

## МИОМА МАТКИ В СОЧЕТАНИИ С АДЕНОМИОЗОМ. ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

**И. Сидорова**, член-корреспондент РАМН, профессор,

**А. Унянин**, кандидат медицинских наук,

**Е. Коган**, доктор медицинских наук, профессор,

**Н. Игнатьева**,

**Н. Карасева**,

**М. Оздоева**,

ММА им. И. М. Сеченова

Миома матки и аденомиоз относятся к наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям, причем многие авторы отмечают высокую частоту (до 85%) сочетания этих болезней, нередко возникающих на фоне гиперплазии эндометрия [1, 6, 7].

Концепция клиники, тактики ведения, пато- и морфогенеза миомы матки и аденомиоза подробно обсуждаются в литературе не одно десятилетие [2, 6–8], однако многие аспекты данной проблемы остаются малозученными. Практически отсутствуют сведения о молекулярно-биологических особенностях процесса неопластического роста факторов роста, отражающих ремоделирование стромы в миоме матки при сочетании с аденомиозом [2]. Между тем эти данные позволили бы вплотную приблизиться к решению проблемы органосохраняющей терапии при данных заболеваниях.

В настоящее исследование были включены 160 больных миомой матки в сочетании с аденомиозом, находившихся в 2004–2006 гг. на стационарном лечении в гинекологическом отделении. Ретроспективно на основании результатов морфологического исследования все больные были разделены на 3 группы: с простыми (1-я группа) – 67 пациенток), клеточными (2-я группа – 44 пациентки) и митотически активными (3-я группа – 49 пациенток) миомами матки, сочетающимися с диффузным аденомиозом II–III степени (по классификации ВОЗ, 2003).

В позднем репродуктивном периоде были 24 (15%) больных 1-й группы, 15 (9,4%) – 2-й группы и 10 (6,3%) – 3-й, в пременопаузальном периоде – соответственно 43 (26,9%); 29 (18,1%) и 39 (24,4%) пациенток.

На этапе клинического обследования особое внимание обращали на жалобы больных и данные анамнеза в сравнимых группах. У пациенток, как правило, одновременно выявлялись 2–3 жалоба. Выраженность и интенсивность жалоб преобладали у больных 3-й группы, причем чаще отмечались обильные (63,3%) и длительные (53,1%) менструации, дисурические симптомы (55,1%), увеличение живота в объеме (55,1%).

Частота дисменореи у больных 2-й группы была почти в 3 раза выше, чем у женщин с простой миомой.

Уровень гемоглобина в 1-й группе чаще соответствовал нормальным показателям или анемии легкой степени выра-

женности, во 2-й в 90,7% случаев он оказался <99 г/л, в 3-й у 42,9% пациенток был <89 г/л.

При анализе структуры гинекологической заболеваемости в зависимости от морфологического варианта миомы матки, сочетающейся с аденомиозом, у больных 3-й группы достоверно чаще (75,5%) выявлялись гиперпластические процессы эндометрия, чем в 2 других группах.

Изучались удаленные препараты матки у больных, подвергшихся операции по поводу роста миомы в сочетании с аденомиозом. Результаты морфологических исследований показали, что разные типы лейомиомы (ЛМ) отличаются между собой не только паренхиматозным, но и стромальным компонентом. При этом в простых ЛМ строма зрелая, выраженная, с малым количеством сосудов, прорасполагающим к вторичным изменениям. В клеточной и митотически активной ЛМ строма слабо развита и представлена в основном сосудами капиллярного и синусоидного типов.

Изучение молекулярно-биологических процессов в стромальном компоненте миомы матки выявило определенные особенности. Более высокая экспрессия эпидермального фактора роста (EGF; в баллах) обнаружена у пациенток с митотически активными (2,9) и клеточными (1,4), чем с простыми (1,2) миомами. Экспрессия фактора роста фибробластов (FGF) максимального значения (2,1 балла) достигала в митотически активной миоме (в клеточной – 1,5, в простой – 1,1 балла), как и уровень TGF (соответственно 1,4; 1,1 и 0,62 балла). Следует отметить, что уровень экспрессии TGF был максимальным у больных с выраженными кровотечениями, при этом накопление данного фактора отмечено в основном в эндотелии сосудов. Уровень IGF-1 у пациенток с митотически активными (1,2 балла) и клеточными (0,62 балла) ЛМ был выше, чем в простой ЛМ (0,13 балла).

