

**В статье представлены некоторые итоги работы, выполненной в НИИ АГ им. Д.О.Отта РАМН. Сформулировано положение о патологической трансформации матки при миоме. Показано, что изменения в мышечной, сосудистой и нервной системах матки, закономерно развивающиеся и прогрессирующие по мере увеличения массы опухоли, являются патологической, биологически нецелесообразной реакцией органа на возникновение в нём “постороннего” гормонозависимого субстрата, имеющего массу и объём. Патологические реакции, развивающиеся в матке при миоме, создают условия для неблагоприятного течения беременности. Детализированы представления об изменении морфофункционального состояния матки и опухоли во время беременности.**

*Представленная работа является своеобразным специализированным обзором итогов научных исследований, выполненных в ИАГ им. Д.О.Отта, в котором рассматриваются различные аспекты патологической трансформации матки при миоме и оценивается её роль как фактора, определяющего осложнённое течение беременности. Материалы этих исследований обобщены в ряде монографий, имеющих подробную библиографию конкретных работ, опубликованных в доступных заинтересованному читателю источниках, в основном в центральных специализированных журналах [1, 2, 4, 5, 6, 7, 9].*

*Проведённые исследования позволили уточнить и во многом детализировать основные положения учения о физиологической трансформации матки во время беременности [1, 4, 5, 6, 7]. Было показано, что прогрессирующая на протяжении всей беременности гипертрофия гладкомышечных клеток миометрия строго синхронизирована во времени с темпом возрастания концентраций основных стероидов в маточном кровотоке и степени растяжения мышечной оболочки матки увеличивающимся объёмом плодного яйца [4, 5, 6, 7]. Демонстративным примером значения фактора растяжения является степень гипертрофии миометрия беременной и небеременной матки при двойном половом аппарате [4, 7]. При одной и той же концентрации половых стероидов, воздействующих на обе матки, масса небеременной перед родами достигает 120 - 140 г., а беременной - 1200 - 1400 г. Десинхронизация этих процессов, организующих гипертрофию*

*миометрия, ведёт либо к несвоевременному возбуждению его спонтанной сократительной активности, либо, наоборот, к развиту “инерции” матки [4].*

*Нам также удалось показать, что грандиозная по масштабам перестройка сосудистой сети матки при беременности, особенно её венозного звена, лишь частично связана с изменяющимися трофическими потребностями гипертрофирующегося органа и содержащегося в нём плодного комплекса [4]. Например, превращение соединительно-тканной части шейки матки и сосудистого мышечного слоя матки в своеобразные кавернозные тела, мощное развитие межмышечного и субдвудуального венозного сплетения никак не связано с потребностями венозного дренажа миометриального или маточно-плацентарного контуров кровообращения. Можно уверенно утверждать, что подобная перестройка венозной системы матки во время беременности связана не с реализацией функции плодоношения, а является морфологической основой формирования механизма плодоизгнания [3, 4, 5]. В то же время структурная перестройка артериального русла матки во время беременности адекватна возрастанию массы органа и плодного яйца [4, 6]. Столь же адекватна перестройка и микроциркуляторного русла миометрия, позволяющая на протяжении всей беременности сохранять уровень перфузируемой через миометриальный контур крови в пределах 10 мл на 100 г массы в минуту [6, 7]. Нам также удалось уточнить масштабы и темпы физиологической денервации миометрия при беремен-*

ности [1, 4, 6, 7, 9]. Биологический смысл этого феномена до конца ещё не ясен. Морфологически он проявляется в полном лизисе нервных проводников и окончаний [4, 6, 7, 9]. Несомненно, однако, что денервированный миометрий более чувствителен к гормональным влияниям, и процесс его гипертрофии при денервации идёт энергичнее [4, 6]. Есть основания полагать, что денервация миометрия способствует мобилизации механорецепторных механизмов ауторегуляции спонтанной сократительной активности миоцитов [4, 6].

