

**А.Д.САПАРГАЛИЕВА, И.К. МАНАСОВА, Э.Е.ИСКАКОВА, И.Г.ЕФИМЕНКО**

*Кафедра патологической анатомии КазНМУ,  
Национальный Центр Охраны материнства и детства РК.*

## МИОМА МАТКИ – ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ

*Миома матки является патологией, которая встречается, не просто часто, а очень часто. В то же время, отсутствует полное понимание причин возникновения. В статье представлены современные концепции, объясняющие факторы риска, возникновения миомы матки, особенности течения миомы при беременности, связи миомы и фертильности.*

**Ключевые слова:** миома матки, факторы риска, фертильность.

За последние двадцать пять лет опубликовано значительное число работ, посвященных миоме матки. Среди этих публикаций имеются крупные обзоры, ставшие уже классикой, и в них обсуждаются вопросы диагностики и лечения миом. Тем не менее, и сегодня трудно сказать, что все аспекты миомы изучены, и миома матки все еще остается загадкой для исследователей. Благодаря современным технологиям, используемым в клинике, сегодня появились данные о генетических факторах, влияющих на образование миомы, и о протеинах, стимулирующих ее рост. Но в большей части опубликованных работ рассматриваются, в основном, факторы риска развития миомы и статьи носят эпидемиологический характер. Учитывая высокую частоту встречаемости этой доброкачественной опухоли, с нашей точки зрения, не меньший интерес представляют и работы, в которых обсуждаются вопросы влияния миом на фертильность и беременность.

Несмотря на то, что миома матки встречается часто, имеется парадокс, суть которого заключается в том, что научный интерес к проблеме «миома матки» значительно ниже, чем интерес к другим опухолям женской половой системы. Такое положение, по-видимому, можно объяснить доброкачественным характером течения опухоли, и тем, что миома никогда не становится причиной смерти женщины.

Наша статья посвящена анализу современной литературы по вопросам эпидемиологии, диагностики миомы матки, в том числе и морфологической, и влияния опухоли на фертильность и беременность.

**Определение.** Миома матки – это моноклональная опухоль из гладкомышечных клеток миометрия. В соответствии с гистогенетическим принципом, положенным в основу классификации ВОЗ, опухоль из гладкомышечных клеток называется «лейомиома». Опухоль включает значительное количество внеклеточного матрикса, имеющего довольно сложное строение, а интерстициальный компонент лейомиомы матки включает коллаген, фибронектин и протеогликаны.

**Эпидемиологические аспекты.** Лейомиома матки встречается очень часто: из 100 женщин перенесших гистерэктомию в 77% случаев обнаруживают лейомиому, в том числе и опухоли менее 1 см в диаметре. Учитывая определенные ограничения современной диагностической аппаратуры, когда имеются возможности визуализировать миому матки размерами больше 1 см, можно предположить более высокую частоту встречаемости опухоли. Узлы менее 1 см, как правило, клинически не проявляются, но диагностировать их необходимо в связи с влиянием на фертильность. Результаты гистерозэктомий показали, что имеется существенная разница в частоте встречаемости миом матки в зависимости от возраста. У молодых женщин число узлов, как правило больше, и может достигать до 20. Тогда, как у женщин в пременопаузе число опухолевых узлов составляет в среднем 7,6 узла, а в постменопаузе – число опухолей меньше, и составляет в среднем 4,2 узла.

Сегодня лейомиома матки рассматривается не только как медицинская проблема со всеми сложностями диагностики и лечения, но и как финансовая проблема, которая является серьезной нагрузкой для бюджета государства и семьи. По данным Farquhar CM, Steiner CA. (2002) только в одном 1997 году в США по поводу лейомиомы матки было проведено 199 000 гистерозэктомий и 30 000 миомэктомий и общие затраты были оценены в 2,1 миллиард долларов США. Представленные финансовые затраты не включали затраты на реабилитационный период и время, потраченное на обследование в условиях поликлиники время нахождения в стационаре, т.е. время, «потерянное» для семьи и работы. Более того, пациентки с миомой матки – это еще и социальная проблема, так как нарушения репродуктивной функции, связанные с миомой матки, значительно снижают качество жизни.

