

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ МИОМЫ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ихтиярова Г.А., Ҳамидова Ш.Ш., Нарзуллоева Н.С.,

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Узбекистан.

✓ Резюме

В данной статье представлен обзор научных исследований зарубежных и отечественных ученых за последние годы по изучению факторов развития миомы матки.

Ключевые слова: этиология, этиопатогенетические основы, миома матки.

БАЧАДОН МИОМАСИ КЕЛИБ ЧИҚИШИНИНГ ЭТИОПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАРИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)

Ихтиярова Г.А., Ҳамидова Ш.Ш., Нарзуллоева Н.С.,

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро Давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон.

✓ Резюме

Ушбу мақолада яқин ва узоқ хориж ҳамда республикаимиз олимларининг бачадон миомасининг келиб чиқиши, ривожланиш омилларини тадқиқ этишга доир охирги йиллардаги илмий изланишларини ўрганиш натижалари шарҳланган.

Калит сўзлар: этиология, этиопатогенетическ асослар, бачадон миомаси.

ETIOPATHOGENETIC BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF UTERINE FIBROIDS (REVIEW ARTICLE)

Ikhtiyarova G.F., Khamidova Sh,Sh, Narzulloeva N.S.,

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Uzbekistan.

✓ Resume

This article provides an overview of the scientific research of foreign and domestic scientists in recent years on the study of the development factors of uterine fibroids.

Актуальность

Несмотря на высокую распространенность заболевания, до последних лет сравнительно немного фундаментальных исследований было направлено на выявление причинной обусловленности и патогенеза миомы матки из-за редкости ее злокачественного преобразования. Однако, несмотря на доброкачественное течение, миома матки является причиной значительного снижения качества жизни у значительной части женского населения [1,4].

По данным разных авторов, миома матки страдает от 25 до 50% женщин старше 35 лет. Имеются сведения, что истинная доля этой патологии как у нас в стране, так и за рубежом достигает 77%. В последние годы отмечается рост частоты обнаружения миомы матки у женщин молодого возраста (20-25 лет), что во многом связано с внедрением новых, более совершенных методов диагностики и большей их доступностью [1,3].

Миома матки - заболевание полиэтиологическое. В литературе описано множество гипотез возникновения опухоли, а также многочисленные факторы риска развития и прогрессирования заболевания, обусловленные как эндогенными, так и внешне средовыми причинами. При этом до настоящего времени нет единого представления о механизмах возникновения доброкачественного опухолевого процесса в миометрии [2].

Считается, что миома матки диагностируется у 30-35% женщин репродуктивного возраста, чаще в позднем репродуктивном возрасте, а у 1/3 пациенток она становится симптомной [2,3].

Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки основаны на представлениях о научных фактах из области цитогенетики, молекулярной генетики, эндокринологии, иммунологии, сферы межклеточного взаимодействия. На основе цитогенетического анализа биоптатов тканей миомы было доказано, что в 40-50% случаев миом при кариотипическом анализе у пациентов обнаруживаются различные хромосомные аномалии [5,7].

Как следствие, миома матки становится главной причиной гистерэктомии во многих странах, например в США она является основанием приблизительно для 1/3 всех гистерэктомий, а это примерно 200 тыс. гистерэктомий ежегодно [3]. В России, по различным данным, миома матки является причиной гистерэктомии в 50-70% случаев при заболеваниях матки [4,8].

Клинические проявления опухоли связаны с маточными кровотечениями, болью, сдавливанием смежных органов, нарушением не только их функции, но и фертильности, включая бесплодие и не вынашивание беременности [5,11].

Причины развития миомы матки неизвестны, но научная литература содержит большой объем информации, имеющий отношение к эпидемиологии, генетике, гормональным аспектам и молекулярной биологии этой опухоли.

Повышение риска миомы матки, связанное с увеличением репродуктивного возраста, было продемонстрировано во многих эпидемиологических исследованиях [6]. Доказано, что среди пациенток, оперированных по поводу миомы матки, преобладают женщины в возрасте от 40 до 50 лет, хотя данные выво-

ды можно объяснить более выраженным ростом оплохоты в этот возрастной период, а также моральной готовностью женщин позднего репродуктивного периода к гинекологической операции [7,15].

Гистологический материал, представляющий собой 2-миллиметровые по толщине участки матки, подтвердил одинаковую заболеваемость миомой в пре- и постменопаузе (74 и 84% соответственно), но размеры узлов миомы в постменопаузе оказались меньше [8].

