

Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку

(Огляд літератури)

А.Г. Корнацька, І.І. Ракша, І.С. Колесніченко, Г.В. Чубей

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

Лейоміома матки (ЛМ) одне і найбільш поширених гінекологічних захворювань у жінок. Статистика свідчить, що частота ЛМ складає 12–25% від усіх гінекологічних захворювань і досягає максимальних значень в пізньому репродуктивному і перименопаузальному віці [1, 2, 4, 5]. Якщо раніше вважалося, що ЛМ спостерігається приблизно у 25% жінок старшого віку, то останні масштабні дослідження свідчать про можливість поширення даної патології серед жінок дітородного віку до 80%.

Згідно з сучасними уявленнями ЛМ має моноклональне походження; росте, як генетично аномальний клон клітин, які в результаті мутацій набули властивості нерегульованого росту. Цитогенетичні дослідження свідчать, що всі клітини ЛМ є похідними однієї материнської біогенної клітини [2, 5]. Це гормонально-залежна пухлина, доказом цього є такі чинники: виявлення в пухлині рецепторів до статевих гормонів; поява ЛМ в репродуктивному віці, коли рівень естрогенів високий; регрес пухлини після менопаузи, коли рівень естрогенів досягає мінімуму; виникнення ЛМ у деяких жінок в постменопаузі на фоні застосування естрогенних препаратів [7, 9].

Причини виникнення ЛМ досі є предметом дискусій. На думку багатьох авторів, вони мають багатогранну природу, в основі якої лежить сумарний ефект генних та середовищних чинників [2, 3, 6].

Проблема патогенезу гормонально-залежних пухлин та гіперпластичних процесів, які розвиваються в тканинах статевих органів жінок, продовжує залишатись однією із найбільш актуальних у сучасній гінекології. До сьогодні залишається дискусійним те, чи є ЛМ гормонально-залежним захворюванням [4]. Установлено, що у пацієнток з ЛМ, з регулярним менструальним циклом рівні біоактивних (ЛГ, ФСГ, пролактин) і стероїдних (E_2 , П, Т, кортизол) гормонів в різні фази менструального циклу не відрізняються від нормативних показників [8, 2]. Однак у хворих з ЛМ спостерігаються зміни співвідношення рівнів естрадіолу (Е) і прогестерону (П) в крові в бік відносної гіперестрогенії, це доводить необхідність проведення протирецидивної гормональної корекції у хворих з ЛМ [2, 4, 5, 9, 10]. Встановлена пряма залежність між вмістом в лейоміоматозному вузлі гладком'язової тканини і кількістю рецепторів естрадіолу. Збільшений вміст естрогенів в центрі великих лейоміоматозних вузлів можна розглядати як один із важливих потенційних чинників росту пухлини.

Результати досліджень останніх років свідчать про важливу роль прогестерону в патогенезі ЛМ [2, 3, 8, 9]. Про це також свідчать дані про прискорення росту ЛМ в лютеїнову фазу менструального циклу, а також збільшення експресії Ki-67 (антиген клітинної проліферації) в нормальному міометрії в тій самій фазі. Ураховуючи наведене вище, на сьогодні переглянута існуюча раніше концепція про провідну роль естрогенів в патогенезі ЛМ.

Одним із чинників, які мають значення в рості ЛМ, є апоптоз [7, 9, 10, 13]. Ріст пухлини зумовлений дисбалансом між проліферацією і відмиранням клітин. Важливу роль в регуляції цього процесу відіграє протоонкоген Bcl-2 та пухлинний супресор р53. Підвищення експресії Bcl-2 в клітині змінює хід апоптозу і збільшує тривалість життя даної клітини. Імуногістохімічні дослідження виявили більш високий вміст Bcl-2 в ЛМ у порівнянні з прилеглим міометрієм. Найбільша експресія спостерігається в секреторну фазу менструального циклу [10, 14, 15]. Отже, збільшена експресія Bcl-2 в клітинах ЛМ в порівнянні з нормальним міометрієм може бути одним із молекулярних механізмів, які спричинюють посилений ріст пухлини внаслідок гальмування апоптозу [6, 8, 13].

До факторів, які призводять до виникнення захворювання, відносяться: пізні менархе, ясні менструації, висока частота медичних абортів, наявність екстрагенітальної патології (особливо серцево-судинної) і гінекологічних захворювань, тривала антибіотикотерапія, використання різних гормональних препаратів, зміна імунітету. При оцінюванні ризику виникнення ЛМ простежується генетична схильність до розвитку даного захворювання.

