

Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки

А.Л.Тихомиров, Д.М.Лубнин

Московский государственный медико-стоматологический университет

За последние десять лет активное изучение миомы матки позволило существенным образом пересмотреть отношение к этому заболеванию. В данной статье подробным образом изложены все современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки, с учетом которых сформулирована современная теория патогенеза этого заболевания.

Ключевые слова: миома матки, этиология, патогенез

Modern conceptions of etiology and pathogenesis of hysteromyoma

A.L.Tikhomirov, D.M.Lubnin

Moscow State University of Medicine and Dentistry

An active study of hysteromyoma during last 10 years permits to revise essentially views with respect to this disease. The article contains detailed review of all modern conceptions regarding etiology and pathogenesis of hysteromyoma. The authors on the base of this survey formulate the modern theory of pathogenesis of hysteromyoma.

Key words: hysteromyoma, etiology, pathogenesis

На протяжении длительного времени этиология и патогенез лейомиомы матки не отличались какой-либо конкретикой. Оставаясь «любимой патологией» гинекологов, склонных к хирургической деятельности, лейомиома матки практически никогда не рассматривалась как заболевание, которое можно вылечить консервативно. В связи с этим тонкие вопросы этиологии и патогенеза объяснялись множеством общих и расплывчатых формулировок, подчас не имеющих никакого специфического характера. Суммируя все факторы и состояния, которые за долгие годы изучения лейомиомы матки якобы играли роль в ее развитии и прогрессировании, невольно задаешься вопросом: что может быть общего между лейомиомой матки и еще как минимум 100 других, не только гинекологических заболеваний, поскольку выходит, что их этиологические и патогенетические спектры очень широко перекрываются. Уже такие этиологические предпосылки, как «дисфункция системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники–яичники» в совокупности с «нарушением гомеостаза и обмена веществ», можно смело отнести практически к любому патологическому процессу организма, за исключением разве что мозоли.

Однако не надо забывать, что вышеописанный «вакуум» теорий этиологии и патогенеза лейомиомы матки во многом объясняется отсутствием в предшествующие годы тех зна-

ний и методик в молекулярно-генетической области, которыми мы располагаем в настоящее время. Помимо этого, важно также отметить, что в отличие от других патологических состояний, молекулярно-генетические исследования лейомиомы матки начались с некоторым опозданием и относились к меньшему исследовательскому рвению. Несмотря на это, в вопросах этиологии и патогенеза лейомиомы матки совершен значительный прорыв вперед.

Первым и наиболее важным открытием, позволившим по-новому взглянуть на природу лейомиомы, стало выявление у лейомиомы свойства моноклональности. Это доказывалось гомозиготностью изоформ глюкоза-6 фосфат дегидрогеназы в клетках миомы у гетерозиготных пациенток, а также подтверждается исследованиями X-связанного гена рецептора андрогена и X-связанного гена фосфоглицерокиназы различных клеток лейомиомы. Таким образом, стало ясно, что миоматозный узел растет из одной клетки, а при наличии в одной матке нескольких узлов каждый из них развивается независимо друг от друга. Встали вопросы: как же образуется клетка-предшественник, и что способствует ее возникновению?

В настоящий момент можно выделить две теории образования клетки-предшественника. Первая – онтогенетическая, вторая основывается на том, что вторичная соматическая мутация в нормальной клетке миометрия способствует образованию клетки-предшественника.

Хотя гладкомышечные клетки входят в состав большинства органов и тканей человека, лейомиома матки в 95% случаев возникает в матке. Возникают очевидные вопросы: почему именно гладкомышечные клетки миометрия наиболее часто подвержены клональной пролиферации, и

Для корреспонденции:

Тихомиров Александр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГДУ Московского государственного медико-стоматологического университета
Адрес: 111396, Москва, Федеративный проспект, 17
Телефон: (095) 304-1111

Статья поступила 12.07.2004 г., принята к печати 07.12.2004 г.

откуда в миометрии возникает клетка-предшественник миомы матки?

Возможный ответ на эти вопросы может быть получен, если мы рассмотрим три момента, связанные с природой гладкомышечных клеток. Первое – существует редкое заболевание – диссеминированный лейомиоматоз брюшины, который встречается только у женщин и ассоциирован с беременностью или приемом оральных контрацептивов. Это заболевание характеризуется появлением множества лейомиома-подобных узелков на брюшине всей брюшной полости, которые регрессируют в случае снижения уровня половых гормонов в крови. Эти узелки образуются из субперитонеальной мезенхимы вследствие пролиферации и дифференцировки гладкомышечных клеток и по своей чувствительности к колебаниям половых гормонов сходны с лейомиомой. Второй момент – особенность онтогенетического развития гладкомышечных клеток различных органов и тканей; и третий – механизмы пролиферативного ответа клеток миометрия и миомы во время различных фаз менструального цикла и во время беременности.

