Владивостокский Государственный Медицинский Университет

Кафедра акушерства и гинекологии

Зав. Кафедрой: Ишпахтин

**РЕФЕРАТ**

НА ТЕМУ: *Миома матки.*

Выполнила: студентка гр. 512, леч.

фак-та Кушнир Н. А.

Проверила: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

Владивосток

1999

*Миома, она же фибромиома, лейомиома, матки - доброкачественная гормонозависимая опухоль внутри стенки матки или на ее поверхности. После 30 лет миома встречается у 20-30% женщин.*

Наиболее часто (85%) встречается множественная миома матки, при которой выявляют несколько различных по размеру узлов, расположенных во всех слоях матки. Величина опухоли варьирует от горошины до размеров апельсина или дыни. Предрасполагающими факторами в развитии миомы являются гормональные нарушения, а также урогенитальные инфекции и иммунный дисбаланс. Как правило, на ранних этапах развития миома себя ничем не проявляет. Поэтому при гинекологическом осмотре миому обнаруживают чаще всего на поздней стадии, когда она достигает большой величины.

**Показаниями для обследования на выявление миомы матки служат следующие симптомы:**

* нарушение менструального цикла;
* болезненные месячные с обильным кровотечением;
* хронические воспалительные заболевания женской половой сферы (аднекситы);
* хронические боли внизу живота;
* эндокринные дисфункции;
* невынашивание беременности;
* бесплодие;
* нарушение функций кишечника;
* хронические заболевания печени;
* частое мочеиспускание.

Довольно давно было сформулировано определение, что миома матки является эстрогензависимой опухолью. Происхождение этого определения на ранних этапах исследований было понятно. Миома растет в ткани миометрия, который содержит рецепторы к эстрогенам, являющимся, в свою очередь, довольно сильными гормонами пролиферации. Было выдвинуто предположение, что состояние гиперэстрогении является фоном для развития миомы матки. Но в ходе дальнейших исследований удалось доказать, что миома развивалась у женщин, не имевших гиперэстрогении, при этом во многих случаях эндометрий находился в фазе секреции. Вскоре появились данные о том, что содержание рецепторов к прогестерону в ткани миомы выше в 3—10 раз, а к эстрадиолу в 2 раза по сравнению с интактным миометрием. Все это привело к необходимости выявить более интимные механизмы регуляции роста миомы.

Результатом последних исследований стало обнаружение в различных отделах женского репродуктивного тракта полипептидных факторов роста, встречающихся также и во множестве других органов. Их открытие позволило более детально понять тонкую регуляцию не только таких физиологических процессов, как овариальный цикл, подготовка матки к имплантации, но и патологических процессов, развивающихся в этих тканях. Так, стало известно, что поддержание роста миомы осуществляется аутокринно-паракринной регуляцией различными факторами роста утеротропного действия эстрогенов, а также способностью миомы на ранних этапах своего формирования приобретать автономность за счет самостоятельной секреции этих факторов.

Инсулиноподобные факторы роста I и II (ИПФР I и II), а также 6 классов связывающих их протеинов (ИПФРСП 1-6), названные "система ИПФР" были открыты в 1970 году как вещества, способствующие вхождению глюкозы в клетку (ИПФР I), а также выступающие как медиаторы гормона роста (ИПФР II). В ходе дальнейших исследований было показано, что, кроме упомянутых выше, эти факторы роста обладают еще многими свойствами, главными из которых являются стимуляция пролиферации и дифференцировки множества различных клеточных линий, способность ингибировать апоптоз некоторых клеток (гемопоэтические клетки), стимуляция хондроцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток синтезировать эктрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), особенно таких его компонентов, как коллаген и протеогликан.

