгодисменорею, тазовий біль різної інтенсивності – більше половини хворих [15].

Значна крововтрата, що ускладнює перебіг міоми матки, спричиняє формування гіпоксії і посилює клінічний перебіг захворювання, що підтверджує більш виражений дисбаланс між антиоксидантами 1-ї і 2-ї лінії захисту [16].

Наявність лейоміоми матки може сприяти молекулярним змінам на рівні ендометрія, що пов'язують з аномальним регулюванням факторів росту і цитокінів в клітинах міоматозних вузлів. Відкриття ролі факторів росту в патології матки привело дослідників до розроблення нових терапевтичних засобів для лікування лейоміоми матки. Незважаючи на успіхи медикаментозної терапії, хірургічне лікування залишається основою лікування лейоміоми матки [10, 17].

На вік 44–45 років припадає найвища частота оперативних втручань (найчастіше це видалення матки), показанням до яких є швидкий ріст міоми матки, її великі розміри, поєднання міоми матки з патологією ендометрія (гіперплазія, атіпова гіперплазія) і яєчників (доброякісні та злоякісні пухлини). З приводу міоми матки виконується до 50–70% оперативних втручань в гінекологічних стаціонарах, з яких 70–95% припадає на радикальні операції, в тому числі і в репродуктивному віці (28%) [4, 6, 11, 18].

Радикальне лікування лейоміоми матки у кожної третьої жінки може супроводжуватися виникненням постгістеректомічного синдрому, в основі якого лежить значне зниження яєчникового кровотоку. Це зумовлено анатомічними особливостями, які відзначаються у 30–35% жінок, а саме: основне кровопостачання яєчника здійснюється через яєчникову гілку маткової артерії, яка перетинається і лігується при видаленні матки. У результаті відзначається різке зменшення продукції стероїдних гормонів. При цьому виникає різноманітний спектр патологічних змін психоемоційного, вегетативно-судинного і метаболічного характеру, найбільш серйозними проявами якого є ріст серцево-судинних захворювань, остеопороз. Виниклі ускладнення призводять до значного зниження якості здоров'я пацієток [1, 19, 20].

Хірургічне видалення матки є методом вибору для лікування важких симптомних лейоміом матки. Значна кількість гістеректомій, пов'язаних з лейоміомою матки, є величезним тягарем для системи охорони здоров'я. Тому, розвиток ефективних профілактичних та терапевтичних методик, які дозволять уникнути операції, не тільки покращить якість жит-

тя пацієток, але і матиме значні позитивні наслідки для системи охорони здоров'я в цілому [21].

Сучасні напрямки репродуктивної медицини та демографічні тенденції суспільства такі, що необхідність у збереженні репродуктивної функції все частіше виникає у жінок пізнього репродуктивного віку, коли ризик захворювання значно зростає. Сучасні жінки, навіть пізнього репродуктивного віку і періоду пременопаузи, налягають на виконанні органозберігальних операцій [22, 23].

Проте, ефективність консервативно-пластичних операцій при лейоміомі матки обмежується високою частотою рецидивів, яка протягом двох років досягає 35–45% [3].

За своєю морфологічною структурою і клінічними проявами лейоміоми матки неоднорідні. У більшості міоматозних вузлів (вони складають близько 75% від усіх випадків) строма переважає над паренхімою, а мітотична активність міоцитів практично дорівнює 0 (мітози відсутні), проте в інших (їх близько 25%) – міогенні елементи більш численні, але неатипові, і мітотична активність підвищена. Саме друга група міом частіше клінічно проявляє себе симптомами швидкого і множинного росту. Це дозволило виділити два клініко-морфологічних варіанти лейоміоми матки – просту і проліферувальну [5].

Розвиток лейоматозного вузла розпочинається із зон росту, розташованих, зазвичай, навколо тонкостінної судини (активні зони росту). Початкові клітини міоми трансформуються в міофіброласти, які потім диференціюються в міобласти і фіброласти. В активних зонах росту відзначається високий рівень обміну і підвищена судинно-тканинна проникність, що, мабуть, сприяє подальшому росту пухлини. Пухлинний вузол повторює в своєму розвитку паренхіматозно-стромальні особливості того шару міометрія, з якого він розвивається. Клінічно це проявляється тим, що множинні міоматозні вузли в одній матці розвиваються незалежно один від одного (їхній різний темп росту зумовлений поділом клітин, клонально не пов'язаних між собою). Таким чином, міома матки є доброякісною пухлиною моноклонального походження [24, 25].