Однако самым замечательным итогом проведённых нами исследований явилось открытие того, что физиологическая трансформация матки при беременности, эта эволюционно выработанная, генетически детерминированная и специализированная адаптивная реакция матки, может индуцироваться факторами, не имеющими отношения к беременности, в частности, при наличии миомы матки [6, 7].

Причём качественно-количественные параметры этой патологической трансформации матки, так же, как и при беременности, в наибольшей степени зависят от особенностей локального гормонального гомеостаза (фактор дозы и времени) и степени растяжения миометрия, теперь уже опухолевыми узлами [6, 7].

Принципиальным отличием патологической трансформации матки при миоме от её физиологического варианта при беременности является её биологическая нецелесообразность, поскольку её развитие никак не связано с оптимизацией трофических потребностей развивающихся опухолевых узлов. Сегодня у нас есть все основания полагать, что "пусковым" механизмом, активизирующим развитие ложно-адаптивных реакций матки при миоме, является резкое изменение локального гормонального гомеостаза матки, сопровождающегося локальной гипергормонемией, в ответ на возникновение в матке "посто-

ронного" неспецифического субстрата, способного увеличивать свой объём [6, 7]. Действительно, патологическая трансформация матки, по своим морфологическим параметрам близкая к физиологической при беременности, наблюдалась и при пузырьном заносе [6, 7]. При увеличении размера комплекса "миома - матка" с 5 до 25 недель беременности масса гипертрофирующегося миометрия возрастает примерно в 10 раз, с 60.0 до 600.0 г.

Так, при размерах комплекса, соответствующего 8 неделям беременности, масса миомы в среднем равнялась  $65.3 \pm 12.7$  г, миометрия -  $113.9 \pm 9.5$  г, при размерах комплекса в 10 недель  $148.3 \pm 27.3$  г и  $143.5 \pm 21.4$  г, в 12 недель  $221.8 \pm 29.7$  г и  $168.4 \pm 16.4$  г; в 16 недель -  $440.0 \pm 71.2$  г и  $218.2 \pm 28.3$  г и т.д., то есть имеет место возрастание массы миометрия при опережающем увеличении массы опухоли. Возрастание массы миометрия в первую очередь связано с процессом гипертрофии миоцитов: ядро клеток увеличивается в объёме, в нём увеличивается количество ДНК, в цитоплазме возрастает содержание сократительных белков и т.д. [6, 7]. Однако в отличие от беременности степень гипертрофии миоцитов миометрия имеет не равномерно диффузный, а региональный характер, то есть гипертрофия клеток более выражена в тех пучках, которые больше растянуты узлами опухоли [6, 7]. То есть при равномерном воздействии на все клетки миометрия их "гормонов роста" - половых стероидов - степень гипертрофии миоцитов при миоме, так же, как и при беременности, во многом определяется адекватной степенью их растяжения. При сопоставлении массы миометрия в препаратах матки, удалённой по поводу "быстрого роста и больших размеров опухоли" при наличии одиночного крупного узла массой от 300,0 до 350,0 г выявлено, что при субсерозной локализации узла (миометрий растянут мало) мас-

са миометрия в среднем равнялась  $146.9 \pm 11.9$  г; при интрамурально-субмукозной локализации (контактный миометрий растянут сильно) его масса составляла уже в среднем  $218.3 \pm 10.4$  г; при шеечно-перешеечной локализации узла масса нерастянутого миометрия тела матки в среднем равнялась  $96.4 \pm 11.8$  г, а сильно растянутого перешейка -  $176.4 \pm 20.3$  г. Было установлено, что по мере нарастания массы миометрия относительное содержание соединительной ткани в нём уменьшается, а в её прослойках, расположенных между мышечными волокнами, накапливаются значительные скопления тучных клеток [6, 7].