**Этиология.** Причины развития лейомиомы матки все еще остаются неизвестными, но имеются данные о влиянии гормональных и генетических факторов на развитие опухоли. Возможно, что все эти факторы влияют только при определенных условиях, когда имеется генетическая предрасположенность, предполагающая большее, чем в норме, число эстрогенных рецепторов в миометрии при различного рода гормональных нарушениях. Возможно, что лейомиома матки – это ответная реакция миометрия на продолжительную ишемию во время менструального кровотечения, связанную с гиперэстрогенией. Поэтому, можно рассматривать генетическую предрасположенность как фоновое состояние для воздействия и промоторов (гормонов), и эффекторов (факторов роста).

**Генетический «портрет» лейомиомы матки.** Лейомиома – это моноклональная опухоль, и почти в 40% случаев обнаруживаются хромосомные повреждения. Наиболее частые повреждения, которые встречаются в лейомиоме – это транслокация между 12 и 14 хромосомами, делеция 7 хромосомы и трисомия в 12 хромосоме. Хромосомные повреждения встречаются в миомах с признаками атипии, что морфологически проявляется повышенной «клеточностью», или в больших миомах, характеризующимися дистрофическими изменениями в виде зон ослизнения, некрозов, кальцинатов. Но в 60% случаев никаких мутаций не обнаруживаются. В последнее время определены более 100 генов, регулирующих рост клеток миомы, включая гены, связанные с рецепторами половых гормонов – эстрогена (a и b), прогестерона (a и b), фактора роста, пролактина, генов экстрацеллюлярного матрикса и генов коллагена. Многие из этих генов оказывают влияние на регуляцию роста опухолевых клеток, на процессы пролиферации и их дифференцировку.

**Факторы риска.** Существует довольно много работ, в которых обсуждаются факторы, предрасполагающие к развитию лейомиомы матки. Но при анализе публикаций даже эпидемиологического характера возникают определенные сложности интерпретации результатов исследований. Например, трудно определить ценность такого показателя, как «частота

распространенности» лейомиомы матки в разных регионах мира. Данный показатель, к сожалению, не может стать «отправной точкой» для сравнительного анализа, так как страны отличаются друг от друга разной степенью доступности медицинской помощи, в том числе, и гинекологической. Поэтому данные о частоте встречаемости миомы матки представляет ценность для конкретного региона.

Возраст, как фактор риска – традиционно считается, что лейомиома матки диагностируется в возрастной группе от 40 лет и старше. Правда, и здесь не совсем понятна связь с высокой частотой встречаемости опухоли в данной возрастной категории с гормональными изменениями, характерными для этого возраста. Возможно, имеет место один существенный момент, способный значительно исказить статистические данные по миоме матки – это рекомендации врача-гинеколога касательно времени начала лечения лейомиомы матки, когда женщина принимает решение больше не беременеть. Тем не менее, необходимо отметить «омоложение» возрастной категории, когда миома матки диагностируется у женщин активного репродуктивного возраста.

Нарушение уровня стероидных гормонов, как фактор риска – установлено, что ранние месячные (младше 10 лет) и поздние месячные (старше 16 лет) являются факторами риска для развития лейомиомы матки. В периоде постменопаузы отмечается значительное снижение уровня эстрогенов, что, в свою очередь, оказывает влияние на размеры узлов и их количество. Для этой возрастной категории характерны и маленькие размеры миоматозных узлов и меньшее количество узлов. При гистологическом исследовании обращают на себя внимание и небольшие размеры гладкомышечных клеток, из которых построена опухоль.