Диссеминированный лейомиоматоз брюшины (ДЛБ)

Под диссеминированным лейомиоматозом брюшины понимают доброкачественное реактивное состояние, характеризующееся пролиферацией клеток субперитонеальной мезенхимы, обусловленное активностью половых гормонов. При этом заболевании наблюдается формирование множества лейомиома-подобных узелков различного размера (от микроскопических до 10 см в диаметре), которые располагаются на поверхности органов брюшной полости и малого таза, сальнике, брыжейке и париетальной брюшине. Узелки состоят из неизменных гладкомышечных клеток или представляют собой смесь гладкомышечных клеток, фибробластов, миофибробластов и/или децидуальных клеток. Поверхность узелков покрыта мезотелием.

Мезотелий и ассоциированная с ним мезенхима фетального интраэмбрионального целома являются производными мезодермы, которые в последующем развиваются в брюшину и субперитонеальную строму, соответственно. Инвагинация интраэмбрионального целома приводит к формированию парамезонефрального (Мюллерового) канала, из которого происходят маточные трубы, дно матки, шейка и верхняя часть влагалища. Общность эмбрионального происхождения производных Мюллерового канала и брюшины отражается в схожей с эндометрием реакцией брюшины и подлежащей ей стромы на воздействие эстрогенов и прогестерона. Клинически чувствительность субперитонеальной мезенхимы к половым гормонам проявляется в развитии ectopической децидуальной реакции в яичниках, брюшине, включая сальник, и даже в лимфатических узлах малого таза. Предполагается, что клетки субперитонеальной мезенхимы по механизму метаплазии трансформируются в стромально-подобные клетки эндометрия, децидуальные и гладкомышечные клетки. Таким образом, предполагается, что при развитии ДЛБ узелки формируются из субперитонеальной мезенхимы (возможно, из недифференцированных мезенхимальных клеток) путем метаплазии.

В попытке изучить гистогенез лейомиомы матки Lipschutz и Vargas провели эксперимент, в котором им удалось посредством введения высоких доз эстрогенов вызвать у гвинейских свиней развитие множества субперитонеальных узелков, напоминающих таковые при ДЛБ, и, что примечательно, после снижения уровня гормонов в крови произошел спонтанный регресс этих образований. На микроскопическом уровне эти узелки состояли из фибробластов. Однако, при добавлении к эстрогенам небольших доз прогестерона состав узелков менялся – в нем появлялись гладкомышечные и децидуальные клетки, и тогда их сходство с узелками при ДЛБ становилось максимальным.

Результаты описанных выше исследований показывают, что воздействие эстрогенов на субперитонеальную мезенхиму является только начальным этапом формирования узелка. Для окончательного формирования этого образования необходимо синергичное воздействие эстрогенов и прогестерона, роль последнего при этом заключается в дифференцировке мезенхимальных клеток в децидуальные, миофибробласты и гладкомышечные клетки.

Таким образом, анализ случаев ДЛБ и экспериментальных моделей этого заболевания предполагает, что субперитонеальные гладкомышечные клетки имеют потенциал дифференцироваться как в гладкомышечные клетки, так и в стромальные клетки эндометрия, а также формировать лейомиома-подобные узелки в ответ на воздействие половых гормонов. Так как по своему морфологическому строению узелки при ДЛБ и те, что были получены в результате эксперимента на животных, имеют очень близкое сходство с лейомиомой, можно предполагать: лейомиома произрастает из недифференцированной мезенхимальной клетки, которая располагается в миометрии.

Развитие гладкомышечных клеток матки в процессе онтогенеза

Эмбриональное развитие гладкомышечных клеток матки начинается с 18 недели гестации и заканчивается к 31 неделе. К этому периоду миометрий уже полностью сформирован и четко отграничен от прилежащей стромы эндометрия. Интересно, что гладкомышечные клетки миометрия, как и фибробласто-подобные клетки стромального слоя эндометрия, имеют одного и того же предшественника – недифференцированную клетку мезенхимы, при этом на ультраструктурном уровне эти клетки ничем не отличаются.

Механизмы, которые регулируют развитие и дифференцировку гладкомышечных клеток матки во время онтогенеза, до сих пор неясны. Дифференцировка мужских половых органов во время эмбрионального развития во многом контролируется андрогенами, в то время как этот же процесс в женском организме протекает автономно и не требует никаких внешних регуляторных факторов ни от яичников, ни из других источников.

По сравнению с гладкомышечными клетками матки (производные мезодермы), гладкомышечные клетки, являющиеся производными эндодермы и формирующиеся в последующем в гладкомышечные клетки мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта, имеют существенно более короткий период развития. Эти клетки полностью заканчивают

свое формирование к 14 неделе гестации. Более длительное развитие гладкомышечных клеток матки позволяет предполагать, что данный процесс контролируется совершенно другими регуляторными механизмами, нежели в случае гладкомышечных клеток эндодермального происхождения. Недифференцированные клетки-предшественники гладкомышечных клеток матки имеют в целом более длительный нестабильный период и, следовательно, большую подверженность патогенному воздействию различных материнских факторов, таких как половые гормоны и/или факторы роста.

