

Ю.Э. Доброхотова
Д.М. Ибрагимова
Л.В. Сапрыкина

МИОМА МАТКИ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Этиология и патогенез

Несмотря на результаты многочисленных исследований, до сих пор не существует общепринятого мнения в отношении этиологии и патогенеза ММ, а следовательно, и мер ее профилактики. Основная причина отсутствия единого мнения — гетерогенность как самого заболевания, так и возможных этиологических факторов [65].

В настоящее время обсуждаются многочисленные факторы в развитии ММ: возраст, раса, репродуктивные факторы, половые гормоны, ожирение, образ жизни (диета, употребление кофеина и алкоголя, курение, физическая активность и стресс), неблагоприятные факторы окружающей среды, артериальная гипертензия, инфекции и т.д. [140]. Практически в каждой работе, посвященной изучению этиопатогенеза ММ, отмечается роль наследственного фактора [120].

Гормональные факторы (эстрогены и прогестерон)

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что ММ — гормонально-зависимая опухоль. То, что ММ, ее рост есть только у менструирующих женщин, — основной подтверждающий факт гормонального фактора в этиопатогенезе опухоли. Причем рассматривается уровень не только половых гормонов, но и гонадотропных гормонов гипофиза, в частности лютеинизирующего гормона [43].

Поскольку рост, замедление/отсутствие роста или регресс ММ протекают по-разному у женщин со сходным гормональным статусом, это навело на мысль о моноклональной теории опухолевого происхождения, с определенной молекулярной характеристикой поверхностных рецепторов [100, 103].

Согласно современным представлениям, ММ — моноклональный гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия [158]. Таким образом, теория о гормональных нарушениях была опровергнута, а ММ на основе моноклональной теории обозначена как преимущественно локальная патология миометрия.

Кроме того, известно, что ММ, как правило, развивается при овуляторном менструальном цикле, это доказано целым рядом исследований функциональных тестов гормональной активности яичников, исследованием половых гормонов в крови и гистологическими данными при резекциях или удалениях яичников во время операций по поводу ММ, свидетельствующими о регистрациях в них желтых тел или множества белых тел [31]. По свидетельству ряда авторов, ММ — болезнь женщин, практически никогда не использовавших гормональную контрацепцию [28].

Формирование зачатка роста миоматозного узла, вероятнее всего, происходит следующим образом. Во время каждого овуляторного менструального цикла в первую фазу под действием эстрогенов на поверхности клеток миометрия накапливаются рецепторы к эстрогенам, прогестерону и различным факторам роста [52].

После овуляции прогестерон, оказывая как прямое действие на клетки миометрия (связываясь со своими специфическими рецепторами А и В), так и опосредованное (митогенные эффекты прогестерона — увеличение уровней инсулиноподобного фак-

тора роста, трансформирующий ростовой фактор-бета 3, уменьшение фактора некроза опухоли α), способствует гиперплазии миометрия [106–108]. За счет сбалансированной экспрессии двух типов рецепторов прогестерона (А и В) гиперплазия миометрия происходит равномерно [164].

В случае ненаступления беременности концентрация прогестерона в крови падает и в ткани миометрия активизируется процесс апоптоза, за счет которого происходит элиминация избыточных гладкомышечных клеток. Именно благодаря этому механизму матка не увеличивается в размере от цикла к циклу [29].

Возможно, в результате многократно повторяющихся циклов гиперплазия миометрия—апоптоз происходит накопление гладкомышечных клеток, в которых нарушается процесс апоптоза, и эти пролиферирующие клетки подвергаются воздействию различных повреждающих факторов: ишемии, обусловленной спазмом спиральных артерий во время менструации, воспалительного процесса, травматического воздействия вследствие медицинских манипуляций или очага эндометриоза [29].

Количество поврежденных клеток накапливается с каждым менструальным циклом. Часть клеток рано или поздно элиминируется из миометрия, из других начинают формироваться «зачатки» миоматозных узлов с различным потенциалом к росту. «Активный зачаток роста» на первых стадиях развивается за счет физиологического колебания гормонов во время менструального цикла.

В дальнейшем образовавшаяся кооперация клеток активизирует аутокринно-паракринные механизмы, обусловленные факторами роста, формирует локальные автономные механизмы поддержания роста (локальная продукция эстрогенов из андрогенов [49, 90] и образование соединительной ткани [31]), и в результате значение физиологических кон-

центраций половых гормонов для формирования миоматозного узла перестает быть основным.