Семейный анамнез, как фактор риска – наличие у матери лейомиомы матки повышает риск развития опухоли у дочери в 2,5 раза по сравнению с общей популяцией. Однояйцевые близнецы чаще обращаются по поводу лейомиомы матки, по сравнению с разнояйцевыми близнецами.

Этническая принадлежность, как фактор риска – установлено, что лейомиома матки почти в 3 раза чаще встречается у афро-американок, чем у белых. Кроме того, у афро-американок лейомиомы возникают в более молодом возрасте, раньше проявляют клинически и характеризуются большим числом опухолевых узлов. В настоящее время отсутствует объяснение, чем обусловлены такие различия. Можно связать такие различия с генетическими факторами, более высоким уровнем эстрогена, особенностями питания или с факторами окружающей среды. Тем не менее, было установлено, что фермент, участвующий в обмене эстрогенов – катехол-О-метилтрансфераза (COMT) встречается у 47% афро-американок, и только в 19% - у белых. Наличие данного фермента генетически детерминировано и связано с Val/Val генотипом. Именно у женщин с таким генотипом чаще развивается лейомиома матки, и возможно этим определяется преобладание лейомиомы матки у афро-американок. Был установлен еще один интересный факт - лейомиома матки и келлоиды, которые встречаются с высокой частотой у афро-американок, имеют очень близкие генетические характеристики.

Избыточная масса тела, как фактор риска – риск развития лейомиомы матки увеличивается на 21% с каждыми «лишними» 10 кг. Ожирение приводит к усилению синтеза эстрогенов из андрогенов надпочечников, чем можно объяснить опухолевый рост.

Особенности питания, как фактор риска – имеются единичные исследования, в которых предпринята попытка связать развитие лейомиомы матки с особенностями рациона питания. В одном из таких исследований были представлены данные о том, что употребление в пищу мясных продуктов – говядины и ветчины становится причиной развития лейомиомы матки, тогда как преобладание в рационе питания овощей и фруктов значительно снижает риск развития опухолей. Результаты данного исследования сложно оценить с точки зрения достоверности, еще трудней определить их научную ценность, так как в исследовании не проводился оценка соотношения потребленных белков и жиров.

Физические упражнения, как фактор риска – отсутствие адаптированной физической нагрузки может рассматриваться как предрасполагающий фактор для развития миомы матки. У спортсменок, даже бывших, частота встречаемости лейомиомы матки на 40% ниже, чем у женщин, которые никогда не занимались физической культурой. Влияние физических упражнений на развитие лейомиомы матки, скорее всего, можно объяснить стабильным весом у атлетов, и, соответственно, отсутствием жестких требований к массе тела у нетренированных лиц.

Применение контрацептивов, как фактор риска – отсутствует прямая зависимость между использованием контрацептивных препаратов и развитием лейомиомы матки. В единичных проведенных исследованиях представлены противоречивые данные - предположено, что использование контрацептивов повышает риск развития лейомиомы, хотя имеются исследования, в которых установлено, что ни само употребление контрацептивов, ни продолжительность их употребления не влияют на частоту возникновения лейомиомы матки. В некоторых исследованиях приведены данные о том, что употребление контрацептивов значительно снижает риск развития лейомиомы.

Заместительная гормональная терапия в период менопаузы, как фактор риска – у большинства женщин, находящихся в периоде менопаузы, гормональная терапия не вызывает роста лейомиомы матки.