Можно предполагать, что недифференцированные мезенхимальные клетки, поврежденные во время эмбрионального развития различными, неизвестными до сих пор материнскими факторами, и являются теми самыми клетками-предшественниками миомы матки, которые в ответ на гормональные стимулы дают моноклональный пролиферат.

Матка, как ни один другой орган в человеческом организме, обладает огромным запасом физиологической пластичности. Во время беременности матка должна обеспечить возможность имплантации оплодотворенной яйцеклетки в свою стенку, обеспечить адекватный приток питательных веществ для роста плода, а также обеспечить достаточный потенциал для изгнания плода по прошествии определенного периода времени и в последующем вернуться в то же состояние, в каком она была до беременности. Для удачного развития всех описанных выше событий матка должна обладать способностью к стремительному увеличению своего размера и веса, что, соответственно, реализуется за счет пролиферации и гипертрофии клеток миометрия.

Во время фолликулярной фазы менструального цикла гладкомышечные клетки миометрия экспрессируют рецепторы как эстрогенов, так и прогестерона, в то же время индекс метки к Ki-67 (маркер пролиферирующих клеток) в этих клетках выражен скудно. Во время лютеиновой фазы экспрессия рецепторов прогестерона продолжается, а индекс метки Ki-67 немного возрастает. Во время беременности клетки продолжают экспрессировать рецепторы прогестерона, и отмечается существенное возрастание пролиферативной активности клеток. Экспрессия рецепторов эстрогенов во время лютеиновой фазы и во время беременности супрессируется. Следовательно, гладкомышечные клетки миометрия проявляют свою пролиферативную активность в основном во время лютеиновой фазы менструального цикла и в период беременности.

Как и гладкомышечные клетки миометрия, клетки лейомиомы матки незначительно пролиферируют во время фолликулярной фазы менструального цикла; пролиферация заметно возрастает во время лютеиновой фазы цикла и в период беременности. Во время менопаузы в лейомиоме матки обычно не выявляются делящиеся клетки.

Воздействие половых гормонов на эндометрий и миометрий имеет принципиальное различие, обусловленное разными функциональными задачами этих тканей. Так в эндометрии во время фолликулярной фазы цикла эстрогены стимулируют экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона. Во время лютеиновой фазы прогестерон подавляет экспрессию обоих типов рецепторов, то есть ингибирует пролиферативные эффекты эстрогенов на ткань. В миометрии же, как

уже было описано выше, наоборот, пролиферативные процессы в большей степени выражены во время лютеиновой фазы цикла и в случае развития беременности продолжают и приобретают более выраженный характер.

Таким образом, во время каждой лютеиновой фазы менструального цикла в миометрии возрастает пролиферативная активность, проще говоря, матка настраивается на то, чтобы в случае развития беременности совершить «быстрый старт» – начать стремительно увеличиваться в размерах. Если беременность не наступает, пролиферативная активность миометрия затормаживается, что по времени совпадает с периодом менструации. Констрикция миометрия, направленная на остановку менструального кровотечения, вызывает ишемию и гипоксическое состояние в ткани миометрия. Ишемия может затронуть и те гладкомышечные клетки, которые находятся в процессе митотического деления, что может привести к формированию дефектных клеток, становящихся впоследствии клетками-предшественниками миомы матки. Различные соматические мутации могут возникать в этих клетках в процессе многократного повторения менструального цикла. В таком случае формирование миомы матки может рассматриваться как реакция на повреждение, по типу образования келоидного рубца или образования атеросклеротической бляшки в ответ на повреждение сосудистой стенки. Важно подчеркнуть, что повреждающим агентом может быть не только ишемия, развивающаяся во время менструации, но и другие факторы, к которым, в частности, относятся воспалительные процессы в матке, аденомиоз, а также различные травматичные медицинские манипуляции (аборты, выскабливания полости матки, кесарево сечение и пособие в родах и послеродовом периоде). Можно предположить, что ишемия во время менструации в меньшей степени является основным причинным фактором возникновения дефекта в делящейся гладкомышечной клетке миометрия. Скорее всего, ишемия является разрешающим фактором или усиливающим элементом, при наличии другого, основного травмирующего агента. Именно факт многократного воздействия ишемии на поврежденную ткань может играть решающую роль.

Травматическое воздействие

Как известно, травматическое воздействие на любую ткань, в том числе на миометрий, активизирует процесс репарации. Однако известно, что каждая ткань имеет характерные особенности репаративного процесса. Так и гладкомышечная ткань проявляет ряд специфических отличий.