В настоящее время имеется целый ряд публикаций о наличии связи между ожирением и увеличением заболеваемости миомой матки. По данным проспективного исследования из Великобритании риск миомы матки увеличивается приблизительно на 21% на каждые 10% прибавки массы тела; подобные результаты были получены после анализа индекса массы тела (ИМТ), а не веса пациенток. В исследовании, проведенном в Таиланде, методом "случай-контроль" наблюдали 6% увеличение риска для каждого изменения ИМТ на 1 единицу [9,10].

В исследовании методом "случай-контроль" японских авторов женщин с ожирением (ИМТ <25, процент жировой прослойки > 30) или с висцеральным типом распределения жира (окружность талии >80 см) относят к группе с достоверно более высоким риском развития миомы матки. В американских исследованиях показано, что 51% пациенток, которым была выполнена гистерэктомия по поводу миомы матки или миомэктомия, имели избыточную массу тела, а 16% - ожирение. Авторы сравнили свои результаты с результатами подобного исследования, проведенного национальной исследовательской группой в США, и включенного в обзор РОА, по данным которого 25% пациенток с миомой матки имели избыточную массу тела и 7,2% ожирение [10,12].

Корреляция между ожирением и увеличением риска миомы матки, вероятно, опосредована гормональными факторами, связанными с ожирением. Известно несколько специфических гормональных особенностей, ассоциированных с ожирением.

Согласно классическим работам К.П.Улезко-Строгановой, проведенным в 30-е годы, образование зачатков миомы матки происходит на эмбриональном этапе, что подтверждают и некоторые современные исследования. Клетки-предшественники (недифференцированные клетки мезодермального происхождения - мюллерова протока) сохраняются в миометрии и начинают расти после менархе на фоне выраженной активности яичников под действием эстрогенов и прогестерона. Установлено, что миома матки развивается вследствие соматических мутаций миоцитов, которые накапливаются в миометрии к 35-45 годам жизни женщины из-за всевозможных неблагоприятных влияний.

Возможно, что определенную роль в развитии заболевания играет нарушение нервно-мышечной регуляции миоматозных узлов. Г.А.Савицкий и соавт. (1986) установили, что в миоматозных узлах не обнаруживают холин- и адренергических нервных структур. Это дало авторам основание утверждать, что узел миомы матки является абсолютно денервированным образованием. По мнению Г.А.Савицкого и соавт. (2000), миома матки - это продукт очаговых нарушений генетически детерминированного гормонозависимого процесса гиперплазии и гипертрофии миоци-

тов миометрия. В основе патогенеза миомы матки должны лежать факторы, прямо связанные с поломкой механизмов, обеспечивающих и контролирующих процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов миометрия.

Миома может возникать в ответ на повреждение миометрия воспалительными, механическими и другими факторами. При этом промежуток времени от воздействия возможного этиологического фактора до момента первого обнаружения миомы матки составляет в среднем 6-10 лет.

При бактериологическом исследовании удаленных миоматозных узлов выявлено наличие в них ассоциированной микробной флоры. Идентификация флоры с помощью полимеразной цепной реакции подтвердила присутствие в миоме матки *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerellavaginalis*, *Mycoplasma hominis* и т.д., даже при их отсутствии в лежащих ниже отделах половых путей на момент обследования. Это позволило авторам рассматривать миоматозные узлы как патологические реактивные (регенераторные) пролифераты, возникающие вследствие повреждения миометрия, например, вокруг очагов персистирующей инфекции, хотя инфицирование миомы матки может быть вторичным. По мнению Е.М.Вихляевой и соавт. (1990), миома матки также представляет собой очаговую гиперплазию гладкомышечных клеток и только в 15-20% случаев имеют признаки истинного опухолевого роста.

Наследственную предрасположенность к развитию миомы матки при изучении родословных обнаруживают в каждом третьем случае. В ряде исследований установлено, что миома матки бывает чаще у афроамериканских женщин, чем у белых американок, и это нельзя полностью объяснить различиями в комплекции, социально-экономическом статусе, доступности медицинской помощи и т.д. Согласно данным Е.М.Вихляевой, известны и семейные формы миомы матки. Существование наследственного фактора в этиологии миомы матки подтверждают семейные исследования синдрома Рида. Для этой наследственной болезни характерно появление у женщин множественных кожных лейомиом либо миомы матки, а нередко и сочетание обоих указанных типов опухолей. Потенциальный локус для множественных лейомиом картирован на хромосоме 18,11,32, однако пока генов-кандидатов в данной области не идентифицировано.

Наиболее часто в репродуктивном возрасте быстрый рост миомы матки является ложным и для него характерно преобладание не пролиферативных процессов, а наличие воспалительных изменений на фоне активации урогенитальной инфекции, вызванной условно патогенными микроорганизмами, отека и нарушения кровообращения в опухоли.