Беременность, как фактор риска – лейомиома матки и миометрий во время беременности схожи по своим биологическим свойствам, включая повышенную продукцию экстрацеллюлярного матрикса и повышение экспрессии рецепторов для пептидов и стероидных гормонов. Миометрий в послеродовом периоде подвергается обратному развитию и возвращается к исходному состоянию, что сопровождается значительным снижением массы миометрия за счет резкого уменьшения размеров гладкомышечных клеток. Существует, как минимум два механизма, которые «включаются» при обратном развитии матки в послеродовом периоде – это апоптоз и дедифференцировка. Процесс обратного развития миометрия в послеродовом периоде, сегодня получил новое название «ремоделирование». Поэтому можно предположить, что инволютивные изменения в лейомиоме связаны с процессами ремоделирования, протекающими посредством апоптоза и дедифференцировки. Существует и другая точка зрения, объясняющая процессы регрессии и инволюции за счет снижения уровня кровоснабжения всего миометрия, и как следствие этого процесса - ухудшения кровоснабжения миомы.

Курение, как фактор риска – курение может стать причиной снижения частоты лейомиомы матки. Никотин угнетает процессы превращения андрогенов в эстрогены в тканях-мишенях, в том числе и миометрии. В крупных исследованиях, которые были проведены среди курящих женщин, не выявили высокой частоты встречаемости лейомиомы матки, и

поэтому было предположено, что действие диоксина, как компонента никотина приводит к снижению уровня эстрогенов и угнетению процессов клеточной пролиферации в миометрии.

Тканевые повреждение миометрия, как фактор риска – воспалительные процессы в миометрии любой этиологии или гипоксические изменения в миометрии могут стать триггерными механизмами для развития миомы. Тем не менее, отсутствует прямая связь между частотой встречаемости лейомиомы и половыми инфекциями, числом половых партнеров, ранним началом половой жизни или установлением внутриматочной спирали. Кроме того, в лейомиоме были обнаружены Herpes simplex virus I или II, цитомегаловирус, вирус Epstein-Barr и хламидии. Сегодня специалистами обсуждается значение гипоксических повреждений миометрия во время менструального кровотечения, связанных с местной ишемией при выраженном спазме сосудов матки. Тем не менее, нет достоверных данных подтверждающих данный факт, и поэтому ишемический фактор рассматривается как один из многих факторов, которые могут иметь место, но не основной.

Структурная основа клинических проявлений лейомиомы матки – несмотря на то, что лейомиома матки, как патологическое состояние не является причиной смерти, но ее наличие отрицательно сказывается на качестве жизни, что связано с типичными клиническими проявлениями - кровотечением, а иногда и болевым синдромом.

**Кровотечение.** Механизм возникновения кровотечений при лейомиомах матки не совсем понятен, хотя имеются теории, объясняющие причины кровотечений. Одна из возможных причин кровотечений - это венозное полнокровие в результате механического давления узлов лейомиомы на стенки сосудов миометрия. По другой теории развитие кровотечения связано с усиленной продукцией и накоплением факторов роста, синтезируемых гладкомышечными клетками лейомиомы. Разнообразные факторы роста, вырабатываемые опухолевыми клетками, усиливают пролиферацию эндотелиальных клеток, оказывая влияние на размеры просвета сосудов, и стимулируя процессы ангиогенеза. Данная теория является достаточно привлекательной в плане разработки патогенетического лечения миомы, так как влияние на процессы торможения ангиогенеза в опухолевых узлах могут стать принципиальным подходом в лечении.

**Лейомиома и фертильность.** Субмукозные миоматозные узлы повышают риск развития бесплодия, и их удаление значительно повышает возможности забеременеть. Субсерозные и интрамуральные узлы не нарушают процессов имплантации плодного яйца, и поэтому их удаление не оказывает прямого влияния на показатели рождаемости. К сожалению, среди современных публикаций, посвященных обсуждению проблемы «миома матки и фертильность», крайне мало рандомизированных исследований. Существующие работы носят констатационный характер, в них, как правило, отсутствуют данные о размерах опухолевых узлов, их количестве; не отмечена степень вовлечения полости матки в патологический процесс; иногда сравниваются разные возрастные группы больных. В большинстве таких исследований отсутствуют статистически достоверные результаты. Для установления связи между миомой матки и бесплодием ценность представляют работы, выполненные с мета-анализом. По результатам одиннадцати таких исследований, было установлено, что риск развития бесплодия связан только с наличием миомы в подслизистом слое.