Незважаючи на те що міоматозні клітини схожі на клітини міометрія, виявлені відмінності в структурі і метаболізмі цих тканин. Спочатку розлади мікроциркуляції і наростання тканинної гіпоксії зумовлюють компенсаторні зміни в гладком'язових клітинах (збільшення гладкої цитоплазматичної мережі, зростання числа мітохондрій, їхнє набухання та ін.). Потім настає декомпенсація (ішемічні зони в мітохондріях, ліпідне переродження, злипання міофібрил, вакуолізація ядра, дифузний набряк); надалі розвивається набряк і починається руйнування клітин. Дистрофічні зміни в пухлині розглядаються не як ускладнення в ході розвитку останньої, а як ланки єдиного процесу. Крім цього, є дані, що дистрофічні зміни в тканині пухлини наростають через денервацію міоматозних вузлів, в яких не виявляють холін і адренергічні нервові структури [24, 25].

При імуногістохімічному дослідженні біоптатів пацієток з лейоміомою матки і безплідністю відзначається дисбаланс між рецепторами до стероїдних гормонів в ендометрії за рахунок підвищення рівня прогестеронових рецепторів і зниження рівня естрогенових рецепторів і, як наслідок, порушення індексу співвідношення прогестеронових і естрогенових рецепторів, а також зниження експресії лейкоз-інгібувального фактора. Це призводить як до порушення рецептивності ендометрія, так і до зростання вузлів міоми, що може свідчити про спільність механізмів патогенезу цих захворювань [26].

Численні гормональні дослідження, у тому числі визначення вмісту гонадотропінів, естрогенів, прогестерону, гормонзалежних рецепторів в міоматозних вузлах і в макро-

скопічно незміненому міометрії, дали неоднозначні і суперечливі результати. У більшості випадків гормональні порушення залежать, скоріше, від стану репродуктивної системи і віку пацієнток, ніж від виду та характеру патології. Незважаючи на те, що лейоміома матки визнана дисгормональним захворюванням, гормональні порушення (у тому числі гіперестрогенія і дефіцит прогестерону) в їх генезі виявилися неосновними і незначущими [27].

У результаті проведених досліджень встановлено, що міома матки може формуватися у відповідь на пошкодження міометрія запальними, механічними та іншими факторами. Запропоновано гіпотезу про можливу роль мікробного фактора в порушенні процесів проліферації і диференціювання тканини міометрія. Інфекція може бути одним з тригерних механізмів порушення регуляції клітинного росту, оскільки існує тісний зв'язок між наявністю вогнища інфекції, імунними реакціями і продукцією цитокінів. Одним з ключових механізмів є, можливо, здатність інфекційних агентів посилювати кластогенний і онкогенний ефект, змінювати рівень захисту макроорганізму [28].

Вважають, що естрогени є основним фактором, який контролює розвиток і ріст лейоміоми матки. Тим не менш, результати досліджень *in vitro*, спрямовані на виявлення доказів прямого впливу гормонів на стимуляцію росту міоми матки, показали сумнівні результати. Це дозволяє припустити існування проміжних елементів, таких, як цитокіни або фактори росту, через які гормони яєчників можуть проявляти свою стимулювальну дію на проліферацію клітин лейоміоми матки. Естрогени і прогестерон можуть контролювати експресію генів, що кодують цитокіни та фактори росту, які у свою чергу модифікують транскрипцію інших генів. Модифіковане вивільнення цитокінів і факторів росту може призвести до клітинної проліферації і накопичення позаклітинного матриксу [29].

Згідно з сучасними уявленнями одним з фундаментальних імунопатологічних механізмів є дисбаланс між активністю різних субпопуляцій Т-хелперів (CD4+), які визначають як Th1-тип (клітинна) та Th2-тип (гуморальна) відповіді клітин і продукують різні цитокіни. Установлено, що імунна клітинна відповідь Th1-типу в процесі росту лейоміоми матки відіграє стимулювальну роль. Проліферативний процес, що тривало існує в міометрії, викликає активацію імунної системи переважно по клітинному шляху (Th1-типу), про що свідчить збільшення вмісту IL-6 та TNF- α у пацієнток з лейоміомою матки. Відзначали достовірно підвищені рівні IL-6 та TNF- α у пацієнток з тривалістю перебігу захворювання більше 5 років в порівнянні з пацієнтками з лейоміомою матки менше 5 років [30].