ИПФР и ИПФРСП 1-6 синтезируются в печени под действием ГР и ФСГ, а также клетками, на которые они воздействуют . Контроль активности ИПФР в кровяном русле и в тканях осуществляют ИПФРСП. Одни из них ингибируют действие ИПФР, другие стимулируют. Это осуществляется за счет образования и распада комплексов ИПФРСП с ИПФР, причем одни и те же связывающие протеины способны и ингибировать, и стимулировать действие ИПФР. Это связано с наличием специальных протеаз, способных расщеплять ИПРФСП на фрагменты, обладающие различным характером воздействия. Большинство своих эффектов ИПФР осуществляют через специфичные рецепторы (ИПФР-Р). Было установлено, что ИПФР взаимодействуют с тремя типами рецепторов: первый — специфичный ИПФР-рецептор; второй — ИПФР/инсулиновый гибридный рецептор и третий — инсулиновый рецептор. Аффинитет к этим рецепторам неодинаковый. Инсулиновый рецептор: Инс>>ИПФР-I>ИПФР-II; ИПФР-рецептор: ИПФР-I>ИПФР-II>>Инс; гибридный: ИПФР-I>ИПФР-II>Инс. ИПФРСП тоже имеют свои рецепторы, с помощью которых они способны контролировать связывание ИПФР со своими рецепторами . Очевидно, что нарушение тканевого гомеостаза, вызванного экзогенными или эндогенными стимулами, вероятно, может привести к дисбалансу в этой сложной системе и способствовать развитию патологического процесса.

В ткани нормальной матки были выявлены все компоненты ИПФР-системы, причем миометрий и эндометрий содержали различное количество отдельных компонентов , такое же неравномерное распределение в матке отмечено и у других факторов роста. Согласно многим исследованиям , ИПФР-I и, вероятно, ИПФР-II являются медиаторами действия эстрогенов в ткани матки и наряду с другими факторами роста вовлечены в рост миомы. Было выявлено, что количество ИПФР-I и II, а также их рецепторов больше в миоме, чем в окружающем ее миометрии . In vitro митотический ответ на добавление ИПФР-I к клеткам миомы в сравнении с клетками миометрия оказался намного выше . С помощью специальных методик определили, что рецепторы к ИПФР-I и II расположены на гладкомышечных клетках миометрия и миомы . Многочисленные исследования на крысах с обработкой клеток миометрия и миомы 17 бета-эстрадиолом (E2) и прогестероном (P4) выявили, что добавление E2 приводит к значительному возрастанию экспрессии ИПФР-I на клетках миомы и миометрия, в то время как увеличение экспрессии ИПФР-II и ИПФР-рецептора была незначительной. Добавление к Е2 Р4 вызывало еще большее увеличение экспрессии ИПФР-I, а ИПФР-II и ИПФР-рецептора — незначительное. Проведенный в этих же исследованиях анализ экспрессии антигена клеточной пролиферации Ki-67, выявил существенное его возрастание, что коррелировало с экспрессией ИПФР-I . Интересно отметить, что содержание ИПФРСП-3, отвечающего в основном за угнетение митотической активности ИПФР-I, в этом случае уменьшалось на гладкомышечных клетках и возрастало на эндотелиальных клетках сосудов матки . Эти данные дополняет исследование, проведенное с антагонистом эстрогенов IСI 182780 . При введении его мышам, как и при оофорэктомии, наблюдается инволюция матки, на фоне которой значительно увеличивается содержание ИПФРСП-3.

Таким образом, утеротропное действие эстрогенов может быть опосредовано как ингибированием ИПФРСП-3, так и стимулированием экспрессии ИПФР-I . Прогестерон, вероятно, значительно усиливает митотическую активность эстрогенов. Это доказывают данные об ускорении роста миомы в лютеиновую фазу менструального цикла, а также значительное повышение антигена клеточной пролиферации Ki-67 в нормальном миометрии в ту же фаз. Как было показано выше, добавление прогестерона к уже обработанным Е2 клеткам миомы и миометрия вызывало значительное увеличение экспрессии ИПФР-I и уменьшению уровня ИПФРСП-3. Прогесгерон оказывает стимулирующее влияние не только на ИПФР-I, но и на другой не менее важный фактор роста как эпидермальный фактор роста (ЭФР) . Так, в нормальном миометрии не происходит циклических изменений в концентрации ЭФР во время менструального цикла, в то время как в миоме в пролиферативную фазу концентрация ЭФР не отличается от таковой в нормальном миометрии, а в секреторную значительно выше . В этом же исследовании определили, что у женщин, принимавших препараты ГРГ-агонистов, концентрация ЭФР в миоме в секреторную фазу меньше, чем у пациенток, не получавших подобных препаратов. Еще один фактор роста — простой фактор роста фибробластов (пФРФ), возможно, контролируется исключительно прогестероно. пФРФ контролирует пролиферацию клеток стромы матки, воздействуя через свой специфический рецептор на этих клетках , а также способен повышать экспрессию рецептора ИПФР-I и воспроизводить многие эффекты ИПФР-I на клетки (стимуляция пролиферации, синтез ЭЦМ и др. ), возможно, посредством фосфорилирования бета-цепи ИПФР-I-рецептора . Прогестерон способен стимулировать экспрессию пФРФ, в то время как эстрадиол проявляет незначительный эффект . Таким образом, эффект прогестерона также модиируется факторами роста и, вероятно, его роль намного значительней, нежели это представлялось раньше. В одном исследовании даже утверждается, что факторы роста проявляют наивысшую пролиферативную способность в присутствии прогестерона.