Многочисленные исследования указывают на изменения иммунного статуса при миоме матки. Они касаются дифференцировки иммунокомпетентных клеток, синтеза интерлейкинов, интерферонов, активности системы комплемента и др. Принято считать, что миома матки часто сочетается с гиперплазией эндометрия. Однако, по мнению Б.И.Железнова (1980), Д.В.Якубович и Н.И.Кондрикова (1980), гиперплазия эндометрия, относящаяся к числу наиболее распространенных патологических процессов матки, не может не сочетаться с ЛМ в том или ином проценте наблюдений [11,14].

Одно из центральных мест в проблеме миомы матки занимает вопрос об особенностях гормонального статуса и функциональном состоянии репродуктивной системы по мере развития заболевания. Проведенные исследования подтвердили, что у 2/3 больных гормональные параметры менструального цикла не отличаются от соответствующих нормативных показателей. У больных с недостаточностью лютеиновой фазы и с ановуляторными циклами выявляют изменения в содержании в крови ФСГ и миомы матки, зависящие в большей степени от функционального состояния репродуктивной системы, чем от наличия опухоли матки [12].

В ткани миомы матки и нормального миометрия обнаружены рецепторы гонадолиберина и тройных гормонов гипоталамуса, что указывает на возможность их прямого действия (как и их агонистов) на ткань миомы матки и миометрия [13,15].

Предполагают, что соматотропин может играть роль инициатора развития миомы матки. Это подтверждают тем, что у женщин с акромегалией чаще возникают миомы матки. Установлено, что у больных с миомой матки моложе 40 лет содержание пролактина в плазме находится в пределах доверительного интервала нормы здоровых женщин, а у больных старше 40 лет значительно превышает ее. Кроме того, что клетки миомы матки также секретируют пролактин. Однако роль этого гормона в патогенезе миомы матки и его влияние на рост опухоли пока неясны [14,17].

Известно, что образование опухолей сопровождается ослаблением иммунной защиты. Можно предположить, что нарушение иммунного надзора может служить пусковым механизмом и в развитии такой доброкачественной опухоли как миома. Проведенные исследования выявили изменения клеточного состава основных популяций иммунокомпетентных клеток, активации клеток, цитокинового фона как на системном (периферическая кровь), так и на локальном (эндометрий, ткань миоматозного узла) уровне. Кроме того, нарушения иммунного фона зависели от темпов роста опухоли и ее типа [15].

Кроме того, обнаружена связь не только иммунных нарушений с количеством миоматозных узлов, но и достоверная положительная связь между количеством выявленных опухолевых узлов и относительным содержанием CD4+CD8- клеток, тогда как уровень CD3+CD16+CD56+ лимфоцитов в периферической крови, напротив, снижается [16].

Кроме того, риск заболеваемости миомой матки выше у нерожавших женщин, для которых, возможно, характерно большое количество ановуляторных циклов, а также ожирение с выраженной ароматизацией андрогенов в эстрон в жировой ткани. Согласно одной из гипотез, основополагающую роль в патогенезе миомы матки играют эстрогены. Тем не менее, говорить об основополагающей важности эстрогенов независимо от прогестерона нельзя, так как содержание прогестерона в крови, подобно эстрогенам, циклически изменяется в течение репродуктивного возраста, а также значительно повышено во время беременности и снижено после менопаузы [17]. Традиционно принято считать, что беременность способствует росту миомы матки. Однако после внедрения в клинику УЗИ появилось несколько работ, в которых отмечалось, что только небольшая часть узлов (одна

треть или меньше) увеличивается во время беременности, тогда как большинство остается неизменными или даже уменьшаются [18].

Частота осложнений, связанных с миомой матки при беременности, составляет примерно 10%. По данным отечественных исследователей, частота осложнений течения беременности у женщин с миомой матки составляет в среднем 70%. По некоторым данным, почти у 80% женщин с миомой диаметром более 5,0 см, наступление и протекание беременности связаны с очень высоким риском потери органа, абдоминального родоразрешения, послеоперационных осложнений и т.д. [19].

Принимая во внимание, что определенную роль в развитии этого заболевания играют эстрогены и различные изоформы прогестерона, гормональная терапия занимает ведущее место в консервативном лечении данного заболевания. При выборе тактики ведения необходимо выделять симптомное и бессимптомное течение этого заболевания.