Результаты проведенного исследования показали, что в митотически активной и клеточной ЛМ содержание EGF и его рецептора, TGFβ и IGF-1 оказалось выше, чем в простой ЛМ. При этом во всех гистологических типах ЛМ содержание факторов роста было выше, чем в окружающем миометрии; это позволяет предположить особый их вклад в рост узла. Известно, что IGF-1 является медиатором действия эстрогенов; в ряде работ показано влияние EGF, IGF-1 и TGFβ на гипертрофию [9, 10]. Таким образом, рост ЛМ связан с высокой экспрессией факторов роста (FGF, EGF, TGFβ, IGF-1), что приводит не столько к пролиферации лейомиоцитов, сколько к их гипертрофии.

Уровень маркера неопластического CD34 оказался выше в клеточных миомах (12,4 балла), чем в простых (5,2 балла), но максимального значения достигал в митотически активных лейомиомах (30,8 балла), что свидетельствовало об усилении процесса неопластического в активных миомах матки.

Компоненты экстрацеллюлярного матрикса ламинин и фибронектин преобладали в простых миомах (ламинин – 4,5 балла, фибронектин – 5,5 балла) по сравнению с клеточными (соответственно 3,6 и 3,7 балла) и митотически активными (3,4 и 2,8 балла) миомами.

Таким образом, в зависимости от вида миомы матки стромальный компонент по молекулярно-биологическим особенностям характеризуется: в простой миоме – преобладанием компонентов экстрацеллюлярного матрикса, низким уровнем экспрессии факторов роста и неопластического; в клеточной – значительным преобладанием компонен-

тов экстрацеллюлярного матрикса; в митотически активной – значительным преобладанием процессов экспрессии факторов роста и неопластического, что и является одним из основных условий роста данной опухоли.

Разные гистологические типы ЛМ характеризуются особенностями нарушения молекулярно-биологических процессов неопластического и экспрессии факторов роста в стромальном компоненте опухоли, что обуславливает различия в механизмах их роста и развития.

Следующим этапом исследования было выявление молекулярно-биологических особенностей процессов неопластического и экспрессии факторов роста в эндометриальных тератомах тела матки.

Уровень экспрессии FGF в очаге аденомиоза составил (в баллах) 1,35, минимальным этот показатель был в аутологичном эндометрии (0,51). Показатели экспрессии эпидермального фактора роста EGF и рецептора EGFR составили соответственно 4,84 и 5,17 балла в очаге эндометриоза; наименьший уровень экспрессии отмечен в аутологичном эндометрии (соответственно 2,3 и 3,1 балла;  $p < 0,05$ ). Наибольшая концентрация CD34 выявлена в очаге аденомиоза – 42,14 балла (в аутологичном эндометрии – 22,18 балла), т.е. отмечалось повышение уровня неопластического в участках аденомиоза, стимулированного высокой экспрессией факторов роста. Игак, молекулярно-биологическими особенностями аденомиоза являются интенсивный процесс неопластического и высокая экспрессия факторов роста.

Проведенный комплекс иммуногистохимических исследований позволил нам предложить следующий молекулярный механизм возникновения менометроррагий при миоме матки в сочетании с аденомиозом: в ЛМ и очагах аденомиоза имеется высокая экспрессия факторов роста, которые стимулируют неопластический рост, с учетом их гепаринсвязывающей способности, приводит к локальной гипокоагуляции с последующим кровоизлиянием.

Обнаруженные нами молекулярно-биологические особенности свидетельствуют, что сочетание миомы матки с аденомиозом не случайно, а обусловлено общностью патогенеза, заключающейся в повышении экспрессии факторов роста и неопластического, компонентов экстрацеллюлярного матрикса в стромальном компоненте миомы матки и в эндометриальных тератомах тела матки, что, в свою очередь, становится основой для разработки новых методов лечения, основанных на подавлении процессов неопластического и экспрессии факторов роста [4, 5].