Так же, как и при беременности, гипертрофия артериального звена сосудистой системы матки при миоме носит адаптивный характер, её выраженность соответствует трофическим потребностям гипертрофированного органа и массе опухоли. Так же, как и при беременности, значительной перестройке подвергается сосудистая система матки [5,6,7]. По мере возрастания массы миометрия мощное развитие в нём получают сосуды синусоидального типа, не имеющие собственной мышечной оболочки, образующие резервуары большого объёма в субэндотелиальном сплетении, в шейке матки, во внутреннем (сосудистом) слое её мышечной оболочки и между мышечными слоями [5,6,7]. И так же, как и при беременности, развитие венозной системы матки при миоме избыточно и не соответствует прямым потребностям оттока от опухоли и тканей самой матки [6,7]. В отличие от беременности гипертрофия миометрия при миоме сопровождается грубыми нарушениями ангиоархитектоники микроциркуляторного русла: капилляры теряют характерную ячеистую структуру, приобретают патологическую извилистость, ход их становится хаотичным, количество их на единицу объёма ткани увеличивается [6,7]. Чем больше

масса миометрия, тем более выражены нарушения ангиоархитектоники в его микроциркуляторном русле. Важной особенностью патологической трансформации матки при миоме являются абсолютно нецелесообразные изменения в её муральной нервной системе. Уже на субклинической стадии развития опухоли в нервных проводниках и окончаниях миометрия удаётся выявить наличие реактивно-пролиферативных изменений, которые по мере возрастания массы миометрия трансформируются в реактивно-дегенеративные с последующим лизисом нервных стволов и окончаний [6,7,9]. Изменения касаются как холинергического, так и адренергического звена нервной системы матки [6,7]. Именно в этих денервированных участках миометрия особенно выражены нарушения ангиоархитектоники микрососудов, а во многих артериолах нарастает процесс разрушения эндотелиальной выстилки с дегерметизацией сосудов [6,7]. Важным фактором патологической трансформации матки при миоме является возрастание объёма её полости и площади миометрия. Площадь миометрия при размерах комплекса "миома - матка" в 8 - 9 недель беременности в среднем равнялась 28.4 (19.2±42.0) см<sup>2</sup>, при размерах комплекса в 12 недель - 52.6 (31.2±71.4) см<sup>2</sup>, в 16 недель - 84.9 (61.5±102.3) см<sup>2</sup> и т.д. Нередко в "соседствующих" участках эндометрия обнаруживаются участки слизистой, находящиеся в разных морфофункциональных состояниях [6,7].

Таким образом, из вышеизложенного становится ясно, что с возрастанием массы опухоли все основные морфогенетические процессы, характеризующие морфофункциональное состояние миометрия, приобретают всё более и более выраженный патологический характер. Например, при массе опухоли, не превышающей 150.0 г, частота обнаружения дегенеративно-дистрофических изменений

в нервных элементах миометрия выявлена в 35.9 ± 7.4% изученных препаратов, а при массе опухоли, превышающей 500.0 г, - уже в 73.3 ± 6.6%. При массе узла миомы меньше 150.0 граммов диффузный тип нарушений в микроциркуляторном русле миометрия встречается в 30.8 ± 7.4% изученных препаратов, а при массе узла больше 500.0 г - в 95.6 ± 3.1% [6,7].

Речь идёт о явных конкурентных взаимоотношениях о опухоли - её носителя. До того момента, пока масса миометрия превышает массу опухоли, патологические изменения в органе минимальны. Как только масса опухоли начнёт превышать массу миометрия, патологические изменения в его структурных элементах нарастают во всё убыстряющемся темпе. При двух-трёхкратном превышении величины массы опухоли массы миометрия изменения патологического характера в его тканях становятся диффузными.