Уже давно было замечено И.В.Давыдовским, что «...регенерация гладкой мускулатуры в принципе несколько отлична от регенерации других тканей, во-первых, тем, что она осуществляется не за счет воспроизведения из себе подобных элементов, а путем метаплазии, то есть превращения фибробластов соединительной ткани; во-вторых она тесно связана с функциональным состоянием данного органа или организма, являясь фактически компенсаторно-приспособительной реакцией».

За последнее десятилетие было проведено множество исследований, посвященных изучению «поведения» гладко-

мышечных клеток в ответ на повреждение как *in vitro*, так и *in vivo*. В связи с тем, что наиболее удобной моделью изучения гладкомышечных клеток (ГМК) *in vivo* являются сосуды, большинство работ выполнено именно на этом материале. Не менее важно также отметить, что ряд исследователей проводят параллели между механизмами развития атеросклеротической бляшки в стенке сосуда и миоматозным узлом в матке.

Переходя к триггерной роли травматического воздействия в патогенезе лейомиомы матки, необходимо выделить два вида механического повреждения миометрия: вследствие различных медицинских вмешательств и «баллонный» механизм повреждения сосудов матки при возбуждении женщин с неполноценной половой функцией (аноргазмия, дисгармоничные половые контакты) и застойным полнокровием органов малого таза. Как отмечалось выше, вслед за повреждением в гладкомышечной ткани начинается процесс репарации. Однако известно, что этот процесс может приобретать патологический характер. К примеру, в случае повреждения области миометрия, содержащей клетки-предшественники (клетки, имеющие хромосомные aberrации), нормальные физиологические процессы, характерные для неизмененных клеток, могут иметь характер избыточности за счет нарушения внутренних регуляторных механизмов.

Эндометриоз

Другим триггерным фактором, способным запустить процесс образования миоматозного узла, может являться эндометриоз, а точнее, аденомиоз. Известно, что вокруг очаговых и узловых форм аденомиоза всегда выявляется гиперплазия гладкомышечной ткани и довольно часто развивается миома. Помимо этого, частота совместной встречаемости эндометриоза и лейомиомы матки у одной пациентки достаточно велика и достигает, по данным отдельных авторов, до 60%. Тем не менее помимо этих косвенных доказательств причастности аденомиоза к патогенезу лейомиомы матки, существуют исследования, на молекулярно-генетическом уровне показывающие возможные механизмы участия эндометриоидных эксплантов в инициации роста лейомиомы. К таким фактам относится выявление хромосомных aberrаций в очагах эндометриоза, характерных исключительно для лейомиомы, избыточная экспрессия различных факторов роста, цитокинов, рецепторов гормонов в эндометриоидном экспланте, которые играют важную роль в патогенезе лейомиомы и локальная продукция которых в области миометрия, содержащей компетентные клетки, может явиться инициатором роста миоматозного узла.

Инфекция

Известно, что воспалительные заболевания половых органов давно бесславно занимают первое место среди всех гинекологических заболеваний. Установлено, что более чем у 1/3 больных лейомиомой матки заболеванию предшествовали и сопутствовали воспалительные изменения в придатках матки, у 60% – различные сочетания воспалительных заболеваний органов малого таза. Чаще всего воспалитель-

ный процесс распространяется восходящим путем. Неадекватное и несвоевременное лечение, как известно, приводит к хронизации процесса. Помимо этого, различные внешние факторы, такие как аборты, роды, хирургические и диагностические вмешательства, способствуют возникновению и поддержанию воспалительных процессов.

Определению роли инфекции как триггерного фактора в патогенезе лейомиомы матки способствовало выявление характерной реакции миометрия при развитии в матке миометрита. Оказалось, что при этом острые формы миометрита протекают нередко с дистрофией и дисфункцией гладкомышечных волокон. Если процесс стихает, то развивается картина хронического миометрита с наличием круглоклеточных инфильтратов, разрастанием соединительнотканых волокон. Нередко это приводит к появлению в толще матки фиброзной ткани. Морфологические характеристики изменений, происходящих в миометрии при развитии хронического воспаления, очень похожи на морфологическую картину лейомиомы. Помимо этого, при тщательном морфологическом исследовании маток, пораженных эндометритом, вокруг воспалительных очагов выявлялись зачатки миоматозных узлов.

Обнаружив и оценив указанные выше факты, нами было предпринято исследование, направленное на выявление наличия некоторых микроорганизмов в миоматозных узлах. С помощью ПЦР-методики были выявлены в миоматозных узлах специфические фрагменты ДНК хламидий, микоплазм и уреоплазм, причем в некоторых узлах отмечалась кооперация нескольких возбудителей. Несмотря на полученные данные, однозначно утверждать инфекционную природу данного заболевания, конечно, нельзя, поскольку известно, что для этого необходимо доказательство триады Коха.