Опубликованы экспериментальные данные с описанием 2 активных химических соединений (веществ) – Indol-3-carbinol и Epigallocatechin-3-Gallate, обладающих определенным корригирующим влиянием на молекулярно-биологические процессы [3]. На основе этих химических соединений синтезированы препараты Индинол (Indol-3-carbinol) и Эпигаллат (Epigallocatechin-3-Gallate) с целью фармакологической коррекции указанных процессов.

Индинол – сильнейший антиэстроген, антиоксидант, лиганд к AhR-рецептору, а также блокатор COX-2, т.е. препарат, обладающий мощным антипролиферативным свойством [3]. Индинол блокирует внутриклеточные пути передачи сигналов, поступающих от факторов роста (EGF, IGF), цитокинов (TNFα, интерлейкин-1), а также влияет на регуляцию процессов неопластического и стромообразования.

Эпигаллат оказывает влияние на ингибирование неопластического и инвазивных процессов при заболеваниях опухолевого и неопухолевого генеза. Ему присущи также антипролиферативное действие в отношении активно делящихся клеток: ингибирование внутриклеточных сигнальных каскадов, приводящих к патологической пролиферации и индуцируемых ростовыми факторами (EGCG ингибирует активность EGF).

В наших исследованиях 59 пациенткам (до или после оперативного вмешательства) проводился курс терапии с использованием препаратов Индинол и Эпигаллат («МираксФарма»).

С учетом того что у молодых пациенток с так называемой наследственной миомой матки, как правило, выявляются пролиферирующие (клеточные и митотически активные) миоматозные узлы, нами 35 женщинам с растущей миомой матки был проведен 6-месячный курс терапии Индинолом (ежедневно по 100 мг 4 раза в день) в сочетании с Эпигаллатом (ежедневно по 300 мг 4 раза в день). За время терапии в 94% случаев не зарегистрировано роста миоматозного узла.

Принимая также во внимание, что при быстрорастущей (митотически активной) миоме матки в сочетании с аденомиозом после консервативной миомэктомии возможен рецидивированный рост новых узлов, 24 женщинам после операции провели 6-месячный курс терапии Индинолом в сочетании с Эпигаллатом по той же схеме. Заслуживает внимания тот факт, что в течение 1 года после начала терапии ни разу не был обнаружен рецидивированный рост новых узлов. В динамике в процессе лечения оценивалась толщина стенки матки, пораженной аденомиозом, которая до лечения составила в среднем 28,4 мм, после лечения – 24,3 мм.

Необходимы более детальные и глубокие исследования по выявлению эффективности средств, влияющих на молекулярные звенья патогенеза, что позволит этой группе препаратов занять важное место в арсенале терапевтических методов для консервативного лечения миомы матки в сочетании с аденомиозом.

### Литература

1. Адамьян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н., Эндометриозы. – М.: Медицина, 2006. – С. 410.
2. Вихляева Е. М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии ведения больных лейомиомой матки // Вopr. онкологии. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 200–204.
3. Кисилев В. И., Лященко А. А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М., 2005. – 348 с.
4. Папычев М. А. Молекулярная медицина: достижения и перспективы // Молекулярная медицина. – 2004. – № 4. – С. 3–8.
5. Папычев М. А., Демурга С. А., Коган Е. А. и соавт. Мелкокластерный рак и карциномы легких: морфология апоптоза и экспрессия биомолекулярных маркеров опухолевого роста // Архив патологии. – 2000. – № 5. – С. 11–18.
6. Сидорова И. С. Миома матки: возможности лечения и профилактики // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 7.
7. Стрижков А. Н., Давыдов А. И., Пашков В. М. и соавт. Органосохраняющее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки // Вopr. гинекол., акушерств. и перинатол. – 2003; 2 (3): 5–9.
8. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки – СПб.: СОТИС, 1999. – С. 272–274.
9. Perreia M. A., Maki T., Prasad S. et al. Regulation of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor mRNA levels by hypertrophic stimuli in neonatal and adult rat cardiac myocytes // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 27045–27050.
10. Vinter-Jensen L., Juhl C. O., Dajani E. Z. et al. Chronic systemic treatment with epidermal growth factor induces smooth muscle hyperplasia and hypertrophy in the urinary tract of mature Goetting minipigs // Br. J. Urol. – 1997. – Vol. 79. – P. 532–538.