Ріст ЛМ найчастіше відбувається в рамках овуляторного циклу, з повноцінною фазою секреції. У вузлах пухлини рецепторів міститься більше прогестерону, ніж рецепторів естрогенів. У міру розвитку пухлини в її вузлах відбуваються різноманітні цитогенетичні перебудови, зумовлені, можливо, втратою гормональної залежності, і з'являються вторинно по відношенню до її розвитку.

Отже, вивчення основ патогенезу ЛМ допоможе розробити систему не тільки методів лікування, але й профілактики даної патології.

Клініка ЛМ відрізняється широкою різноманітністю і залежить від віку пацієнтки, тривалості захворювання, локалізації і величини пухлини і наявності супутніх патологічних процесів. Нерідко ЛМ перебігає «безсимптомно» – тобто відсутні скарги та порушення менструальної функції. Основними симптомами ЛМ є біль, кровотеча, порушення функції сусідніх органів, ріст пухлини. Біль, як правило, локалізується в нижніх відділах живота і попереку. Часто виражена тривалість болю пов'язана зі швидким ростом пухлини. Гострий біль виникає головним чином при порушеннях кровопостачання в пухлині, його прогресування може призвести до розвитку клінічної картини гострого живота. Переймоподібний біль під час менструації може свідчити про підслизове розташування вузла [5, 6, 10].

Для діагностики ЛМ сьогодні застосовують широкий спектр інструментальних методів дослідження – ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні, комп'ютерні (КТ, МРТ) [1, 5, 10, 13, 15].

У наш час не підлягає сумніву те, що гістероскопія є найбільш інформативним інструментальним методом діагностики підслизових ЛМ [2, 6, 10, 16]. Застосування гісте-

роскопії дозволяє не тільки з високим ступенем точності діагностувати підслизову ЛМ, встановити її розміри, локалізацію та визначити умови для трансцервікальної міомектомії, а також обґрунтувати ступінь ризику останньої.

Лапароскопія – це самий точний метод визначення ЛМ, який дає можливість провести диференціальну діагностику між пухлинами яєчників і матки, детально оцінити їхні топографічні взаємовідношення з органами і структурами черевної порожнини.

У теперішній час розробляють і вдосконалюють два основних напрямки лікування ЛМ: консервативний і хірургічний, при цьому в низці випадків вони є такими, що взаємно доповнюють один одного.

Консервативне лікування, проведене в репродуктивному віці, після виявлення міоматозних вузлів (невеликих і середніх розмірів), дозволяє в низці випадків загальмувати подальше зростання пухлини, попередити операцію з видалення матки, зберегти можливість народити дитину [10, 11, 12].

Показання до консервативного лікування: молодий вік пацієнтки, невеликі розміри лейоматозно зміненої матки (до 10–12 тиж вагітності), міжм'язове розташування лейоміоматозних вузлів, відносно повільний ріст ЛМ, відсутність деформації порожнини матки (тобто центропітальне зростання або підслизова локалізація).

Лікування полягає в нормалізації системних порушень, характерних для хворих з ЛМ: хронічна анемія, запальні процеси матки і придатків, порушення кровонаповнення органів малого таза з переважанням венозного застою і зниження артеріального кровопостачання, порушення функціонального стану нервової системи та вегетативної рівноваги.

Не дивлячись на різні погляди досліджувачів в трактовці пато- та гістогенезу ЛМ, переважає думка, відносно якої ЛМ є гормонально-залежною пухлиною. Доведено, що чутливість тканин пухлини до ендо- та екзогенних гормонів виявляється у більшій частині жінок. Тому можна припустити, що застосування препаратів з антиестрогенною дією на клітини, які містять рецептори естрадіолу, може тою чи іншою мірою гальмувати ріст пухлини. Ураховуючи це, гормональна терапія протягом десятиліть посідала важливе місце в лікуванні хворих з ЛМ. Великий арсенал застосованих засобів, які відрізняються за своєю хімічною структурою, в кінцевому рахунку мають володіти антиестрогенною активністю. З цієї метою застосовували препарати андрогенних гормонів, які сприяють зменшенню або нормалізації розмірів матки в 50% спостережень. Тривалий час для лікування ЛМ застосовували комбіновані естроген-гестагенні препарати (КОК). Дія КОК полягає в пригніченні синтезу гонадотропін-рилізінг-фактора (ГТРФ) внаслідок циклічної секреції та меншою мірою, базальної секреції фолікулоstimулювального та лютеїнізувального гормонів [4, 6, 7, 11–14].

