

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

2010 • Том 4 • №1

**Контрацепция в позднем репродуктивном
и перименопаузальном периодах**

**Терапия урогенитальных расстройств,
обусловленных дефицитом эстрогенов**

МИОМА МАТКИ У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Сидорова И.С.¹, Унанян А.Л.², Коган Е.А.³, Гуриев Т.Д.²

¹ – кафедра акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова

² – кафедра акушерства и гинекологии ФПОВ Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова

³ – кафедра патологической анатомии Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова

Проведено детальное клиническое и морфологическое исследование 101 пациентки молодого возраста (20-30 лет) с диагностированной миомой матки (средний возраст больных составил 24,7±1,5 года). На основании данных анамнеза, комплексного клинического, морфологического и иммуногистохимического исследования подтверждено наличие двух крайних вариантов развития миоматозных узлов в молодом возрасте – простая и пролиферирующая миома, с преобладанием последнего варианта. Зачаток роста возникает из прогенераторных мышечных клеток сосудистой стенки и отличается относительно повышенной экспрессией Ki-67, высокой экспрессией факторов роста, образованием новых микрососудов (CD-34) и низким уровнем апоптоза, что обуславливает их быстрый рост (пролиферирующий вариант развития).

Ключевые слова: миома матки, молодой возраст, апоптоз, пролиферация, ангиогенез, факторы роста.

К числу наиболее частых гинекологических заболеваний, кроме воспалительных, относят миому матки. Ее частота составляет 25-30% [1, 2, 3, 4]. Миома матки встречается в любом возрасте, но чаще в позднем репродуктивном и пременопаузальном периоде. У 3,3-7,8% молодых женщин (до 30 лет) также диагностируют миомы матки [1, 2, 3].

Концепция пато- и морфогенеза, клиники, диагностики и лечения миомы матки широко обсуждается в литературе не одно десятилетие [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9].

Однако многие вопросы, посвященные данной проблеме, остаются дискуссионными и малоизученными. В частности, недостаточно исследованы основные клинико-морфологические варианты развития миомы матки у женщин молодого возраста. При этом недостаточно выделены особенности

преморбидного фона в развитии этой доброкачественной опухоли матки, особенности ее клинического течения.

В последние годы внимание многих исследователей привлечено к изучению апоптоза – гибели клеток путем включения специальной генетической программы самоуничтожения. Апоптоз в настоящее время ассоциируют с патогенезом многих заболеваний, в том числе пролиферативных, онкологических, дисгормональных [2, 8, 10].

В генезе миомы матки у женщин молодого возраста роль апоптоза и факторов роста (фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста) изучена недостаточно.

Цель исследования.

Выявление клинических и молекулярно-биологических особенностей в патогенезе миомы матки у женщин молодого возраста.

Методы исследования.

В процессе обследования изучаемых больных применялся комплекс диагностических методик: анамнестические данные, клинико-гинекологическое обследование, эхография (УЗИ с трансабдоминальным, трансвагинальным датчиком с ЦДК), эндоскопия (гистероскопия, лапароскопия), гистологическое исследование соскобов и макропрепаратов, удаленных во время операций. Учитывались биохимические, гемостазиологические и другие лабораторные показатели.

Эхографическое исследование: в сочетании с цветовой доплерографией и импульсной доплерометрией выполнено всем пациенткам на ультразвуковых аппаратах “Dornier Al 5200” фирмы Daimler-Benz Aerospace – Dornier Medical Systems (Германия) и “Acuson 128 XP 10” фирмы Acuson (США). Лапароскопию осуществляли по традиционной методике с

помощью 10-мм лапароскопа фирмы “Karl Storz” (Германия).

Морфологическое исследование макропрепаратов, удаленных в ходе операции, проводили на кафедре патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова. (зав. каф. – академик РАН и РАМН, проф. М. А. Пальцев). Иммуногистохимические методы изучения биомолекулярных маркеров с использованием высокоспецифичных антител проводили под руководством проф., д.м.н. Е.А. Коган.