При дослідженнях на тваринах TNF- α проявив себе як промотор пухлинних уражень, які свідчать про можливу роль ФНП у патогенезі міоми матки. Інтерлейкіни 1, 6, фактор некрозу пухлин (ФНП- α) були підвищені в перитонеальній рідині жінок з пухлинними ураженнями матки [31].

ФНП секретується як активними макрофагами, так і багатьма типами клітин жіночого репродуктивного тракту, інгібує проліферацію та стимулює апоптоз багатьох клітин. Експресія ФНП в тканині міоми матки вища, ніж в навколишньому міометрії з максимальними значеннями в проліферативну фазу циклу [32].

Міома матки на тлі запальних захворювань статевих органів, зокрема уrogenітального уреоплазмозу, проявляється формуванням депресії пулу хелперних і супресорних лімфоцитів, зокрема IL-6, IL-8 і TNF- α , що призводить до дисбалансу між прозапальними і протизапальними цитокінами, розбалансування регуляторних імунокомпетентних клітин і змін в цитокіновій мережі, що підвищує ризик розвитку інфекційно-запальних і проліферативних процесів і сприяє

збільшенню тривалості перебігу уrogenітального уреоплазмозу та прогресуванню лейоміоми матки [28].

У сучасних умовах особливого значення набуває вивчення ролі спадковості у виникненні різної патології в зв'язку з розширенням можливостей не тільки контролю над розвитком захворювання і ефективністю різного роду лікувальних впливів, але і більш раннього виявлення його в групах ризику за допомогою сучасних високотехнологічних методів і засобів діагностики [33].

Деякі дослідники вважають, що основна роль у розвитку лейоміоми матки належить генетичним факторам. За літературними даними, виникнення та ріст лейоміоматозних вузлів може бути пов'язаний з поліморфними варіантами специфічних генів, що є причинами появи та ініціаторами росту міоматозних вузлів. Вибір певних систем для дослідження зумовлений їх можливою участю в патогенезі лейоміоми матки за рахунок здатності досліджуваних поліморфізмів змінювати експресію відповідних цитокінів [34].

Одним з напрямків є вивчення асоціації генетичних поліморфізмів, які можуть бути залучені в патогенез захворювання. Згідно з літературними даними у формуванні міоми матки може бути задіяно понад 100 генів, багато з яких беруть участь у регуляції клітинного росту, диференціювання і проліферації. Певні комбінації генів, кожен з яких окремо характеризується незначним проявом на рівні фенотипу, часто володіють сумарним ефектом, який у сукупності з факторами зовнішнього середовища здатний спричинити захворювання або зумовити його більш важкий перебіг [33].

Наукові дослідження свідчать, що приблизно 50% лейоміом матки містять хромосомні (каріотипні, цитогенетичні) аномалії. Генетичні зміни деяких хромосом (2, 3, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14 і 22) з певними генами-кандидатами (MED12, HMGA2, HMGA1, FH, BHD, TSC2, PCOLCE, ORC5L і LHFPL3) були ідентифіковані в лейоміомах матки. У доповнення до генетичних факторів нещодавно встановлені також епігенетичні механізми (метилування ДНК, модифікація гістонів і мікроРНК) розвитку та росту лейоміоми матки. Дослідження засвідчили, що деякі мікроРНК, такі, як let7, miR-21, miR-93, miR-106b, miR-200 і їхні гени-предиктори відіграють значну роль в дисрегуляції росту міоми матки порівняно зі здоровими жінками [35].

В останні роки при розгляді механізмів формування міоми матки увагу багатьох дослідників притягнуто до вивчення процесів проліферації та апоптозу. Регулювання апоптозу на генно-молекулярному рівні дозволяє зберігати генетично запрограмовану для кожної тканини сталість числа клітин протягом життя людини. Індукторами апоптозу є фактори некрозу пухлини і їх рецептори, які здатні проявляти цитотоксичний вплив на пухлинні клітини *in vivo*, а також спричиняти геморагічний некроз, не пошкоджуючи при цьому здорові клітини. Деякі дослідники показали у своїх роботах зв'язок даних цитокінів з ризиком виникнення міоми матки [36].