Таким образом, хронический воспалительный процесс способен также создать благоприятный фон для инициации роста миоматозного узла за счет изменения клеточного и молекулярного баланса в области миометрия, содержащего компетентные клетки.

Рассматривая выше различные этиологические теории, мы упоминали о наличии хромосомных aberrаций в клетке-предшественнике лейомиомы. Для лучшего понимания основных этапов патогенеза этого заболевания ниже мы дадим генетическую характеристику лейомиомы.

Генетическая характеристика лейомиомы матки

Итак, первым и главным открытием в области цитогенетики лейомиомы стало выявление свойства моноклональности данного образования. Таким образом, показано, что множественные миоматозные узлы в одной матке гомозиготны, униклеточны и имеют независимое происхождение. Происхождение из одной клетки предполагает существование кариотипических изменений в клетке-предшественнике.

В 1994 году были опубликованы данные о цитогенетическом исследовании более 500 миоматозных узлов, и только у 40% из них были обнаружены хромосомные изменения. Наиболее частыми aberrациями были:

- делеция длинного плеча хромосомы 7 с дефектом между 7q21 и 7q36;
- транслокация t(12;14) (q15;q23-24);
- перестановка 6p21;
- трисомия 12 хромосомы;
- перестановка 10q22;
- перестановка 13q21-22;
- делеция 3q.

Помимо этого, среди миом с нарушенным кариотипом встречаются такие, которые имеют мозаичный тип нарушений, и, что интересно, миомы с мозаичным кариотипом тоже являются моноклональными. Подобные открытия заставили исследователей придти к заключению, что цитогенетические аберрации могут быть вторичными, а клональный рост лейомиомы начинаться раньше появления хромосомных аберраций.

Описанные хромосомные аберрации, встречающиеся в лейомиомах, располагаются в различных областях генома, там, где, вероятно, расположены гены, участвующие в патогенезе данного образования. В связи с тем, что только 40% лейомиом имеют хромосомные аберрации, в остальных 60% – генетические, нарушения тоже должны присутствовать, но характер их пока не уточнен.

Известно, что те или иные хромосомные нарушения реализуют разные патологические механизмы. Исходя из этого, можно заключить, что, возможно, рост и развитие миоматозного узла могут протекать различными путями.

Рассматривая различные хромосомные аберрации, встречающиеся в лейомиоме, исследователи решили акцентировать внимание на регионе q15 12 хромосомы. Данный регион часто повреждается в лейомиомах в процессе транслокации t(12;14) (q15;q23-24). Причиной повышенного внимания исследователей к этой хромосомной аберрации явился тот факт, что подобная аберрация часто встречается в множестве других доброкачественных образований, таких как липомы, легочная хондроида гамартома, полипы эндометрия и др.

В процессе исследования региона 12q15 был выявлен ген HMGIC, который, по мнению авторов, может являться наиболее вероятным кандидатом на роль основного гена, ответственного за развитие лейомиомы и других образований, указанных выше. Помимо этого, в 6 хромосоме в регионе p21, который, как известно, также часто подвержен повреждению в лейомиоме, обнаружен очень похожий по структуре ген HMG1Y.

Продуктом экспрессии генов HMG1Y и HMGIC являются белки, отнесенные к различным семействам группы высокоподвижных белков (high mobility group proteins), которые являются хроматин-ассоциированными негистонными белками, первоначально получившими свое название вследствие высокой электрофоретической подвижности в полиакриламидном геле. В дальнейшем было выявлено, что эти белки играют важную роль в регуляции структуры и функции хроматина. Помимо этого, они ответственны за правильность трехмерной конфигурации комплекса ДНК с белком, то есть участвуют в таких клеточных процессах, как транскрипция ДНК. Аберрантная экспрессия HMGIC и HMG1Y белков чаще всего характеризует злокачественный процесс. В то время как дисрегуляция этих белков вследствие хромосомных пе-

рестроек наиболее часто выявляется в различных доброкачественных мезенхимальных образованиях, таких как липома, легочная гамартома, полип эндометрия, а также и в лейомиоме. При исследовании 33 миоматозных узлов в 16 из них была обнаружена высокая экспрессия HMGIC и HMG1Y при полном отсутствии экспрессии этих белков в окружающей миометрии. С помощью иммуногистохимических методик было установлено, что экспрессия этих белков ограничена только гладкомышечными клетками лейомиомы и не распространяется на гладкомышечные клетки сосудов миомы и клетки соединительной ткани.

Дальнейшее изучение HMGIC и HMG1Y белков выявило, что они экспрессируются практически во всех органах и тканях во время онтогенеза (надпочечники, аорта, кости, мозг, сердце, кишечник, почки, легкие, печень, мышцы, яичники, плацента, кожа, селезенка, желудок, яички и матка), в то время как во взрослом организме экспрессия этих белков выявлена только в легких и почках. Помимо этого, HMG белки экспрессируются при выращивании *in vitro* клеточных культур вышеуказанных тканей.