Морфологическое исследование проводили у 62 оперированных больных. Для этой цели в каждом случае из матки или миоматозных узлов вырезали кусочки ткани, как из патологически измененных участков, так и из окружающей неизменной ткани. В миоматозных узлах материал брали из центральных и периферических зон, а при наличии макроскопически видимых очаговых изменений – также и по несколько кусочков ткани из таких очагов.

Иммуногистохимический метод: исследование выполнено на операционном материале от 30 пациенток с миомой матки. Исследованию подвергались удаленные миоматозные узлы, а также макроскопически неизменные участки эндо- и миометрия. С целью изучения молекулярно-биологических механизмов патогенеза миомы матки изучались следующие показатели:

- Эпидермальный фактор роста – EGF, и рецептор к нему – EGFR, (Santa Cruz Biotechnology, 1:200);
- Фактор роста фибробластов – FGF, (Calbiochem, 1:100);
- Ki- 67, маркер пролиферации (Novocastra, 1:100);
- CD-34, маркер неогенеза и стволовой костномозговой клетки (Novocastra, 1:100);
- CD-95 – FAS/Apo-рецептор – проапоптотический фактор (Novocastra 1:100);
- Фибронектин (Sigma, 1:100);
- Ламинин (компоненты экстрацеллюлярного матрикса) (Calbiochem, 1:100).

Значения данных показателей оценивались в ткани лейомиомы матки небольших размеров по сравнению с аутологичным эндо- и миометрием.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Epi Info 5.0 (CDC; США).

Результаты собственных исследований и их обсуждение.

Для решения поставленных задач в настоящее исследование была включена 101 пациентка молодого возраста (20–30 лет) с диагностированной миомой матки. Обследование проводилось на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФППОВ, в гинекологическом отделении ГКБ № 40 (главный врач – проф. А.Я. Самохин).

Критерием отбора пациентов явилось наличие миомы матки у пациенток молодого возраста (20–30 лет).

Миомэктомия произведена у 51 женщины (50,4%), удаление матки (надвлагалищная ампутация матки) – у 11 (10,8%). Средний возраст больных составил $24,7 \pm 1,5$ года, средняя длительность заболевания с момента впервые диагностированной миомы матки – $3,4 \pm 1,1$ год.

Нами рассмотрены особенности клинического течения двух клинико-морфологических вариантов миомы матки у женщин молодого возраста.

Основными клиническими проявлениями простой миомы матки в молодом возрасте являются малосимптомное течение, небольшие размеры, подбрюшинно-межмышечная локализация миоматозных узлов, медленный рост (у 47,8%), невыраженный болевой синдром (у 23,8%). Чаще всего больные обращались по поводу бесплодия, самопроизвольного выкидыша или для профилактического осмотра.

Наличие воспалительных заболеваний органов малого таза имело место у каждой четвертой женщины. Патологические маточные кровотечения выявлены у 28,5% больных. Сопутствующая патология яичников (увеличение размеров, кистозное изменение, кисты, доброкачественные опухоли) обнаружена у 9,5% пациенток.

Пролиферирующая миома матки у женщин молодого возраста характеризуется быстрым увеличением размеров матки (в 18,3%); более частыми патологическими маточными кровотечениями (в 31,7%), что обусловлено гиперпластическим процессом эндометрия, с развитием легкой и умеренной анемии – в 63,4% случаев. Синхронно развивается дисгормональная патология молочных желез (фиброзно-кистозная мастопатия) – у 17,1% пациенток.

Пролиферирующая миома чаще имеет межмышечную локализацию и центрипетальный рост (9,7% наблюдений), межмышечно-подбрюшинную локализацию (43,9% наблюдений). Маточные кровотечения сопровождаются развитием хронической анемии в 19,5% случаев. Надо отметить, что в большинстве наблюдений имеет место сочетание указанных признаков.