**Миомы и беременность.** Эхографическая диагностика миомы матки в период беременности представляет определенные сложности. Из 12600 женщин, которым была проведена УЗИ во втором триместре, только у 183 женщин (средний возраст - 33 года), были обнаружены миомы, что составило 1,5%. И только в 30% случаях из 183 женщин в ходе обследования возникло подозрение на наличие миомы. Имеются данные о результатах клинических исследований беременных, когда в 42% случаев были обнаружены миомы размерами больше 5 см, и в 12,5% случаев - менее 5 см.

Влияние беременности на миому. Беременность оказывает влияние на миому, норост миомы, вероятно, будет зависеть от индивидуальных особенностей организма, в том числе генетических факторов, факторов роста и числа рецепторов, расположенных в миоме и гормонального гомеостаза. Установлено, что большинство миом не увеличиваются в течение беременности. Так, в исследовании, включавшем 36 беременных женщин, в первом триместре на УЗИ были выявлены единичные миоматозные узлы. И при повторном исследовании - через 2 - 4 недели было установлено, что в 69% случаев размеры миомы не менялись. В 31% случаев было отмечено увеличение размеров миомы, при этом наибольшее увеличение произошло до 10-й недели беременности. Тем не менее, в данном исследовании отсутствует достоверная корреляция между исходным размером миомы и увеличением объема миомы на протяжении всего гестационного периода. В этом же исследовании были приведены данные и об уменьшении размеров миомы в послеродовом периоде - через 4 недели.

Уменьшение миомы матки во время беременности. Примерно в 5% случаев во время беременности происходит уменьшение размеров опухоли. Существует теоретическое обоснование данного феномена - увеличение мышечной массы беременной матки предполагает изменение ориентации питающих миому кровеносных сосудов с последующей обструкцией их просвета.

Влияние миомы на беременность. Миома во время беременности крайне редко оказывает неблагоприятное воздействие. В исследовании, включавшем 12600 беременных женщин, не было обнаружено существенных различий в частоте преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, задержки роста плода, предлежании плаценты и послеродовых кровотечений, но частота кесарева сечения была выше у женщин с миомами (23% против 12%,  $p < .001$ ). В другом исследовании, включавшем 15 104 беременных, миомы были выявлены у 401 женщины. Было установлено, что наличие миомы не повышает риск преждевременного разрыва плодных оболочек, развития хориоамнионита или эндомиометрита. Тем не менее, по результатам исследования был сделан вывод о том, что наличие миомы повышает риск преждевременных родов (19,2% против 12,7%), предлежания плаценты (3,5% против 1,8%) и послеродовых кровотечений (8,3% против 2,9%). Миома стала причиной более частого проведения кесарева сечения (49,1% против 21,4%). При миомах, расположенных в нижнем сегменте матки кесарево сечение проводится чаще, чем при миомах тела матки (53% против 30,8%). Наличие миомы в подслизистом слое или нескольких миоматозных узлов увеличивает риск оперативного родоразрешения. Вместе с тем, существуют исследования, в которых отмечено, что только узлы больших размеров (более 10 см) оказывают механическое давление на плод и не влияют на частоту проведения кесарева сечения. Правда, случаи с механическим влиянием на плод встречаются крайне редко – с 1980 по 2005 г.г. в литературе было описано четыре случая. В одном случае миомой стала причиной деформации головки и задержки развития плода, в другом

случае – привела к деформации скелета плода, в третьем случае – к деформации конечности, и четвертом случае – с миомой связали развитие кривошеи.