При вивченні молекулярно-генетичних маркерів, асоційованих з лейоміомою матки, виявлено, що, поліморфізми генів ФНП- α та його рецепторів асоційовані з розмірами вузлів за лейоміоми матки, поєднанням субмукозної локалізації вузлів та поліпів ендометрія за наявності обтяженої спадковості і можуть бути використані в якості маркерів розвитку лейоміом матки великих розмірів [37].

Інші дослідження показали, що рівні експресії IL-6 та TNF- α у разі лейоміоми матки були значно вищими, ніж у здорових жінок і не залежали ні від розмірів вузлів ні від віку жінок. Виявлена кореляція діапазонів концентрацій ФНП та його рецепторів, визначених в сироватці пацієнток з лейоміомою матки, з типом пухлини, ступенем її диференціювання, з гістологічними та клінічними характеристиками

ками. Висока концентрація цитокіну в сироватці крові та виражена експресія в тканинах пов'язані з досить несприятливим прогнозом захворювання [38].

Проведений дослідниками комплексний молекулярно-генетичний аналіз поліморфізмів гена естрогенового рецептора альфа, лімфотоксинів альфа, ФНП- α і рецептора ФНП I і II типів довів зв'язок генних варіантів AA, AG, GG-поліморфізму +36 A/G-рецептора ФНП I типу і GG-поліморфізму +250 G/A-лімфотоксинів альфа з ризиком розвитку міоми матки і аденоміозу. Визначено взаємозв'язки генотипів TT, CC (-397 T/C), GG (-351 A/G) ESR α , GA (+250 G/A) Lta, GA (-308 G/A) TNF α , AG (+36 A/G) TNFR1 і 2/2 (-322V/NTR) TNFR2 з характером ураження матки міоматозним вузлами, темпами росту пухлини, локалізацією вузлів [36].

Встановлено також значну роль генетичних поліморфізмів IL-5 (rs2069812), IL-1 α (rs1800587), IL-4 (rs2243250), MIP-1 β (rs1719153), SDF-1 (rs1801157) у виникненні та розвитку лейоміоми матки. Генетичні варіанти CC IL-5, CT і TT IL-1 α , CT і TT IL-4, AA MIP-1, GG SDF-1 пов'язані з великими розмірами вузлів у пацієнок з лейоміомою матки [34].

Як видно, естрогени та прогестерон, а також їхні відповідні рецептори мають значний вплив на ріст лейоміоми матки, і їхня дія опосередкована факторами росту, цитокінами, хемокінами. Установлено певну роль факторів росту (епідермальний фактор росту, тромбоцитарний фактор росту, фактор росту ендотелію судин, фактори росту фібробластів, активін, міостатин), цитокінів (IL-1, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, TNF- α , гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор, еритропоетин), а також хемокінів та їхніх рецепторів (MIP [макрофагальний запальний білок]-1 α , MIP-1 β , RANTES, еотаксин, еотаксин-2, IL-8, CCR1 [хемокін (CC-motif) receptor 1], CCR3, CCR5, CXCR1, CXCR2, і MCP [білок хемотаксису моноцитів]1) у розвитку лейоміоми матки [35].

Таким чином, отримані різніми дослідниками результати суперечливі і не дають однозначної відповіді про роль цитокінів в патогенезі лейоміоми матки. Не визначені фактори, що сприяють швидкому і множинному росту міоматозних вузлів. Тому подальші дослідження цих генетичних маркерів дозволять: виявити генетичну схильність, уточнити системні механізми, що визначають розвиток захворювання, можливість прогнозування швидких темпів росту пухлини і розробити нові підходи до лікування хворих.

Ще одним з факторів патогенезу міоми матки є абсолютна або відносна недостатність апоптозу, в результаті чого накопичуються біологічно недоцільні клітини. Численні перенесені і супутні гінекологічні та соматичні захворювання, які зростають з віком, зумовлюють підвищення соматичних мутацій клітин і порушення експресії генів – індукторів та інгібіторів апоптозу і клітинної проліферації. Рівень апоптозу міоцитів знижується при гормональних порушеннях, підвищенні продукції гонадотропінів, стресах, старінні організму, зниженні імунологічного та протипухлинного захисту [27].