При исследовании способности тестостерона стимулировать экспрессию ИПФР-I было выявлено, что тестостерон, как и эстрогены, способен увеличивать в ткани миометрия экспрессию ИПФР-I, но в отличие от эстрогенов поддерживает экспрессию ИПФР-I намного дольше . Это навело авторов на мысль, что тестостерон активирует экспрессию ИПФР-I по другому, отличному от эстрогенов пути, который пока до конца не ясен.

Помимо того, что ИПФР-I медиирует эффект эстрогенов в миометрии и в миоме, он способен, как это было показано на культуре фибробластов BALB/C3T3 и в других исследованиях, вступать в сложные взаимоотношения с другими факторами роста. Наиболее важным является связь ИПФР-I с уже упомянутым ЭФР. Экспрессия этого фактора роста, как и его рецептора, в миоме и миометрии значительно повышается под воздействием Е2 и Р4 . Более того, ЭФР способен воспроизводить многие эффекты эстрогенов в матке и, вероятно, это связано с его способностью взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами. Так, после обработки матки ЭФР эстрогеновые рецепторы в ядре клеток приобретали уникальную форму, которая присутствует только после контакта этих рецепторов с эстрогенами, причем общее количество эстрогеновых рецепторов увеличивалось. Согласно другому исследованию, вызываемое эстрогенами повышение содержания внутриклеточного цГМФ опосредовано ЭФР. Однако наиболее важный эффект ЭФР заключается в его участии в регуляции экспрессии ИПФР-I. Е2 и ЭФР, вероятно, по одному и тому же пути способствуют активации экспрессии ИПФР-I. ИПФР-I, в свою очередь, способен вызывать секрецию клеткой ЭФР. Другими словами, описанная выше кооперация между факторами роста способна в определенных условиях, например при локальном увеличении концентрации ИПФР-I или ЭФР, а также при дисбалансе в связывающих протеинах, запустить автономный механизм пролиферации клеток, причем эстрогенное влияние будет уже не доминирующим, а вспомогательным. Здесь хотелось бы привести исследование, посвященное выращиванию ГМК in vitro. По мере вхождения в клеточный цикл гладкомышечные клетки становились компетентными к делению в ответ на воздействие различных факторов роста (тромбоцитарный фактор роста — ТФР, простой фактор роста фибробластов — пФРФ и др. ). После вхождения в клеточный цикл ГМК начинали сами продуцировать эти и другие факторы роста (ИПФР-I, ЭФР) и продолжали делиться в отсутствии экзогенных стимулов, образуя большое количество генераций. Более того, они начинали секретировать компоненты ЭЦМ, такие, как коллаген, эластин и протеогликан, надо напомнить, что ИПФР-I способен стимулировать этот процесс.