Разрывы матки во время беременности на месте рубца после миомэктомии. Разрыв матки во время беременности или родов после миомэктомии встречается крайне редко. На 98872 родов в течение 30 лет имели место 76 случаев разрывов матки в третьем триместре, но только в одном случае в анамнезе была перенесенная миомэктомия, а у 16 женщин – вообще не было никаких рубцовых изменений на матке. Анализ течения беременности у 137 582 женщин показал, что в 133 случаях имел место разрыв матки после 28-й недели беременности, но только в трех случаях в анамнезе были миомэктомии. Имеются данные о 83 случаях кесарева сечения с предшествовавшей миомэктомией за период 1958-1960г.г., ни в одном случае не отмечалось разрыва матки.

Сегодня в акушерской практике широко применяются эндоскопическая миомэктомия и гистерорезектоскопия, как методы лечения миом. Возникает вопрос, повышает ли данная процедура риск последующего разрыва матки при беременности. Ответ на данный вопрос требует проведения анализа осложнений, связанных с эндоскопической миомэктомией, и полученные результаты будут иметь как практический, так и академический интерес.

Заключение:

1. Миомы встречаются очень часто, и наметилась тенденция к «омоложению» заболевания.
2. Гиперэстрогения способствует развитию миомы матки. Факторы роста продуцируемые гладкомышечными клетками и фибробластами миомы контролирует процессы пролиферации и стимулируют рост миомы.
3. Наличие миомы у матери в 2,5 раза увеличивает риск развития миомы у дочери. Гормональная терапия не оказывает влияние на рост миомы.
4. Миома в подслизистом слое может рассматриваться как причина бесплодия, и удаление субмукозно расположенных узлов повышает эффективность лечения бесплодия.
5. Беременность оказывает влияние на миому, и это влияние может быть непредсказуемым.
6. Во время беременности разрывы матки после миомэктомий возникают крайне редко.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Myomas and reproductive function. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. FertilSteril, 2008;90:125–30.
- 2 Yu-Jin Koo, Yeon-ean Cho, Ji-Young Kim, Ji-Eun Lee and all. Ovarian leiomyoma as a potential cause of compromised fertility. FertilSteril, 2011; 95:1120. 11–14.
- 3 Wen-Hsiang Su, Wen-Ling Lee, Ming-Huei Cheng and all. Typical and atypical clinical presentation of uterine myomas. Journal of the Chinese Medical Association 75 (2012) 487-493.
- 4 William H. Parker. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine Myomas. FertilSteril. 2007; 87:725–36.

**A.D. SAPARGALIEVA, I.K. MANASOVA, E.E. ISKAKOVA, I.G. EFIMENKO**

*Department of Pathology, KazNMU,  
National Center of Protection of Maternity and Childhood*

#### THE UTERINE MYOMA: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND FEATURES OF THE PROCESS

**Resume:** Myoma is a frequently occurring pathology. At the same time the reasons of its occurrence are not fully understood. This article presents modern concepts, explaining risk factors, origins of myoma, characteristics of the process in cases of pregnancy, connections between myoma and fertility.

**Key words:** myoma, risk factors, fertility.

**САПАРГАЛИЕВА А.Д., МАНАСОВА И.К., ЫСҚАҚОВА Э.Е., ЕФИМЕНКО И.Г.**

*ҚазҰМУ патологиялық анатомия кафедрасы,*

*ҚР бала мен ана денсаулығын сақтау ұлттық орталығы.*

**ЖАТЫР МИОМАСЫ – ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА ЖӘНЕ ДАМУ ЖОЛДАРЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ**

Жатыр миомасы өте жиі кездесетін патология. Сонымен қоса пайда болу себептері осы күнге дейін анық белгіленбеген. Бұл мақалада жатыр миомасының пайда болуына әкеліп соғатын қауіпті факторларын түсіндіретін, жүктілік кезеңінің ерекшеліктерімен қатар жатыр миомасының ұрпақтануға қабілеттілікпен байланысты заманауи концепциялар берілген.

**Кілт сөздер:** жатыр миомасы, қауіпті факторлар, ұрпақтануға қабілеттілік (фертильность)