Проста міома матки відрізняється переважанням апоптозу над проліферацією в міоцитах. Збільшення розмірів такої пухлини, ймовірно, є результатом не тільки проліферації пухлинних клітин, але і їх гіпертрофії під впливом факторів росту, а також проліферації елементів стромы і її вторинних змін. Проліферувальна (клітинна) міома матки характеризується переважанням процесів проліферації пухлинних клітин над апоптозом. Збільшення розмірів клітинної міоми

матки пов'язано з проліферацією і гіпертрофією міоцитів, а також з їх накопиченням за рахунок подовження термінів їх життя на фоні зниженого апоптозу [39].

Індукторами апоптозу є гени Fas/APO-1, які відносяться до суперсімейства ФНП, а також основний представник групи генів-супресорів пухлинного росту ген p53 (природний, дикий тип), який локалізований на короткому плечі 17-ї хромосоми людини. Припускають, що дія гена p53 спрямована на обмеження підвищеної проліферації клітин [27].

Відомо, що білок p53 як продукт немутованого гена зберігається у тканинах не більше 20 хв і в подальшому швидко деградує в протеосомах, внаслідок чого визначення його у подальшому вкрай важке. У зв'язку з цим виявлення даного протеїну за допомогою імуногістохімічних методів практично неможливе. Водночас мутації гена p53 приводять до появи довгоживучого, але функціонально неактивного протеїну p53 з періодом напіврозпаду до 24 год. Позитивна імуногістохімічна реакція протеїну p53 повністю залежить від наявності мутантного типу, а мутантна форма білка p53 не здатна виконувати своїх функцій, у результаті чого поділ клітин стає некерованим процесом. Мутація p53 може як ініціювати канцерогенез або визначати його початкові етапи, так і виникати в процесі росту пухлини, забезпечуючи її нові агресивні властивості [40, 41].

При проведенні досліджень експресії маркерів апоптозу та проліферації при гіперпластичних процесах в ендометрії було встановлено, що проста неатипова гіперплазія характеризується відсутністю в ендометрії білків p53, bcl-2, а рівень Ki-67 незначно підвищений переважно в епітеліальних клітинах, що свідчить про перевагу процесів проліферації й відсутність порушень процесів апоптозу. Комплексна неатипова гіперплазія характеризується появою в клітинах ендометрія білків p53 і bcl-2, які проявляються слабким забарвленням, більш інтенсивним підвищенням протеїну Ki-67, що характеризує підвищення проліферативних процесів і приєднання порушень процесів запрограмованої загибелі клітин. При комплексній атиповій гіперплазії для клітин ендометрія характерне значне збільшення білка p53 зі значним посиленням інтенсивності забарвлення білка bcl-2, а також підвищення рівня протеїну Ki-67, що свідчить про порушення процесів апоптозу в ендометрії і можна розцінювати як пусковий механізм у розвитку атипової клітин [42].

Імуногістохімічні дослідження особливостей морфогенезу передраку та раку шийки матки показали, що збільшення вмісту клітин з позитивною реакцією на Ki-67 при ураженні папіломавірусом веде до появи клітин, що містять мутантний ген p53 в ядрах. Мабуть, клітини, що активно розмножуються при регенерації, є місцем найменшого опору для трансформувального впливу вірусу і саме тут створюються умови для розвитку раку [43]. Зазначене вище дозволяє зробити висновок про можливість застосування визначення експресії p53 як маркера порушення апоптозу у тканинах з високим проліферативним потенціалом, у тому числі при лейоміомі матки.

Прогрес у дослідженнях факторів навколишнього середовища, в тому числі способу життя та можливих соціально-економічних параметрів, генетики, епігенетики на перебіг лейоміоми матки поглибили існуючі уявлення про патобіологію матки, але її етіологія все ще залишається неповністю зрозумілою. Існує необхідність подальшого вивчення факторів ризику і патогенезу лейоміоми матки, визначення молекулярних механізмів виникнення пухлини з метою виявлення нових можливостей неінвазивної ефективної довгострокової терапії, розроблення мінімально інвазивних методів лікування та профілактичних заходів [44].