Подобный характер экспрессии HMGIC и HMG1Y белков указывает на их участие в быстром росте эмбриональных тканей. Очевидно, что возобновление экспрессии этих белков в лейомиоме есть следствие дисрегуляции соответственных генов.

Таким образом, подведем итог: лейомиома матки моноклональна, то есть растет и развивается из одной клетки. При наличии нескольких миоматозных узлов в одной матке каждый из них растет независимо друг от друга. Около 40% лейомиом имеют хромосомные аберрации, которые, вероятно, могут иметь вторичный характер. Наиболее частые хромосомные аберрации это t(12;14)(q15;q23-24) и перестановка в 6p21. Многие мезенхимальные доброкачественные образования также часто имеют эти хромосомные аберрации. В регионах указанных выше хромосомных аберраций находятся гены HMGIC и HMG1Y в 12 и 6 хромосомах, соответственно. Продукты экспрессии этих генов являются белками различных семейств группы высокоподвижных белков, играющих важную роль в различных клеточных процессах, в частности, таких как транскрипция ДНК. Кроме того, эти белки ответственны за быстрый рост тканей в процессе онтогенеза и росте ткани *in vitro*. Возобновление экспрессии данных белков в лейомиоме есть следствие дисрегуляции соответственных генов и, вероятнее всего, патологического стимула или триггерного фактора.

Итак, патогенез лейомиомы матки можно представить следующим образом: клетка-предшественник, которая в дальнейшем даст клон клеток лейомиомы, возможно, образуется двумя путями. Первый связан с онтогенетическими нарушениями, второй подразумевает возникновение соматической мутации уже зрелого миоцита. В итоге, миоцит с хромосомной аберрацией подвергается воздействию сложного каскада факторов, вызывающих митоз этой клетки, что, в свою очередь, способствует распространению этой хромосомной аберрации.

К основным факторам, участвующим в инициации и поддержании роста лейомиомы, относятся эстрогены, прогестерон и факторы роста. Между эстрогенами и прогестероном существует синергизм. Роль эстрогенов можно условно обо-

значить как «вспомогательную», в то время как прогестерон, вероятно, является ключевым митогеном для лейомиомы. Помимо этого, прогестерон, видимо, способствует росту лейомиомы, удлиняя интервал жизни клетки путем защиты ее от апоптоза.

Факторы роста являются медиаторами действия половых гормонов, стимулируя пролиферацию лейомиомы, а также вызывают продукцию и перестройку экстрацеллюлярного матрикса. Этот процесс, вероятнее всего, инициируется макрофагами, инфильтрирующими область зачатка лейомиомы и выделяющими $TNF\alpha$ и интерлейкин-1. Данные цитокины активируют экспрессию ГМ-КСФ, что приводит к избыточной продукции $TGF\beta$ клетками лейомиомы. В дальнейшем $TGF\beta$ становится «дирижером» сложных биологических процессов, направленных на повышение синтеза ЭЦМ. Воздействуя на фибробласты, $TGF\beta$ вызывает экспрессию в них СТGF-фактора роста, стимулирующего выработку ЭЦМ. Альтернативно $TGF\beta$ способствует трансформации фибробластов в миофибробласты, также активно продуцирующие компоненты соединительной ткани. Стимулируя активность ингибитора активатора плазминогена, $TGF\beta$ инактивирует протеолитическую систему, что угнетает ремоделирование ЭЦМ. Соучастником $TGF\beta$ в регуляции этой системы выступает bFGF. При этом известно: ЭЦМ является резервуаром bFGF, то есть увеличение количества ЭЦМ приводит к увеличению bFGF, что представляет собой один из возможных порочных кругов, вовлеченных в патогенез лейомиомы. Регулировать одну из важнейших коопераций в этом процессе между $TGF\beta$ и СТGF, возможно, способны цАМФ и $TNF\alpha$. Однако ингибирующее действие последнего ослабляется конкурентным механизмом блокирования взаимодействия $TGF\beta$ и СТGF.

Ключевыми факторами роста в патогенезе лейомиомы матки являются EGF, IGF-I, bFGF, $TGF\beta$, СТGF. Механизм их действия аутокринно/паракринный. Факторы роста способны оказывать свой эффект независимо от половых гормонов, что на определенных стадиях развития лейомиомы может указывать на возможность наличия автономности данного образования. Возможность локальной продукции эстрогенов в лейомиоме и окружающем миометрии также является важным фактором поддержания роста лейомиомы.

Миома матки – не злокачественное новообразование, хотя ей присуща такая характеристика, как автономность, однако понимать этот термин в случае миомы матки следует несколько иначе.

