

©В.О. Потапов, М.В. Медведєв, Ю.В. Донська

## ПРОБЛЕМА ПОЄДНАНИХ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ МАТКИ (огляд літератури)

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

**ПРОБЛЕМА ПОЄДНАНИХ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ МАТКИ.** Проаналізовані патогенетичні механізми виникнення гіперпроліферативних процесів ендометрія, в основі яких полягають гормональні порушення, що ведуть до посилення проліферативного потенціалу клітин, процесів ангиогенезу, зниження апоптозу клітин, які регулюються клітинними та позаклітинними компонентами на молекулярному рівні. До лікування поєднаної патології матки потрібно підходити диференційовано, з урахуванням імуноморфотипу цих захворювань.

**ПРОБЛЕМА СОЧЕТАНИЙ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ МАТКИ.** Проаналізовані патогенетичні механізми виникнення гіперпроліферативних процесів матки, в основі яких лежать гормональні порушення, що ведуть до посилення проліферативного потенціалу клітин, процесів ангиогенезу, зниження апоптозу клітин, які регулюються клітинними та позаклітинними компонентами на молекулярному рівні. До лікування поєднаної патології ендометрія та міометрія потрібно підходити диференційовано, з урахуванням імуноморфотипу цих захворювань.

**PROBLEM AMALGAMATED HYPERPROLIFERATIVE PROCESS OF UTERUS.** Pathogenetic mechanisms of hyperproliferative processes of uterus were analyzed, which are based on hormonal disorders, leading to increased proliferative potential of the cells, angiogenesis, reduced apoptosis of cells that regulate cellular and extracellular components at the molecular level. Treatment of these disorders should be differential and depend on immunomorphotype of these diseases.

**Ключові слова:** лейоміоми матки, гіперплазія ендометрія, лікування, диференційований підхід, консервативна міомектомія, імуноморфотип.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, гиперплазия эндометрия, лечение, дифференцированный подход, консервативная миомэктомия, иммуноморфотип.

**Key words:** uterine leiomyoma, endometrial hyperplasia, treatment, differential approach, myomectomy, immunomorphotype.

Гіперпластичні процеси ендометрія та міометрія являють собою складну проблему теоретичної та клінічної медицини. Все частіше клініцисти зустрічаються з цією патологією. Лейоміома матки (ЛМ) є поширеною пухлиною жіночих статевих органів, частота якої складає 20-45% [1]. Гіперпластичні процеси ендометрія (ГЕ) в структурі гінекологічних захворювань складають 15-40% [2]. Стійкі рецидивуючі патологічні зміни в ендометрії часто виявляються при супутній ЛМ. Тобто, поєднану патологію ендометрія і міометрія розглядають як єдиний стан репродуктивної системи, що виявляється гіперпластичними змінами гормонозалежних органів [3].

Все частіше клініцисти зіштовхуються з проблемами ведення пацієнток з поєднаною патологією ендометрія та міометрія, які бажають зберегти репродуктивну функцію, що обумовлено наявністю численних скарг, виразністю супутніх хронічних екстрагенітальних захворювань і, що особливо важливо, не до кінця визначеною тактикою органозберігаючого інвазивного та медикаментозного лікування. Відсутність однастих рекомендацій щодо вибору лікувального засобу, дозування, оптимальної тривалості його застосування при лікуванні гіперпластичних процесів ендометрію у жінок з ЛМ можна пояснити недостатнім об'ємом знань про механізми регуляції процесів, що становлять основу розвитку даної патології.

Ендометрій людини представляється недостатньо вивченим об'єктом з погляду аналізу стану системи «епітелій – сполучна тканина – міометрій» в умовах розвитку ЛМ. В останні роки із розвитком молекуляр-

но-біологічних, імуногістохімічних методів дослідження з'ясовано, що існує декілька різних імуноморфотипів міоматозних вузлів та ендометрія із різним ступенем проліферації, апоптозу та експресії рецепторів стероїдних гормонів [4,5].

В основі патогенезу ГЕ та ЛМ полягає патологічний вплив статевих стероїдів на прогресування міоматозних вузлів та ендометрія, який реалізується як прямо, так і опосередковано – через аутокринну стимуляцію клітин. При поєднаних гіперпроліферативних захворюваннях матки порушення гормонально-рецепторного стану ендометрія найчастіше прослідковуються зниженням концентрації рецепторного білка та порушенням транслокації гормон-рецепторних комплексів в ядрах клітин. Змінюється чутливість мембран до стероїдів, уповільнюються процеси асоціації естрадіолу з рецептором, що призводить до збачення посттранскрипційних механізмів у формуванні біологічної відповіді в ядрі [6].