Сведения об авторе

Чубей Галина Валериевна – ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», 04050, г. Київ, ул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-38-61. E-mail: chubey_galina@bigmir.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков, В.А. Лебедев. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 288 с.
2. Mohamnad Ezzati Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technologies / Mohammad Ezzati, John M Norian, James H Segars // Women's Health. – 2009. – Vol. 5, No 4. – P. 413–421.
3. Баканова А.Р. Оптимизация выбора противорегидивной терапии после хирургического лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы конгресса. – Москва, 2010. – С. 129–130.
4. Кулакова В.И. Новые подходы к лечению миомы матки. Мнение эксперта / В.И. Кулакова // Проблемы репродукции. – 2014. – № 2. – С. 57–58.
5. Гридасова В.Е. Роль сосудистых факторов в патогенезе миомы матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «акушерство и гинекология» / В.Е. Гридасова. – М., 2003. – 24 с.
6. Лебедев В.А. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода / В.А. Лебедев, А.И. Давыдов, В.М. Пашков // Трудный пациент. – 2013. – № 11 (8–9). – С. 14–19.
7. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой. – 3-е изд., доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 784 с.
8. Буянова С.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили, С.А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 45–51.
9. Аскеров А.А. Этнические особенности миомы матки в субэкстремальных климатогеографических и социально-экономических условиях Кыргызстана: Дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.00.01 «акушерство и гинекология» / А.А. Аскеров. – Бишкек, 2011. – 171 с.
10. Low dose mifepristone in medical management of uterine leiomyoma – an experience from a tertiary care hospital from north India / V. Kulshrestha, A. Kriplani, N. Agarwal [et al.] // Indian J Med Res. – 2013. – Jun;137 (6). – P. 1154–1162.
11. Fernandez H. Update of myoma management – introduction / H. Fernandez // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2011. – Vol. 40, № 8. – P. 856.
12. Bendifallah S. Myomectomy for infertile women: the role of surgery / S. Bendifallah, J.L. Brun, H.J. Fernandez // Gynecol Obstet Biol Reprod. – 2011. – N 40(8). – P. 885–901.
13. Пугачева Т.А. Динамическая оценка клинических симптомов и УЗИ-признаков у пациенток с миомой матки после проведения терапии антипрогестагенами / Т.А. Пугачева // Аспирантский вестник Поволжья. – 2011. – № 1–2. – С. 113–115.
14. Parker W.H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas / W.H. Parker // Fertil Steril. – 2007. – N 87. – P. 725–736.
15. Эффективность и безопасность шестимесячного применения препарата мифепристон при сочетанных гиперпластических процессах репродуктивной системы у женщин в пременопаузе / М.А. Звычайный, А.В. Воронцова, Г.Х. Ханалиев [и др.] // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2007. – № 2. – С. 14–19.
16. Коноваленко Т.Д. Роль антиоксидантной ферментативной системы в патогенезе миомы матки / Т.Д. Коваленко, О.Г. Саркисян // Материалы межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и наука: итоги и перспективы», 2006. – С. 81.
17. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management / L. Doherty, L. Mutlu, D. Sinclair [et al.] // Reprod Sci. – 2014. – № 21(9). – P. 1067–1092.
18. Функция сосудистого эндотелия у пациенток с лейомиомой матки / Р.В. Волков, И.Д. Евтушенко, Т.В. Иванова [и др.] // Материалы IX всероссийского научного форума «Мать и дитя» (Москва 2–5 октября 2007). – М., 2007. – С. 351.
19. Сидорова И.С. Миома матки: современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / И.С. Сидорова // М: МИА, 2003. – 255 с.
20. Миометрэктомия – метод выбора органосберегающего лечения больных аденомиозом при больших размерах матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 6 (5). – С. 109–112.
21. Merrill R.M. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005 / R.M. Merrill // Med Sci Monit. – 2008. – № 14. – P. 24–31.