Патологическим стимулом, способным нарушить баланс факторов роста, может быть очаг эндометриоза в миометрии, вокруг которого довольно часто развивается миома. В эндометрии, так же как и в миометрии, содержатся различные факторы роста (ИПФР-I, ЭФР, пФРФ и др. ), причем концентрация ИПФР-I намного выше в эндометрии, чем в миометрии. Во время менструального цикла происходят циклические изменения в концентрации ИПФР-I. Наибольшая интенсивность окрашивания на ИПФР-комплекс была в позднюю пролиферативную и раннюю/среднюю секреторную фазу. Велика вероятность того, что факторы роста в эндометриоидном очаге способны концентрироваться или хотя бы быть источником локального накопления их, что в условиях адекватной в этом случае регенерации может привести к возникновению автономности регенераторного пролиферата, чем, вероятно, и является миома.

Таким образом, патологический стимул в матке, способный запустить регенераторный процесс, может привести к образованию автономного регенерата, в котором факторы роста совместно с эстрогенами, прогестероном и, возможно, андрогенами будут поддерживать его рост, причем действие половых гормонов является лишь вспомогательным на стадии экспансивного роста миомы матки. Это, вероятно, может объяснить развитие миомы у женщин на фоне нормального содержания эстрогенов в крови и наибольшую эффективность неместрана при ранней диагностике заболевания.

**Лечение:**

Использование гестринона (R-2323), коммерческое название — Неместран (Hoechst-Marion-Roussel), обладающего антигестагенным, антиэстрогенным, антигонадотропным и антиандрогенным действием и приводящего к созданию обратимой псевдоменопаузы или "гипофизарного гипогонадизма" и прямому подавляющему воздействию на эксплантный эндометрий при аденомиозе, дает высокий терапевтический эффект. Исчезновение узлов при небольших размерах, профилактика их формирования при внутреннем эндометриозе, уменьшение объема миомы матки на 1/3—1/4 первоначальной величины при значительных ее размерах путем перорального назначения неместрана в дозе 5—10 мг в неделю отмечено в 2/3 наблюдений в пределах 4—12 месяцев лечения; в таком же числе случаев эффект сохраняется после прекращения приема препарата. К концу второго месяца лечения кровотечения прекращаются у половины больных, страдавших менометроррагиями, а после 4 месяцев лечения у 95% женщин наступает аменорея с одновременным повышением содержания гемоглобина в периферической крови.

С другой стороны, по мнению ряда исследователей, наиболее вероятным продуцентом факторов роста в участках повреждения являются моноциты-макрофаги (Мн-Мф). Отмечается также особая роль Т-лимфоцитов в качестве источников факторов роста, способных изменять фенотип гладкомышечных клеток (ГМК) с сократительного на синтетически, что имеет важное значение в росте миомы матк.

В этом отношении в профилактике миомы матки при инвазивных гинекологических вмешательствах и хронических ЗППП заслуживает внимания рокситромицин, коммерческое название — Рулид (Hoechst-Marion-Roussel), который быстро пенетрирует в фагоциты без подавления хемотаксиса и создает высочайшие концентрации в полиморфно-ядерных нейтрофилах и моноцитах, препятствуя развитию воспалительной реакции замедленного типа, а также обладает иммуномодулирующим эффектом. Немаловажное значение имеет то, что рулид активен в отношении большинства патогенных микроорганизмов, способных играть роль в патогенезе миомы матки и нет причин комбинировать его с другими антибактериальными препаратами при проведении превентивной терапии в современных "агрессивных" гинекологии и акушерстве.

Хотя существует множество путей действия факторов роста, но, вероятно, на уровне внутриклеточных сигнальных путей у них есть общие компоненты, ингибирование которых приводило бы к угнетению их пролиферативной активности. В связи с тем, что многие факторы роста сосредотачиваются в очагах воспаления и являются медиаторами действия половых гормонов в матке, применение неместрана и рулида может играть существенную роль в этиопатогенетических профилактике и лечении миомы матки.

**Литература**

1. Вихляева E. M. и др. // Руководство по эндокринной гинекологии. — М., 1997. — С.424—486.

2. Серов В. Н., Тихомиров А. Л. // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. Мат. 2-го съезда Рос. ассоциации врачей акуш. и гинек. — 1997. — С.99—100.

3. Тихомиров А. Л. // Materia Medica. — 1996. — № 3(11). — P.76—82.

4 Тихомиров А. Л., Казанцева И. А. // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. Мат. 2-го съезда Рос. ассоциации врачей акуш. и гинек. — 1997. — С.321—322.