Провідну роль в патогенезі ГЕ відіграють естрогени, які стимулюють проліферативний потенціал клітин шляхом індукування факторів росту (ФР) та їх рецепторів, а також регулювання процесів ангиогенезу [7,8]. Прогестерон пригнічує синтез рецепторів, зв'язуючись з ними, а також стимулює утворення ферментів, що перетворюють естрадіол в менш активний естрон. Відомо, що естрогени беруть участь в регуляції як кількості власних рецепторів, так і рецепторів прогестерону [8,9]. Синтез рецепторів естрадіолу регулюється рівнем плазматичного естрадіолу і внутрішньоклітинного прогестерону, а синтез рецепторів прогестеро-

ну залежить від рівня естрогенів. Естрогени впливають на розвиток пухлинного процесу ендометрія значніше шляхом стимуляції клітинної проліферації, ніж за допомогою дії на процеси апоптозу [8].

Прогресування ЛМ обумовлено дією естрогенів та їх рецепторів – ERa та ERb, які знаходяться в клітинному ядрі [10]. Естрогени підвищують проліферацію міоматозних клітин як прямо, так і опосередковано – шляхом підсилення дії прогестерону на ЛМ. Останні біохімічні, гістологічні та клінічні дослідження говорять про важливішу роль прогестерону у патогенезі ЛМ [11, 12]. При цьому прогестерон і естрогени володіють синергічною дією. Це вказує на етіопатогенетичну роль як естрадіолу, так і прогестерону в розвитку міоми матки і підтверджується високим мітотичним індексом в клітинах тканини міоми в лютеїнової фази [3, 11, 12].

На сучасному етапі вивчення гіперпластичних процесів міометрія і ендометрія визначається роль ФР в реалізації ауто- і паракринних впливів на пухлинний процес в матці [7]. В основі розвитку даних захворювань лежать порушення процесів проліферації та апоптозу клітин, які регулюються клітинними і позаклітинними компонентами на молекулярному рівні. Підвищений вміст ФР і їх рецепторів в гіперплазованому ендометрії та міоматозній матці, що регулюють процеси васкуляризації, призводить до виникнення патологічних кровотеч.

Основу молекулярно-біологічних механізмів розвитку проліферативних процесів являє екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ), що знаходиться під впливом специфічних протеолітичних ферментів –матриксних металопротеїназ (ММП) [13]. Відомо, що ці білки експресуються у всіх тканинах і їх експресія активується в умовах інтенсивної тканинної перебудови. Будь-яка пухлина виступає потужним індуктором синтезу ММП у клітинах стромы. Сприяючи інвазії пухлини та метастазуванню, ММП в той же час стимулюють неоангіогенез. Природними антагоністами ММП, регулюючими і модулюючими їх активність, є тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМП), які, так само як і ММП, експресуються в усіх органах [13]. Порушення динамічної взаємодії системи металопротеїназ та їх тканинного інгібітора призводять до змін нормального протікання процесів росту і деградації ендометрія [13]. Регуляція ММП в ендометрії та міометрії суттєво відрізняється. Визначено, що експресія ММП в тканині міоми виявляється максимальною, коли превалює прогестеронова дія на органи-мішені [14].

Активність проліферативних змін в ендометрії різна: існує «почила», «помірно-активна» і «активна» форми гіперплазії, які відрізняються характером, ступенем виразності і тривалістю патологічних змін слизової матки [9, 15]. Для «активної» форми характерна велика кількість мітозів у клітинах епітелію залоз і стромы. «Почила» форма залозистої гіперплазії виникає в умовах впливу на ендометрій низького рівня естрогенів на протязі тривалого періоду. При неактивній гіперплазії проліферативна активність ендометрія невисока, але, в результаті тривалої дії патологічного чинника (зростання міоматозного вузла, порушення кровообігу міоми) проліферативні зміни

в ендометрії поступово стають більш виразними («активна гіперплазія»). Подальше порушення міжклітинних і клітинно-матриксних взаємин сприяє прискоренню процесів ангіогенезу, що викликає утворення неоангіогенезу і подальшу неопластичну трансформацію клітин ендометрія [8].

Наявність міоматозних вузлів обумовлює порушення міжклітинних і клітинно-матриксних взаємодій в ендометрії, що веде до зміни секреції компонентів ЕЦМ і ФР. Таким чином, в основі розвитку «активної» і атипової форм гіперплазії ендометрію полягає активація проліферативного процесу, за наявності якого внутрішньотканинні фактори порушують генетичний контроль над проліферацією і диференціюванням клітин.