Развитие ММ связано не столько с уровнем эстрогенов, сколько с количеством рецепторов на поверхности опухоли. Было выявлено, что количество рецепторов к эстрогенам α и β на поверхности опухолевых клеток оказалось выше, чем на поверхности нормальных миоцитов. Пролиферативный эффект эстрогенов проявляется через провоспалительные факторы (цитокины), факторы роста (инсулиноподобный фактор роста-1, -2, трансформирующий ростовой фактор-бета 3 и бета-фактор роста фибробластов) и ингибиторы клеточного апоптоза (подавление p53).

Таким образом, формирование ММ начинается с трансформации миоцитов, в дальнейшем происходит формирование псевдокапсулы. Исследования показали, что в состав псевдокапсулы, помимо «сжатых» мышечных волокон, входит большое количество нейропептидов, оказывающих положительное влияние на процессы заживления ран и восстановления мышечной ткани. Этим фактом обусловлено повышенное внимание к так называемой «интракапсулярной» миомэктомии как при лапароскопическом, так и при лапаротомном доступе. Данная техника, по мнению ряда авторов, в дальнейшем будет способствовать более быстрому восстановлению миометрия [152].

Воспалительные заболевания органов малого таза

Воспалительным заболеваниям органов малого таза отводится роль предиктора многих заболеваний женской половой сферы. Существуют исследования, свидетельствующие о высокой частоте встречаемости воспалительных заболеваний органов малого

таза, инфекций, передающихся половым путем, у пациенток с ММ (однако исследования не выявили взаимосвязи, например, вируса простого герпеса 2-го типа с развитием ММ) [112].

Предлагаемый механизм для объяснения причинно-следственной связи между воспалением и пролиферацией опухоли — повреждения, вызванные инфекцией, что приводит к увеличению внеклеточного матрикса, клеточной пролиферации за счет провоспалительных и ростовых факторов, снижения апоптоза и патологической регенерации тканей [104].

В настоящее время большое внимание уделяется исследованию маркера воспаления YKL-40, также известному как хрящевой гликопротеин-39 человека при соматической и гинекологической патологии. Хрящевой гликопротеин-39 человека — белок с молекулярной массой 40 кДа. Название YKL-40 основано на заглавных буквах первых трех N-концевых аминокислот (Y — тирозин, K — лизин, L — лейцин) и молекулярной массы [80]. Физиологическая роль YKL-40 у человека до сих пор до конца не изучена. Однако повышенная активность YKL-40 на клеточном уровне была обнаружена в эмбриональных и фетальных тканях, характеризующихся быстрой пролиферацией и дифференцировкой, а также в тканях с выраженными морфогенетическими изменениями [87]. У взрослого человека в норме повышение экспрессии YKL-40 наблюдается в тканях с высокой клеточной активностью [130].

Ряд исследований показал, что повышение концентрации YKL-40 наблюдается не только при остеоартрите, воспалительных заболеваниях суставов, атеросклерозе, но и при ММ. Было выявлено достоверное увеличение уровня YKL-40 у больных с ММ по сравнению со здоровыми пациентками ($p < 0,001$) и корреляция между уровнем YKL-40 и «весом» (размерами) ММ ($r = 0,92$, $p < 0,001$) [79].

Генетические факторы

До недавнего времени ММ не рассматривалась как заболевание с генетической составляющей. Результаты ряда исследований доказали важность цитогенетических изменений в этиопатогенезе ММ. Примерно 40% общего количества ММ обусловлено цитогенетическими изменениями, как и опухоли других локализаций (легкие, почки), так и другого гистологического строения (лейомиосаркома) [102].

В ходе исследования, выполненного на нашей кафедре, была выявлена наследственная предрасположенность у 41,9–46% пациенток с ММ [20].

Среди мутаций, возможно, ответственных за формирование ММ, — транслокации между хромосомами 12 и 14, между хромосомами 6 и 10, делеции хромосом 3 и 7 [78].

Ген *HMGA2*, выявленный при транслокации 12:14, по-видимому, является наиболее частой цитогенетической аномалией, встречающейся примерно в 20% случаев ММ. Ген *HMGA2* кодирует белок, ответственный за пролиферацию по эмбриональному типу, он экспрессируется как клетками лейомиомы, так и тканями других органов, например легких и печени.