22. Давыдов А.И. Восстановительное лечение после органосберегающих операций у больных подслизистой миомой матки и аденомиозом / А.И. Давыдов, В.В. Панкратов, И.П. Ягудаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 10 (6). – С. 13–21.
23. Giraudet G. Except fertility, place of myomectomy in perimenopause and after menopause / G. Giraudet, J.P. Lucot // Gynecol Obstet Biol Reprod. – 2011. – № 40 (8). – P. 902–917.
24. Тихомиров А.Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – 174 с.
25. Савицкий Г.А. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – 3-е изд. – СПб.: Элби-СПб, 2003. – 236 с.
26. Рецептивность эндометрия у женщин с миомой матки / Е.А. Коган, С.И. Аскольская, П.Н. Буркина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8(2). – С. 42–48.
27. Роль процессов апоптоза и пролиферации в патогенезе простой и пролиферирующей миомы матки в сочетании с аденомиозом / И. Сидорова, Е. Коган, О. Зайратьянц [и др.] // Врач. – 2006. – № 14. – С. 8–12.
28. Тарабрина Е.П. Иммунологические аспекты патофизиологических процессов у женщин с миомой матки на фоне уреоплазменной инфекции: автореферат дис. ... канд. мед. наук / Е.П. Тарабрина. – Саратов, 2009. – 29 с.
29. Sozen I. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyoma / I. Sozen, A. Arici // Fertil Steril. – 2002. – N. 78. – P. 1–12.
30. Яворський П.В. Особливості імунної відповіді при розвитку лейомиоми матки на тлі ожиріння / П.В. Яворський // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2012. – Том 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 346–348.
31. Iwabe T. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis / T. Iwabe, T. Harada, T. Tsudo [et al.] // Fertil Steril. – 1998. – N. 69. – P. 924–30.
32. Карева Е.Н. Мифепристон и миома матки / Е.Н. Карева // Фарматека. – 2010. – № 14. – С. 18–30.
33. Сорокина М. В. Комплексный анализ полиморфизма генов факторов роста и апоптоза и их взаимосвязь с особенностями клинического проявления и течения миомы матки: автореферат дис. ... канд. мед. наук / М. В. Сорокина. – Белгород, 2014. – 24 с.
34. Churnosov M.I. Associations of Cytokines Genetic Variants with Myomatous Knots Sizes / M.I. Churnosov, O.B. Altuchova, N.A. Demakova [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – N. 5(6). – P. 1344–1347.
35. Islam S. Uterine Leiomyoma: Available Medical Treatments and New Possible Therapeutic Options / S. Islam, O. Protic, S.R. Giannubilo [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – N. 98(3). – P. 921–934.
36. Карданова В.В. Генетические детерминанты прогнозирования течения болезни при сочетании миомы матки и аденомиоза: автореферат дис. ... канд. мед. наук / В.В. Карданова. – Москва, 2013. – 24 с.
37. Алтухова О.Б. Изучение молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Б. Алтухова. – Москва, 2010. – С. 24.
38. Madej P. Profile of Selected Cytokines and Growth Factors in Uterine Myomas in Females of Various Age / P. Madej, D. Plewka, D. Pluta [et al.] // International Journal of Gynecological and Obstetrical Research. – 2014. – N. 2. – P. 73–84.
39. Сидорова И.С. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки / И.С. Сидорова, М.Б. Агеев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 6. – С. 34–38.
40. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П.М. Чумаков // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – С. 3–52.
41. Soussi T. p53 website and analysis of p53 gene mutations in human cancer: forging a link between epidemiology and carcinogenesis / T. Soussi, K. Dehouche, C. Beroud // Hum Mutat. – 2000. – Vol. 15. – P. 105–113.
42. Чумак З.В. Экспрессия маркеров апоптозу та проліферації в ендометрії при гіперпластичних станах і аденокарциномі / З.В. Чумак, О.О. Зелінський, М.В. Шаповал, М.С. Істерін // Одеський медичний журнал. – 2013. – № 5 (139). – С. 68–74.
43. Бехтерева И.А. Особенности морфогенеза предрака (папилломавирусная инфекция) и рака шейки матки с позиций паренхиматозно-стромальных взаимоотношений (морфометрическое и иммуногистохимическое исследование): дис. ... докт. мед. наук / И.А. Бехтерева. – Смоленск, 2014. – 276 с.
44. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations / J.H. Segars, E.C. Parrott, J.D. Nagel [et al.] // Hum Reprod Update. – 2014. – № 20 (3). – P. 309–333.