Важливе практичне значення при виборі лікарської тактики має виділення двох форм міоми матки за особливостями гістогенезу [16]. Проста міома – це повільно зростаюча пухлина матки з переважанням сполучно-тканинних елементів і фенотиповою трансформацією міоцитів. Для даного варіанту міоми в більшості випадків характерна відсутність мітозів, постійне дозрівання і диференціювання пухлинних міоцитів, з подальшим їх «старінням», переважання продукції елементів ЕЦМ над проліферативною активністю. Проліферуюча міома матки є активною, швидкозростаючою пухлиною з високим проліферативним потенціалом. У 20% випадків такі міоматозні вузли з настанням менопаузи не зменшуються або навіть збільшуються. Проліферуючі міоми володіють морфогенетичними критеріями істинної доброякісної пухлини міометрія. Клітини м'язових волокон проліферуючої міоми не атипові, але в порівнянні з простою міомою кількість їх на одній і тій же площині значно вища [16].

Лікувальні заходи при ГЕ з наявністю міоми спрямовані на усунення патологічного стимулу, що сприяє розвитку захворювання. Лікувальна тактика при ГЕ у пацієнок з ЛМ, що клінічно проявляються безсимптомним перебігом, повільним ростом та наявністю невеликих поодиноких міоматозних вузлів – консервативна. Проте, застосування гормональної терапії, зазвичай, гестагенів та КОК, необхідної для досягнення та підтримки лікувального ефекту гіперплазії ендометрія, часто обмежене та призводить до відсутності ефекту від лікування або до рецидиву супутньої міоми з урахуванням сучасної концепції патогенезу ЛМ як гормонозалежного захворювання з домінуючим негативним впливом прогестерону [17]. Використання антигонадотропінів в лікуванні поєднаної патології матки на сьогодні обмежене, через їх небажані метаболичні ефекти [18]. Антипрогестини, що позитивно впливають на лікування ЛМ, пригнічуючи клітинне прогресування міоми та знижуючи кількість PR та ER в тканині пухлини, в терапії поєднаних гіперпроліферативних процесів матки виявилися також недостатньо ефективними, викликаючи досить часто ГЕ [19]. Найбільш ефективними препаратами для медикamentозного лікування ГЕ у пацієнок з ЛМ на сьогоднішній день себе зарекомендували агоністи ГнРГ, які пригнічують проліферацію та впливають на процеси апоптозу у клітинах ендометрія та міоми [20]. Відомо, що

агоністи ГнРГ також пригнічують продукцію ароматази в гормонозалежних масах, що знижує локальний синтез естрогенів, впливаючи таким чином, на хибне коло "стимуляції споживанням"[21]. Проте, після припинення їх застосування розміри міоми матки повертаються до її попередніх значень[22], а застосування агоністів ГнРГ довше 6 місяців призводить до виникнення клімактеричних симптомів.

Отже, на сьогоднішній час не існує препарату для тривалого медикаментозного лікування ГЕ у пацієнок з ЛМ. Ефективною тактикою при поєднаних гіперпластичних процесах матки у жінок, які бажають зберегти репродуктивну функцію, є міомектомія з послідувачим лікуванням ГЕ. Вилучення сторонніх гормонозалежних мас (вузлів міоми) із матки розкриває хибне коло "стимуляції споживанням", різко знижує інтенсивність локальної гіпергормонемії та веде до інволюції гіпертрофованого міометрію. Особливе значення має послідуваче лікування ГЕ після таких органозберігаючих методів лікування ЛМ. Метод лікування у післяопераційному періоді повинен бути без-

печним, ефективним у відношенні ГЕ та здатним попереджати розвиток рецидивів міоми, частота яких сягає 10% через 1 рік після операції [23].