Наследственная предрасположенность к опухолевым заболеваниям матки и придатков имеет место у всех групп обследованных женщин, но более часто наследственный фактор отмечается у женщин с растущей миомой матки.

При морфологическом исследовании нами выявлено, что макроскопически простая миома матки представлена узлами из плотной белесоватой волокнистой ткани с четкими границами и чаще встречалась в виде единичных узлов (1–4 узла). Размеры узлов не превышали 1–4 см в диаметре. Локализованы простые миомы были преимущественно субсерозно и межмышечно, ближе к серозной оболочке

матки. Миоциты в этих зонах миометрия обладают повышенной синтетической активностью (продукция экстрацеллюлярного матрикса), что отражается на структуре миом этой локализации.

От прилежащих участков миометрия они отделялись как бы капсулой (псевдокапсула миомы), которая при микроскопическом исследовании была представлена сдавленными и уплощенными гладкомышечными элементами, фибробластами, тесно переплетенными с большим количеством коллагеновых волокон.

Морфологически простые миомы характеризовались хорошо очерченными пучками из гладкомышечных клеток. В «молодых» опухолевых узлах небольшого диаметра миоциты имели ядра довольно крупных размеров эллипсоидной формы, а в «старых» опухолевых узлах большого размера – небольшие ядра, приближающиеся по своей форме к палочковидным. Паренхиматозный компонент (гладкомышечные клетки) опухоли сочетался с различным по степени выраженности стромальным (соединительнотканым) компонентом – экстрацеллюлярным матриксом.

Таким образом, для простой миомы характерны процессы созревания и дифференцировки опухолевых миоцитов с последующим их «старением», преобладание синтетической функции (продукции элементов экстрацеллюлярного матрикса) над пролиферативной активностью. Строма простых миом представлена чаще развитой соединительной тканью с большим количеством коллагеновых волокон. Сосудистая сеть простых миом была выражена в различной степени. Сосуды синусоидного типа были единичными и явных признаков пролиферации миоцитов вокруг них не наблюдалось.

Миоматозные узлы при пролиферирующем варианте развития отличались большими размерами (до 9 см в диаметре), множественным характером, межмышечной с центрипетальным ростом локализацией, или субмукозным расположением. Это свидетельствует о том, что такие узлы развиваются из клеток тех зон миометрия, для которых характерны миоциты с выраженной сократительной активностью, способные к быстрой пролиферации (гиперплазии) и гипертрофии, но с относительно невысокой синтетической функцией (сниженная продукция экстрацеллюлярного матрикса).

Макроскопически узлы этой опухоли также имели границы с прилежащим миометрием, но консистенция их была более мягкой, чем у простой миомы. На разрезе они имели вид однородной ткани, нередко с множественными кровоизлияниями.

При микроскопическом исследовании очаги пролиферации опухолевых миоцитов чаще всего локализовались в периваскулярных пространствах вокруг сосудов, которые, как правило, имели строение

синусоидных, а также в периферических отделах опухолевых узлов, реже в толще опухоли. В отдельных случаях вся миома представляла собой узел, представленный из пролиферирующих миоцитов с синусоидными сосудами. Гистологически участки пролиферации миоцитов были представлены крупными гладкомышечными клетками с «сочными» крупными и гиперхромными ядрами, которые на поперечных срезах имели округлую форму. Размеры ядер миоцитов были достаточно однородными. Клеточные элементы располагались упорядоченно в виде тяжей и пучков. Строма в зонах пролиферации была представлена незначительно выраженной рыхлой соединительной тканью, часто с явлениями отека. По-видимому, эти опухолевые миоциты отличаются невысокой синтетической активностью (низкая продукция экстрацеллюлярного матрикса).