Із упровадженням в клінічну практику прогестагенів ефективність лікування ЛМ зросла. Серед різних методів

широкого застосування набули похідні норстероїдного ряду (норетистерон, норетистерон-ацетат, норетинодрел) [7, 8].

Серед препаратів, які впливають на механізм істинного росту ЛМ, за останні роки широко застосовують агоністи гонадотропін-рилізінг гормонів (аГнРГ), біологічна активність яких значно перевищує активність нативних сполук. Регресія в міоматозному вузлі під дією антагоністів гонадотропіну настає за рахунок пригнічення клітинної проліферації, деградації екстрацелюлярного матрикса, активації апоптозу, зниження усіх основних факторів росту, естрогенних гормонів і порушення біологічних ефектів, які сприяють існуванню патологічного процесу.

Ефективність гормональної терапії зумовлена характером гормональних порушень, наявністю та щільністю рецепторів в міоматозних вузлах і міометрії.

Протягом довгого періоду гістеректомія залишається єдиною тактикою оперативного лікування хворих з ЛМ віком понад 45 років. Нами розроблений диференційований підхід до органозберігальних операцій у хворих з ЛМ, який включає застосування таких методів, як традиційна лапаротомія, – міомектомія, лапароскопія, гістерорезектоскопія. У разі підслизової ЛМ найчастіше застосовують трансцервікальну енуклеацію, яку виконують за допомогою лазероскопії, термальної абляції та гістерорезектоскопії. На сьогоднішній день перспективним напрямком лікування хворих з ЛМ, який є альтернативним хірургічним втручанням, є емболізація маткових артерій (ЕМА). За останні роки з метою лікування ЛМ застосовують фокусований ультразвук під контролем МРТ (ФУЗ-МРТ), який забезпечує коагуляцію певних ділянок в середній органі, під контролем МРТ.

У цілому, слід зазначити, що на сьогодні накопичено великий арсенал консервативних та хірургічних методів лікування ЛМ, які необхідно застосовувати тільки за показаннями, дотримуватись умов, протипоказань та враховувати конкретну клінічну ситуацію, а саме стан органів-мішеней – грудних залоз.

Для запобігання ЛМ необхідно зберігати першу вагітність, особливо у молодих жінок, з так званою спадковою міомою. Аборт викликає ріст міоматозних вузлів і з мікроскопічних вузлів інтенсивно формуються зростаючі міоми. Слід уникати надмірного ультрафіолетового опромінення, підвищеного температурного впливу, особливо у віці після 30 років. За наявності спадкового ризику (міома матки у матері і близьких родичок) пухлина розвивається на 5–10 років раніше, тобто в 20–25 років. Продовження грудного вигодовування протягом 4–6 міс після пологів нормалізує вміст пролактину, який впливає на зміну гістогенезу міоми.

Необхідно підкреслити, що ЛМ є результатом соматичної мутації клітин міометрія внаслідок численних пошкоджувальних чинників. Тому в основі профілактики повинні превалювати здоровий спосіб життя і збереження репродуктивного здоров'я жінок.