Таким чином, міома матки та гіперпластичні процеси ендометрію є широко поширеними захворюваннями, що визначає актуальність проблеми їх лікування. Міома матки і гіперплазія ендометрію є взаємозалежними і взаємообумовленими процесами, про що свідчить їх часте поєднання і спільність патогенетичних механізмів виникнення. Складність і неоднорідність патогенезу даних захворювань, зі стимулюючим впливом на прогресування міоми прогестерону, препарати якого є золотим стандартом в лікуванні гіперплазії ендометрію, відсутність одностайних рекомендацій щодо вибору лікувального засобу, дозування, оптимальної тривалості його застосування при лікуванні поєднаної патології ендометрію та міометрію у жінок, які бажають зберегти репродуктивну функцію, дає підстави про необхідність переглянути питання лікувальної стратегії при гіперплазії ендометрію у жінок з міомою матки з урахуванням імуноморфотипу цих процесів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Литвинова Н.А. Состояние эндометрия у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия, перенесших эмболизацию маточных артерий в пременопаузальном периоде // Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2009. – 28 с.
2. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С.16-20.
3. Уварова Е.В. Сочетанная доброкачественная патология эндо- и миометрия у больных репродуктивного возраста (вопросы патогенеза, диагностики и лечения). // Дисс. докт. мед. наук. -М. - 1993.
4. Мамедбекова Р.Б. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки. Автореф. дисс.канд. мед. наук. М., 2003
5. Місце імуногістохімічних методів у диференційній діагностиці гладком'язових пухлин матки / Шпонька І.С., Потапов, В.О., Медведєв, М.В., Гончарова, Г.С. // Медичні перспективи. — 2009. — V. 14, 2. — P. 39-46.
6. Соболев М.Ю. Роль ультразвуковой томографии в выявлении патологических процессов эндометрия у пациенток постменопаузального периода: Автореф. дисс. канд. – М. 1995.
7. Бурлев В.А. Аутопаракринные нарушения регуляции ангиогенеза при пролиферативных формах заболеваний женской репродуктивной системы // Акуш. и гин. 2006. - №3. - С.34-40
8. Bircan S., Ensari A., Ozturk S., Erdogan N., Dundar I. Immunohistochemical analysis of c-myc, c-jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium // Pathol. Oncol. Res. 2005. - Vol. 11. - P.32-39.
9. Чернуха Г.Е., Кангельдиева А.А., Слукина Т.В. Особенности гормональных взаимоотношений при различных вариантах гиперплазии эндометрия // Пробл. Репрод. 2002. - Т.8, №5. - С.36-40
10. Role of hormonal and reproductive factors in the etiology and treatment of uterine leiomyoma / Walker C. L. // Recent Prog Horm Res. — 2002. — V. 57 — P. 277-94.
11. Стрижова Н.В., Сергеев П.В., Лысенко О.Н. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки // Акушерство и гинекология. – 1998. - №3. – С. 30-33.
12. Кондриков Н.И., Ежова Л.С., Белякв Л.А. Морфологические критерии быстрого роста лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 1997. - №2. – С. 51-54.
13. Curry T.E., Osteen K.G. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact through out the ovarian and uterine reproductive cycle. Endocr. Rev., 2003, Vol. 24, N 4, P. 428—465.
14. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp / Inagaki N., Ung L., Otani T., Wilkinson D. and Lopata A. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. — 2003. — V. 111, 2. — P. 197-203.
15. Коган Е.А., Станоевич И.В., Кудрина Е.А., Ищенко А.И. Морфологические и иммуногистохимические параллели при гиперплазиях эндометрия // Архив патологии. 2007. - №6. - С.21-24
16. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) // ЭЛБИ-СПБ., 2000. 237 с.
17. Современные аспекты и перспективы консервативной терапии фибромиомы матки / Коньков Д.Г., Проценко, А.А. // Здоровье женщины. — 2008. — V. 36, 4. — P. 28-35.
18. Non-surgical management of leiomyoma: impact on fertility / Olive D. L., Lindheim S. R. and Pritts E. A. // Curr Opin Obstet Gynecol. — 2004. — V. 16, 3. — P. 239-43.
19. Uterine myomas: management / Parker W. H. // Fertil Steril. — 2007. — V. 88, 2. — P. 255-71.

20. Супрессивная терапия лейомиомы матки: иммуногистохимическая оценка антипролиферативного эффекта аналога ГнРГ Люп्राйд депо / Потапов В.А., Шпонька, И.С., Медведев, М.В., Польщиков, П.И., Степанова, Д.Ю., Эллуми Мутана, Ивах, В.И. // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2012. — V. 56, 4. — P. 2-6.

21. Inhibition of in situ expression of aromatase P450 in leiomyoma of the uterus by leuprorelin acetate / Shozu M., Sumitani H., Segawa T., Yang H. J., Murakami K. and Inoue

M. // J Clin Endocrinol Metab. — 2001. — V. 86, 11. — P. 5405-11.

22. Репродуктивне здоров'я жінок при лейоміомі матки / Потапов В.О., Медведев, М.В., Степанова, Д.Ю., Польщиков, П.І., Еллумі Мутана // Медичні перспективи. — 2011. — V. 16, 3. — P. 34-38.

23. Лейоміома матки: нові підходи до застосування органозберігаючих технологій в лікуванні / Медведев М.В. // Медичні перспективи. — 2012. — V. 17, 3. — P. 83-87.

Отримано 01.03.13