Миометрий вне узлов опухоли (в случаях пролиферирующих миом) имел признаки гипертрофии в виде утолщения мышечных волокон, увеличения размеров миоцитов и их ядер, увеличения содержания хроматина, разволокнения мышечных волокон за счет увеличения стромального компонента. В строме отмечалось повышенное количество капилляров на единицу площади и их полнокровие. Среди гипертрофированных гладкомышечных клеток определялись множественные участки в виде микроскопических зачатков активных «зон роста».

С целью выявления **молекулярно-биологических** особенностей патогенеза миомы матки нами проведены иммуногистохимические исследования удаленных препаратов 30 пациенток.

Значения показателей апоптоза, пролиферации, неопластического фактора роста оценивались в ткани лейомиомы матки небольших размеров (пролиферирующей и простой), а также в аутологичном эндо- и миометрии.

В митотически активных (пролиферирующих) миомах четко определялась зона роста опухоли вокруг сосудов синусоидного типа. При этом уровень маркера пролиферации Ki-67 оказался выше в пролиферирующих миомах матки (0,66%), чем в простых миомах матки (0,04%).

В целом необходимо отметить то, что пролиферативная активность в миомах матки невысока, что характеризует их как доброкачественные опухоли. Локализация очагов пролиферации в околососудистой зоне может указывать, что источником ее являются прогениторные клетки сосудистой стенки, что подтверждалось при исследовании экспрессии CD-34 – маркера эндотелия и костномозговых стромальных клеток.

Наряду с показателем пролиферации уровень экспрессии проапоптотического фактора CD-95 оказался наиболее высоким в аутологичных эндо- и миометрии (по 2,5 б. соответственно), а наименьший его показатель был в узлах пролиферирующих

миомах (1,4 б.), что свидетельствует о низкой готовности к апоптозу клеток опухоли, способствующей увеличению размеров лейомиомы.

Исходя из полученных данных следует, что рост миомы матки происходит не столько за счет пролиферации, сколько за счет гипертрофии миоцитов, стимулированной факторами роста по аутокринному механизму, и относительно низкой готовности опухолевых клеток к апоптозу.

В узлах миомы матки CD-34 обнаружен не только в эндотелии микрососудов, но и в отдельных клетках сосудистой стенки и периваскулярной ткани. Кроме того, CD-34 выявляли в эндотелии сосудов миометрия и эндометрия.

Уровень CD-34 оказался выше в пролиферирующих миомах (23,5 у.е.) по сравнению с простыми миомами (5 у.е.), что свидетельствовало об усилении процесса неангиогенеза в активных миомах матки.

Компоненты экстрацеллюлярного матрикса – ламинин, фибронектин, преобладали в простых миомах (ламинин 4,5; фибронектин 5,5) по сравнению с митотически активными (ламинин 3,4; фибронектин 2,8). В результате наших исследований уровни компонентов экстрацеллюлярного матрикса коррелируют с показателем маркера неангиогенеза – CD-34, что согласуется с данными А. Augustin (1998 г.) об ингибирующей роли ламинина и фибронектина на ангиогенез.

В активных миомах матки была более выражена экспрессия факторов роста FGF, EGF, и EGFR-рецепторов по сравнению с простыми миомами (соответственно, FGF 2,8–1,5; EGF 3,6–1,5; EGFR 3,4–0,5), а также по сравнению с аутологичным мио- и эндометрием.

Таким образом, полученные данные позволили выявить, что для возникновения миомы матки у женщин молодого возраста характерно:

- Чаще быстрорастущая, пролиферирующая миома матки с наличием множественных узлов. Преобладание межмышечной локализации с центрипетальным ростом узла;
- Повышенная экспрессия факторов роста, фактора неангиогенеза и снижение проапоптотической активности;
- Для простых миом характерно преобладание компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ламинин, фибронектин).