Установлено, что патологические изменения структурных элементов матки, интенсивность которых нарастает по мере увеличения массы опухоли и миометрия, сопровождается развитием различных патофизиологических реакций, которые оказывают существенное воздействие на функцию матки. Наибольшие изменения наблюдаются в функционировании субовариальной системы регуляции локального гормонального гомеостаза матки, системах крово- и лимфообращения, водно-электролитическом обмене и моторной деятельности миометрия [6,7,8]. Чем больше масса миометрия и опухоли, тем выше содержание основных половых стероидов и многих биологически активных веществ, синтезируемых в яичниках, в локальном кровотоке матки. И хотя содержание, к примеру, эстрадиола и прогестерона в локальном кровотоке матки редко превышает их содержание в общем кровотоке более чем в 2 раза, этого оказывается дос-

точно для индукции гиперплазии прогениторных элементов миометрия и гипертрофии гладкомышечных клеток [6,7,8].

Нарушения в системах гемо- и лимфообращения прямо связаны с патологическим развитием венозной системы миометрия, грубыми нарушениями микроциркуляции и гипердинамическими реакциями различно растянутого и в разной степени гипертрофированного миометрия [6,7].

Наиболее характерно резкое замедление оттока крови, её депонирование в муральных венозных сплетениях, появление зон миометрия с различными нарушениями кровотока - от острой анемизации до тяжёлых форм стаза в матке с повышенным тонусом её мышечной оболочки [6,7]. Переполнение кровью внутримышечных сосудистых депо повышает внутрисосудистое (трансмуральное) давление, что ведёт к увеличению объёма сосудов и дорастяжению армирующих их стенку гладкомышечных пучков миометрия, при этом механорецепторный механизм мгновенно повышает тонус мышц со всеми вытекающими отсюда патофизиологическими последствиями - условия оттока крови и микроциркуляции ещё более ухудшаются [6,7].

Нам удалось показать, что прямая механическая связь между гладкомышечными пучками нарушается, если изменяется миоархитектоника миометрия [5,7]. Узел миомы, деформируя контактный миометрий, часто прерывает прямую механическую связь между гладкомышечными пучками в слоях миометрия, образуя кольцевые тяговые структуры. Внутримиометральное давление в таких кольцевых структурах много выше, чем в зонах интактного миометрия, что способствует регионализации нарушений кровотока в стенке матки [6,7]. Витальное изучение кровотока в миометрии показало, что наиболее грубые нарушения микроциркуляции наблюдались в

зонах, в которых в последующем (после удаления матки) были обнаружены дегенеративные изменения в нервных проводниках и окончаниях [6,7].

Поскольку степень выраженности всех проявлений патологической трансформации матки тем значительнее, чем больше абсолютная масса опухоли и миометрия, то совершенно очевидно, что выраженность различных патофизиологических реакций в органе также имеет прямую корреляцию с величиной массы опухоли. Мы можем подтвердить положение о том, что каждому этапу развития беременности строго соответствует этап физиологической трансформации матки [4,5,7].

При наступлении беременности у женщин, страдающих миомой матки, исходное состояние "детородного" органа не соответствует генетически детерминированной программе развития плодного яйца, но тем не менее в большинстве случаев процесс синхронизации этих программ наступает. Мы провели анализ особенностей репродуктивной функции у 1500 женщин во временном промежутке от момента выявления миомы матки до момента оперативного вмешательства по поводу быстрого роста и "больших размеров опухоли". Продолжительность этого временного промежутка в среднем составила  $7.8 \pm 0.4$  года, средние размеры матки при опухоли составили  $12.9 \pm 1.2$  "недели беременности", возраст женщин не превышал 41 года. Из 1500 оперированных женщин 198 ( $13.2 \pm 2.3\%$ ) страдали бесплодием, 186 ( $12.4 \pm 2.4\%$ ) не предохранялись и не беременели либо потому, что не жили половой жизнью, либо имели крайне нерегулярные половые сношения, но бесплодными себя не считали, 468 ( $32.2 \pm 2.1\%$ ) предохранялись от беременности. У всех остальных 648 ( $43.2 \pm 1.3\%$ ) женщин в этот период времени было 1234 беременности, из которых 211 ( $17.0 \pm 2.5\%$ ) закончились родами,