Очевидно, что с самого начала, на стадии зачатка роста, миома матки всецело зависит от состояния миометрия, то есть также, как и неизменная ткань, отвечает на гормональные, метаболические и локальные стимулы, но ответ зачатка миомы несколько избыточен вследствие дисрегуляции отдельных генов, обусловленных хромосомными aberrациями. С определенного момента локальное накопление продуктов избыточного ответа зачатка миомы на физиологические стимулы (в частности, факторы роста и ферменты, участвующие в трансформации андрогенов в эстрогены), начинает формироваться автономный процесс. Яичниковые гормоны перестают в полной мере, как это было прежде, «управлять ситуацией», поскольку постепенно происходит становление локальных механизмов, поддер-

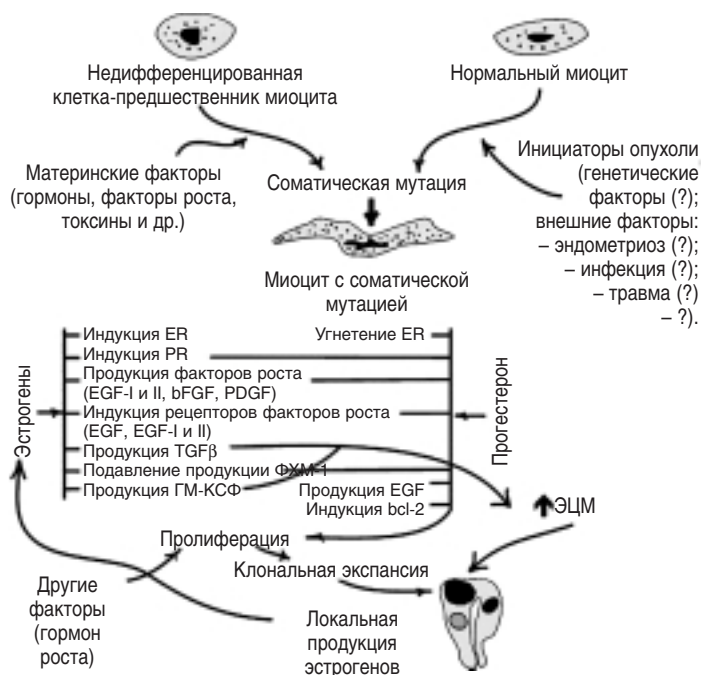


Рисунок. Схема патогенеза миомы матки.

живающих рост миомы. Преобладание процесса фиброза приводит к формированию фенотипического варианта – фибромиома, в то время как повышенная активность ферментов, участвующих в локальном синтезе эстрогенов, обусловит развитие клеточных, пролиферирующих или причудливых миом. Чаще же всего эти два автономных процесса сбалансированы, и мы сталкиваемся с типичной миомой матки (см. рисунок).

Ранее отмечено, что миома матки по своей природе имеет сходство с такими образованиями, как атеросклеротическая бляшка, липома, фиброма, легочная гамартома, келлоидный рубец и др. На первый взгляд, очевидность их сходства кажется сомнительной, однако если брать во внимание особенность органа и/или ткани, в которой происходит развитие этих образований, то многое проясняется. Миометрий в отличие от других тканей, о которых речь шла выше, постоянно находится под влиянием гормонов, изменяющих его пластические свойства. Повышенная митотическая готовность и фенотипическая пластичность – именно эти свойства «достаются по наследству» миоме, что в последующем и определяет кажущееся различие миомы с перечисленными выше образованиями.

Литература

1. What you need to know about... fibroids. Nurs Times 2003; 99(6): 28.
2. Bajo A., Carrero I., Hristov R.L., et al. Impairment of adenylate cyclase activity and G-proteins in human uterine leiomyoma. Tissue Cell 2000; 32(5): 399–404.
3. Bodner K., Bodner-Adler B., Kimberger O., et al. Bcl-2 receptor expression in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis comparing leiomyoma, uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, and leiomyosarcoma. J Soc Gynecol Investig 2004; 11(3): 187–91.
4. Bodner-Adler B., Bodner K., Kimberger O., et al. Expression of matrix metalloproteinases in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemi-