Вывод

Таким образом, развитие миомы матки имеет мультифакториальное происхождение и формирование миоматозного узла сопровождается значительными изменениями как на системном, так и на локальном уровне. Данное настоящее исследование представляет одно из современных направлений эндокринной гинекологии, ювениологии и репродуктологии в изучении патогенеза СФПКЯ. Впервые выделены особенности продукции фолликулярного статуса (гомоцистеина), гормоны овариального резерва (АМГ), витамина Д 25(ОН) у девушек с СФПКЯ в зависимости от наличия клиника- метаболических нарушений и обоснованы методические подходы к фармакологической коррекции выявленных гормонально-метаболических нарушений. В дальнейших научных исследований нами планируется определение прогностических критериев. Впервые будет разработан алгоритм реабилитации репродуктивной системы девушек с СФПКЯ в зависимости от клинической формы патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Егунян А.Ш. Клинико-морфологические особенности миомы матки, требующей хирургического лечения, в возрастном аспекте: автореф. дис. канд. мед. наук. - Челябинск-2008. - С. 143.
2. 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. - № 6. - С. 45-51.
3. Mavlyanova N.N. The State of the Cytokine Status in Pregnant Women with Fetal Growth Retardation / Mavlyanova N.N., Ixtiyarova G.I., Tosheva I.I., Aslonova M.Zh., Narzullaeva N.S. // Journal of Medical - Clinical Research & Reviews-2020.-№4(6).- ISSN 2639-944X.-P.18.
4. Беженарь В.Ф., Цыпурдеева А.А., Долинский А.К., Бочоришвили Р.Г., Лапароскопическая гистерэктомия -семилетний опыт. // Ж. акушерства и женских болезней.-2011.-.N.4.-С.12-19.
5. Нарзуллоевой Н.С. Патогенетическое обоснование дифференцированной иммунотерапии у женщин с миомой матки.-автореф. дис. к.м.н., СПб.-2020.С.23.
6. Segars J.H. et al Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and., 2014
7. Коган И.Ю., Беженарь В.Ф., Долинский А.К., Чмаро М.Г., Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки // Акушерства и женских болезней - 2012.С.113-118.

8. Нарзуллоева Н.С.,Олимов Ж.Н.Иммунологические ответы у репродуктивного возраста женщин с миомой матки// "Молодые ученые-медицине" Материалы XIX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием 5 июня 2020 года в г.Владикавказ С-222-225
9. Somigliana E. et al.Fibroids and female reproduction a critical analysis of the evidence //Human 2007 Reproduction -2007.Vol.13-No. 5-P.465-76.
10. Brady D.D,Dunson D.B.,Hill MC,Cousins D,Schectman J.M. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white woman:ultrasound evidence //Am.J.Obstet.Gynecol.-2003.-188(1).-P.100-7.
11. Ciavattina A.etal.Uterine Fibroids:Pathogenesis and Interactions with Endometrium and endometrial Junction//Obstet Gynecol Int. 2013
12. Сотникова Н.Ю.,Воронин Д.Н.,Анциферова Ю.С.,Малышкина А.И.,Нагорный С.Н.,Нарзуллоева Н.С.Пролиферация и апоптоз миофибробластов в патогенезе лейомиомы/ // Назарий ва клиник тиббиёт № 1 -2019 Тошкент,
13. Манушарова Р.А.,Черкезова Э.И. Учебно-методическое пособие.Применение аналогов гонадотропин -рилизинг -гормона при гормонально зависимых заболеваниях.2005
14. Nargiza NarzullaevaFeatures of cytokine expression in serum of peripheral blood in women with uterine myoma /Nargiza Narzullaeva, Nargiza Makzumova Ma'mur Abdurakhmanov// Fimsa 2018 Abstract Book "Crosstalk between Innate and Adaptive Immunity in Health and Disease"10-13 November 2018,Mandarin Hotel,Bangkok
15. Н.СНарзуллаева. Динамика цитокинов в результате воздействия фитофлаваноидов у женщин с миомой матки / Н.СНарзуллаева. Д.А, Мусаходжаева М.М,Абдурахманов Г.А.-Ихтиярова // Российский иммунологический журнал Том 13(22),№2 2019 Апрель-июнь
16. Chen W.J.,2003Conversion of Peripheral CD4+CD25-Na?ve T Cells to CD4+CD25+Regulatory T Cells by TGF-? Induction of Transcription Factor Foxp3 // The J. of Experimental Medicine. 2003.-Vol.198-№12.-P.1875-1886.
17. Дюжева Е.В.,Коган Э.А.,Калинина Е.А.Кузьмичев Л.Н" Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО" Акушерство и гинекология.-2011.-№.С6-11
18. Masters A., Bown S. Interstitial laser hyperthermia in tumor therapy // Ann. Chirur.Ginecol. 1990. - V.79. - P.244-251.
19. Management of Uterine Fibroids. Summary, Evidence Report/ Technology Assessment: N.34. AHRQ Publication No. 01-E051, January 2001.

Поступила 09.09.2020