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. У структурі гінекологічної захворюваності лейоміома матки посідає:

- Перше місце
- Друге місце
- Третє місце.

2. Частота лейоміоми матки серед жінок репродуктивного віку:

- 20–30%
- 30–40%
- 40–50%.

3. Лейоміома матки це:

- Мезинхімальна пухлина
- Епітеліальна пухлина
- Моноклональна пухлина.

4. Середній вік виявлення вузлів міоми матки:

- 30 років
- 40 років
- 50 років.

5. Фактори ризику виникнення лейоміоми матки:

- Ранній вік менархе
- Пізній вік менархе
- Пологи
- Аборти
- Регулярне статеве життя.

6. Частота безплідності у жінок з лейоміомою матки:

- 5–10%
- 15–20%
- 25–30%.

7. Зниження ефективності переносів ембріонів при використанні допоміжних репродуктивних технологій спостерігається при:

- Субсерозних вузлах
- Інтрамуральних вузлах
- Субмукозних вузлах.

8. Частота виникнення постгістеректомічного синдрому після радикального лікування лейоміоми матки:

- 20–25%
- 30–35%
- 40–45%.

9. Переважання в лейоматозному вузлі стромальних елементів над паренхіматозними, відсутність мітозів спостерігається при:

- Простій міомі матки
- Клітинній міомі матки.

10. Стимулювальну роль в процесі росту лейоміоми матки відіграє:

- Імунна відповідь Th1-типу
- Імунна відповідь Th2-типу.

11. У пацієнок з лейоміомою матки відзначається:

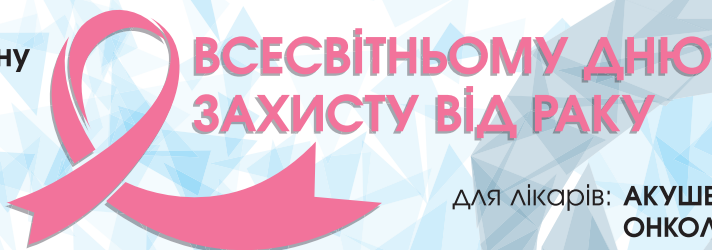
- Підвищення рівнів TNF- α
- Зниження рівнів TNF- α .

Стаття постуила в редакцію 14.12.2015

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.А.ШУПИКА
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

4-5 лютого 2016 року
ПРОВОДИТЬ РЕЕСТРОВУ КОНФЕРЕНЦІЮ,

присвячену



**ВСЕСВІТНЬОМУ ДНЮ
ЗАХИСТУ ВІД РАКУ**



НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ РАКУ

для лікарів: **АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ, ОНКОГІНЕКОЛОГІВ,
ОНКОЛОГІВ, УРОЛОГІВ, ОНКОУРОЛОГІВ**

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ФОРУМ:

«ОНКОЛОГІЯ РЕПРОДУКТИВНИХ ОРГАНІВ: ПРОФІЛАКТИКА ЯК НОВИЙ КЛІНІЧНИЙ ОРІЄНТИР»

Radisson Blu Resort, Bukovel, ділянка Щивки, 220, Поляниця, Івано-Франківська область, 78593

В ПРОГРАМІ:

4 лютого 2016 року - прес-конференція провідних спеціалістів України за спеціальністю «онкологія», «акушерство та гінекологія», «урологія», відкрита лінія питань та відповідей.

5 лютого 2016 року - майстер-класи по діагностиці, лікуванню та профілактиці патології шийки матки, дисгормональних захворювань матки, яєчників та молочних залоз.

Реєстрація відкрита до 1 лютого 2016 року. Кількість учасників обмежена.

Реєстраційний внесок учасника складає 2 000 грн, додатково сплачується участь у дружній вечері - 1200 грн.

Реєстраційний внесок включає 2 дні участі в роботі конференції, харчування (кава-брейки, обід), участь у майстер-класах, матеріали учасника та сертифікат.

Реєстрація здійснюється на сайті www.oncodozor.com.ua, або шляхом відправки повідомлення на електронну адресу info@oncodozor.com.ua

Реєстрація вважатиметься здійсненою, якщо Ви отримаєте електронний лист-підтвердження участі.

Контактна особа від Оргкомітету конференції - Юлія Дорошенко, тел. +38 050 671 77 18; +38 067 55 462 06

Додаткова інформація розміщена на сайтах: www.oncodozor.com.ua; www.unci.org.ua

*Учасники конференції не забезпечуються проїздом та розміщенням – бронювання готелів, проїзд та проживання є відповідальністю учасників.