Исходя из результатов иммуногистохимического исследования можно предположить, что факторы роста (EGF, FGF), продуцируемые миомой матки, через пара- и аутокринные механизмы могут способствовать:

- росту миомы за счет гипертрофии и пролиферации;
- гипертрофии миометрия, что сопровождается увеличением толщины миометрия у больных с митотически активными лейомиомами;

- возникновению гиперпластических процессов эндометрия, что подтверждается клиническими данными частого сочетания гиперплазии эндометрия у больных с пролиферирующим вариантом миомы матки;

- усилению неангиогенеза, неправильному формированию сосудов с низкорезистентным кровотоком, что более выражено в пролиферирующих миомах. С учетом гепаринсвязывающей способности факторов роста, причиной патологических маточных кровотечений может явиться накопление эндогенного гепарина в матке.

Полученные данные позволяют по-новому рассматривать патогенез патологических кровотечений при миоме матки, которые обусловлены следующими факторами: наличием гиперпластических процессов в эндометрии, усилением неангиогенеза в эндометрии под действием факторов роста, образованием «патологических» низкорезистентных сосудов; связыванием гепарина факторами роста (FGF, EGF), а также его накоплением в матке.

Таким образом, факторы роста, продуцируемые лейомиомой матки, регулируют не только рост опухоли, но и приводят к изменению эндо- и миометрия, нередко ведущему к патологическим маточным кровотечениям.

Резюмируя полученные данные, следует подчеркнуть, что выявленные особенности пролиферации, апоптоза и неангиогенеза указывают на новые аспекты патогенетически обоснованной терапии миомы матки, заключающиеся в разработке препаратов, способствующих ингибированию процессов пролиферации, неангиогенеза и стимулированию апоптоза. По-видимому, данная группа препаратов займет важное место в арсенале терапевтических средств для консервативного лечения на начальном этапе развития миоматозных узлов у женщин молодого возраста.

Литература:

1. Руководство по эндокринной гинекологии // Под редакцией Вихляевой Е.М. – М.:МИА, 1998. – 765 с.
2. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения), М.,МИА, 2003.
3. Уварова Е.В. Комплексное поэтапное восстановительное лечение больных миомой матки переходного возраста после удаления опухоли: Дис... канд. мед. наук. – М., 1982.
4. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. и др. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2003; – 2(3). – С. 5–9.

5. Сидорова И.С. Миома матки: возможности лечения и профилактики // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 7. – Том 10.
6. Уварова Е.В., Адамян Л.В., Стрижакова М.А. и др. Рецидивирующая миома матки у юной пациентки (клиническое наблюдение) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – № 1– С. 53–57
7. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Оперативная гинекология – хирургические энергии. – М.: Медицина: Антидор, 2000.–861 с.
8. Вихляева Е.М. Молекулярно–генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии ведения больных лейомиомой матки. // Вопросы онкологии. 2001. Том 47. №2. С.200–204
9. Стрижакова М.А., Панов В.О., Уварова Е.В. и др. Магнитно–резонансная томография: возможности исследования органов мочеполовой системы у девочек с пороками развития и объемными образованиями внутренних гениталий. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – № 1– С. 44–52.
10. Пальцев М.А. Молекулярная медицина: достижения и перспективы.// «Молекулярная медицина». – 2004.–№4. – С.3–8.

UTERINE FIBROSIS IN YOUNG PATIENTS: CLINICAL AND PATHOGENETIC CHARACTERISTICS

Sidorova I.S., Hunanyan A.L., Kogan E.A., Guriev T.D.

Detailed clinical and morphological study was undertaken on 101 young patients (age 20-30) diagnosed with Uterine fibrosis (the average patient age was 24,7±1,5 years). From the medical history, integrated clinical and morphological study, immunological analysis it was proved to exist two seldom forms of myomatous nodes at a young age: simple fibroid and invasive fibroid, that prevails. The growth originates in a vessel wall from the progenerating muscle cells with relatively high Ki-67 expression, high expression of growth factors and formation of new micro vessels (CD-34). These muscle cells have a very low apoptosis activity that determines the fast proliferation of cells (invasive fibroid).

Key words: uterine fibroid, young age, apoptosis, proliferation, angiogenesis, growth factor.