С патогенезом ММ также связаны эпигенетические изменения (рибонуклеиновой кислоты). Гиперметилирование α -рецепторов к эстрогенам наблюдалось в ММ на клеточном уровне. Была выявлена мощная взаимосвязь гиперметилирования с развитием и прогрессированием ММ.

Метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты — это механизм, который регулирует активность транскрипции и ферментативную активность. Механизм регуляции обратно пропорционален интенсивности метилирования, то есть гипометилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты клетки приводит к увеличению транскрипционной

активности и клеточной пролиферации, связанным с развитием опухолевых клеток (эпигенетические изменения). Похоже, что молекулярные изменения, ответственные за появление ММ, происходят еще в детстве. Микрорибонуклеиновая кислота — это малые молекулы, без какой-либо роли в генетическом кодировании информации. Однако эти молекулы функционируют при сниженной экспрессии клеточной микрорибонуклеиновой кислоты и участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Несколько молекул микрорибонуклеиновой кислоты, такие как let7 (miR21, miR93, miR106b, miR200), имеют измененную функцию при ММ.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для выявления гена, ответственного за появление и развитие ММ, с целью разработки таргетной терапии [78, 104].

Ожирение

Ожирение является фактором риска для развития ММ. Ряд исследователей сообщают о повышенном индексе массы тела (более 25) у почти 70% пациенток с ММ [165]. Причем, рассматривая ожирение как компонент метаболического синдрома, некоторые авторы считают целесообразным обследование пациенток с ММ (даже бессимптомной) для выявления признаков метаболического синдрома [158].

Расовая принадлежность

Как уже известно, принадлежность к негроидной расе является фактором риска развития ММ. Были выявлены различающиеся проявления мутаций генов, кодирующих синтез белков у женщин,

принадлежащих разным расам, что в конечном итоге приводило к разному развитию ММ [86].

Раннее менархе

Раннее менархе, в возрасте до 10 лет, — фактор риска развития ММ, в то время как наступление менархе после 16 лет, оказывается, — защитный фактор. Раннее менархе является фактором риска для развития рака эндометрия или молочной железы — заболеваний, которые зачастую протекают одновременно с ММ [162].

Беременность и роды

Факт родов в анамнезе и их количество находятся в обратной взаимосвязи с возникновением ММ. Защитный механизм беременности пока неизвестен, но, возможно, проявляется в результате регрессии матки в послеродовом периоде из-за происходящих в это время процессов апоптоза. Видимо, ММ чувствительна к ишемии, возникающей во время родов, а также к изменению формы матки во время родов и в послеродовом периоде, что приводит к инволюции опухоли [123].

Вредные привычки, употребление кофе

Недавние исследования показали прямую зависимость между потреблением кофеина и алкоголя и возникновением ММ. Потребление более 500 мг кофеина в день было связано с увеличением риска развития ММ [93].

В исследовании здоровья женщин африканского происхождения зарегистрирована связь между употреблением как кофеина, так и алкоголя и повышенным риском развития ММ [162].

Курение снижает риск развития ММ. Никотин подавляет ароматазу и снижает уровень эстрогенов, влияя на апоптоз в яичниках и уменьшая конверсию андрогенов в эстрогены. Кроме того, никотин изменяет метаболизм эстрадиола путем гидроксилирования и уменьшает биодоступность в тканях [104].

Применение гормональных препаратов (менопаузальная гормональная терапия, прием контрацептивов)

До сих пор прием менопаузальной гормональной терапии не рассматривался как причина появления и роста ММ. До настоящего времени предмет споров остается влияние назначения оральных контрацептивов на возникновение и развитие ММ, возможно, потому, что эффект контрацептивов зависит от дозы и типа эстрогенов и прогестагенов в препарате.

Некоторые исследования показали снижение риска развития ММ до 30% у женщин с нормальной массой тела, которые использовали оральные контрацептивы в течение более чем 10 лет, вероятно, из-за длительного торможения функции яичников, а также из-за отсутствия колебаний концентрации гормонов, характерных для овуляторного менструального цикла. Таким образом, даже если оральные контрацептивы не уменьшают размер опухоли, они могут уменьшить симптоматику и кровотечение без каких-либо противопоказаний у женщин с ММ [131].