Сведения об авторах

Корнацкая Алла Григорьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Ракша Ирина Ивановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Колесниченко Иванна Сергеевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Чубей Галина Валериевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В. Лазерная доплеровская флоуметрия у больных миомой матки и доброкачественными опухолями яичников / Л.В. Адамян, Т.Ю. Смольнова, В.В. Сидоров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 5. – С. 34–39.
2. Адамян Л.В. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки in vivo / Л.В. Адамян, О.В. Зайратьянц, А.Л. Тихомиров и др. // Проблемы репродукции. – 2014. – № 3. – С. 41–44.
3. Бурлев В.А. Воздействие медикаментозной терапии на процессы пролиферации и апоптоза у больных с миомой матки (обзор литературы) / В.А. Бурлев, С.В. Павлович // Пробл. репродукции. – 2004. – № 1. – С. 13–18.
4. Байлюк Е.А. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у женщин с миомой матки / Е.А. Байлюк, Э.К. Айламазян, В.Ф. Семиглазов // Здоровье женщины. – 2008. – № 4 (36). – С. 33–37.
5. Венцовская И.Б. Гиперпролактинемические состояния в практике гинеколога и методы их лечения / И.Б. Венцовская, О.А. Ефименко // Репродуктив. здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 71–76.
6. Вихляева Е.М. Адьювантная терапия при миоме матки / Е.М. Вихляева // Вестн. Рос. Акад. мед. наук. – 1997. – № 2. – С. 16–20.
7. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М. Вихляева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 399 с.
8. Гинекологическая эндокринология / Р.А. Манушарова, Э.И. Черкезова / Мед информ. Агентство. – 2008. – 271 с.
9. Доброхотова Ю.Э. Состояние рецепторного аппарата эндометрия и метаболизм эстрогенов при гиперплазиях эндометрия в позднем репродуктивном периоде / Ю.Э. Доброхотова, Р.О. Юсупова, Р.И. Озерова и др. // Вопросы гинекологии, акуш. и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 52–57.
10. Ковязин В.А. Гормональная регуляция и факторы апоптоза в железистых клетках нормального и патологического эндометрия / В.А. Ковязин, А.Л. Владимирцова, М.В. Самойлов, И.И. Бабиченко // Вопросы гинеколог., акуш. и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 36–42.
11. Корнацька А.Г. Клініко-діагностичні особливості патології щитоподібної залози і молочних залоз у жінок із безплідністю / А.Г. Корнацька, О.Д. Дубенко // Здоровье женщины. – 2009. – № 4. – С. 166–170.
12. Плеханов А.Н. Малоинвазивный доступ – путь к снижению операционных осложнений при хирургическом лечении доброкачественных заболеваний матки / А.Н. Плеханов, Н.А. Татарева, Г.Б. Рябин и соавт. // Гинекология. – 2014. – № 4. – С. 73–76.
13. Сидорова И.С. Миома матки: (Совр. проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / под ред. И.С. Сидоровой. – М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2003. – 254 с.
14. Стрижаков А.Н. Миома матки: патогенез, диагностика и лечение / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.А. Лебедев // Вопросы гинекологии, акуш. и перинат. – 2008. – № 4. – С. 7–19.
15. Татарчук Т.Ф. Современные аспекты лечения лейомиомы матки в репродуктивном возрасте / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевский // Здоровье женщины. – 2004. – 4 (20). – С. 94–97.
16. A prospective multicenter comparative study between myomectomy and uterine artery embolization with polyvinyl alcohol microspheres: long-term clinical outcomes in patients with symptomatic uterine fibroids / G.P. Siskin, R.D. Shlansky-Goldberg, S.C. Goodwin [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2006. – Vol. 17, N 8. – P. 1287–1295.
17. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review / C. Benecke, T.F. Kruger, T.I. Siebert [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2005. – Vol. 59, N 4. – P. 225–230.

Статья поступила в редакцию 16.02.2015

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ**(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)****1. Яка частота лейоміоми у жінок репродуктивного віку?**

- 12–25%
 25–50%
 55–65%
 5–10%

2. Лейоміома матки – це гормонзалежна пухлина?

- Так
 Ні

3. Зміна співвідношення яких гормонів зустрічається при лейоміомі матки?

- Пролактин-естрадіол
 Естрадіол-прогестерон
 ЛГ-ФСГ
 ФСГ-антимюллеров гормон

4. Який найбільш інформативний метод діагностики лейоміоми матки?

- УЗД
 Бімануальний
 Гістероскопія
 Гістеросальпінгографія

5. Які препарати застосовують для лікування лейоміоми матки?

- Оральні контрацептиви
 Гестагени
 Селективні модулятори прогестерону
 Агоністи гонадотропін-релізинг-гормонів

6. Органи-мішені при лейоміомі матки:

- Щитоподібна залоза та грудна залоза
 Надниркові залози
 Підшлункова залоза
 Вилочкова залоза

7. Методи хірургічного лікування лейоміоми матки:

- Консервативна міомектомія
 Емболізація маткових артерій
 Гістеректомія

8. Показання до гістерорезектоскопії при лейоміомі матки:

- Підслизовий лейоміоматозний вузол
 Інтрамурально-субсерозний лейоміоматозний вузол
 Інтрамурально-субмукозний лейоміоматозний вузол

9. Золотим стандартом лікування лейоміоми є:

- Хірургічне
 Консервативне
 Комбіноване

10. До факторів, які спричиняють виникнення захворювання, відносяться:

- Пізні менархе
 Рясні менструації
 Висока частота медичних абортів
 Гінекологічні захворювання
 Тривала антибіотикотерапія

Для получения сертификата отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 03039, Киев, а/я 36.

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:**Ф.И.О.** _____

Место работы _____

Должность _____

Почтовый адрес: индекс _____ Область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____ квартира _____

Телефон _____ **e-mail** _____