- cal analysis of MMP-1 and MMP-2 protein expression in leiomyoma, uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, and leiomyosarcoma. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11(3): 182–6.
5. Bourlev V., Pavlovitch S., Stygar D., et al. Different proliferative and apoptotic activity in peripheral versus central parts of human uterine leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55(4): 199–204.
 6. Burroughs K.D., Howe S.R., Okubo Y., et al. Dysregulation of IGF-I signaling in uterine leiomyoma. *J Endocrinol* 2002; 172(1): 83–93.
 7. Cesen-Cummings K., Houston K.D., Copland J.A., et al. Uterine leiomyomas express myometrial contractile-associated proteins involved in pregnancy-related hormone signaling. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10(1): 11–20.
 8. Chegini N., Luo X., Ding L., Ripley D. The expression of Smads and transforming growth factor beta receptors in leiomyoma and myometrium and the effect of gonadotropin releasing hormone analogue therapy. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 209(1–2): 9–16.
 9. Cheng Y.M., Chou C.Y., Huang S.C., Lin H.C. Oestrogen deficiency causes DNA damage in uterine leiomyoma cells: a possible mechanism for shrinkage of fibroids by GnRH agonists. *Bjog* 2001; 108(1): 95–102.
 10. Chez R.A. Etiology and treatment of uterine fibroids. *Altern Ther Health Med* 2002; 8(2): 32–3.
 11. Dal Cin P., Morton C.C. 1q42 approximately q44 is rarely cytogenetically involved in sporadic uterine leiomyomata. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 138(1): 92–3.
 12. Dal Cin P., Quade B.J., Neskey D.M., et al. Intravenous leiomyomatosis is characterized by a der(14)t(12;14)(q15;q24). *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 36(2): 205–6.
 13. Di Lieto A., De Rosa G., De Falco M., et al. Relationship between platelet-derived growth factor expression in leiomyomas and uterine volume changes after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Hum Pathol* 2002; 33(2): 220–4.
 14. Dixon D., Flake G.P., Moore A.B., et al. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. *Virchows Arch* 2002; 441(1): 53–62.
 15. Eisinger S.H., Meldrum S., Fiscella K., et al. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 243–50.
 16. Flake G.P., Andersen J., Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003; 111(8): 1037–54.
 17. Fayed Y.M., Tsibris J.C., Langenberg P.W., Robertson A.L., Jr. Human uterine leiomyoma cells: binding and growth responses to epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin. *Lab Invest* 1989; 60(1): 30–7.
 18. Gao Z., Matsuo H., Nakago S., et al. p53 Tumor suppressor protein content in human uterine leiomyomas and its down-regulation by 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3915–20.
 19. Gargett C.E., Bucak K., Zaitseva M., et al.: Estrogen receptor-alpha and -beta expression in microvascular endothelial cells and smooth muscle cells of myometrium and leiomyoma. *Mol Hum Reprod* 2002; 8(8): 770–5.
 20. Gross K.L., Neskey D.M., Manchanda N., et al: HMGA2 expression in uterine leiomyomata and myometrium: quantitative analysis and tissue culture studies. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 38(1): 68–79.
 21. Hisaoka M., Sheng W.Q., Tanaka A., Hashimoto H. HMGIC alterations in smooth muscle tumors of soft tissues and other sites. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 138(1):50–5.
 22. Hsieh Y.Y., Chang C.C., Hsu C.W., Lin C.S. Gene transfections with p53 and p21 inhibit cell proliferation, collagen type I, leukemia inhibitory factor, and tumor necrosis factor-alpha expression in leiomyoma cells. *Fertil Steril* 2004; 81(6): 1665–70.
 23. Huang S.C., Tang M.J., Hsu K.F., et al. Fas and its ligand, caspases, and bcl-2 expression in gonadotropin-releasing hormone agonist-treated uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4580–6.
 24. Hunter D.S., Klotzbucher M., Kugoh H., et al. Aberrant expression of HMGA2 in uterine leiomyoma associated with loss of TSC2 tumor suppressor gene function. *Cancer Res* 2002; 62(13): 3766–72.
 25. Kovacs K.A., Lengyel F., Kornyei J.L., et al. Differential expression of Akt/protein kinase B, Bcl-2 and Bax proteins in human leiomyoma and myometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 87(4–5): 233–40.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Факторы риска рецидива пролапса после пластики влагалища

Целью исследования стало выявление факторов, которые связаны с рецидивом пролапса.

Обследованы 389 женщин, которые перенесли хирургическое вмешательство по поводу пролапса гениталий и инконтиненции в период с 1996 по 1999 год, 176 пациенток обследованы спустя год после операции. Степень пролапса оценивали по шкале POP-Q, в основе которой лежит определение положения стандартных контрольных точек относительно области гимена. Путем логической регрессии вычислялся показатель относительной вероятности рецидива пролапса для каждого фактора риска.

Спустя год после операции у 102 пациенток (58%) диагностирован рецидив пролапса с оценкой 2 и выше. Наиболее значимыми факторами риска рецидива пролапса после операции оказались возраст моложе 60 лет (OD 3,2; 95% CI, 1,6–6,4; $p = 0,001$) и пролапс 3 и 4 степени по шкале POP-Q до операции (OD 2,7; 95% CI, 1,3–5,3; $p = 0,005$).

Таким образом, рецидив заболевания после операции следует ожидать у молодых женщин, а также у пациенток с тяжелым пролапсом гениталий.

*Whiteside J.L., Weber A.M., Meyn L.A., Walters M.D.
Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair.
Am J Obstet Gynecol 2004; 191(5): 1533–8.*