311 ( $25.4 \pm 4.2\%$ ) - самопроизвольными выкидышами в 1-м и 2-м триместрах беременности, 578 ( $46.8 \pm 2.0\%$ ) - медицинскими абортными (в половине случаев по рекомендациям врачей) и в 56 ( $4.5 \pm 2.7\%$ ) случаях беременность прервана в 1-м и 2-м триместрах одновременно с выполнением радикальной операции на матке. Из приведённых материалов видно, что способность к зачатию у женщин при миоме матки сохранена в большом проценте случаев, особенно у тех, у кого имелись и "большие размеры", и "быстрый рост" опухоли. Кстати, мы показали, что именно у этой категории женщин преобладает двухфазный цикл и развитие относительно полноценного жёлтого тела [6,7].

Нам удалось проследить, как наступившая беременность с её мощным морфогенетическим потенциалом, организующим адаптивную трансформацию матки, "вмешивается" в конкурентные взаимоотношения органа и опухоли. Были выявлены некоторые основополагающие тенденции в развитии этих "тройственных" взаимоотношений, которые оказались факторами, определяющими морфофункциональное состояние и матки, и опухоли, и концепта. С наступлением беременности происходит принципиальная смена особенностей локального гомеостаза матки, в том числе гормонального. Он теряет свой дискретный характер, что имеет важное значение для организации характера и скорости течения морфогенетических процессов в тканях матки и опухоли. И если эти изменения локального гормонального гомеостаза для развития органа имеют физиологический характер, то для опухоли, наоборот, условия существования гормонозависимых, не подвергающихся растяжению тканей, ухудшаются [6,7]. Уже к последней трети 1-го триместра беременности в миометрии и миоме полностью блокируются процессы гиперплазии прогениторных миогенных

элементов, а в миоме блокируется и процесс гипертрофии гладкомышечных клеток [6,7]. Активное влияние опухоли на функционирование субовариального механизма регуляции локального гормонального гомеостаза матки блокируется в самом начале первого триместра беременности, поскольку концентрация половых стероидов возрастает настолько, что механизм "противоточного обмена" перестаёт влиять на их перенос в локальный кровоток [6,7]. Следовательно, уже с самого начала беременности структурная перестройка матки находится под контролем особенностей локального гормонального гомеостаза, которые индуцируются плодовым комплексом. Однако миома матки продолжает оказывать влияние на процесс гипертрофии миометрия через процесс его растяжения, особенно в зонах прямого контакта с мышечной оболочкой матки. Степень этого влияния связана и с локализацией узлов опухоли, и с изменением их объёмов, и со степенью участия в этом процессе динамики объёма плодного яйца [6,7]. При наличии оптимальных параметров локального гормонального гомеостаза матки (NB!) с момента начала растяжения тканей миометрия растущим объёмом концепта морфогенетические процессы в патологически трансформированном органе начинают приобретать физиологический характер и осуществляться по генетически детерминированной программе. Мы это смогли доказать, изучая нормализацию микроциркуляции в миометрии [5,6,7]. Уже к 16 - 18-й неделе беременности микроциркуляторное русло миометрия восстанавливает характерную ангиоархитектонику: восстанавливается петлистоячеистая структура капилляров, исчезает патологическая извилистость, уменьшается количество капилляров на единицу объёма ткани и т.д. Однако, несмотря на то, что фактор растяжения миометрия плодным яйцом, уве-

личение объёма которого несопоставимо с увеличением объёма узлов опухоли, становится преобладающим, полностью ликвидировать неравномерность гипертрофии контактного миометрия при крупных узлах миомы во время беременности не удаётся [6,7].

Уже к концу 1-го триместра беременности в миоматозных узлах блокируются процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов [6,7]. В то же время апоптоз миоцитов в центральных зонах узлов усиливается. Если увеличение объёма миоматозных узлов в первые две трети 1-го триместра беременности в определённой мере связано с процессами гиперплазии и гипертрофии мышечных элементов, то во 2-м и 3-м триместрах изменение объёма узлов зависит только от одного фактора - степени обводнения тканей [6,7]. Процесс обводнения узлов миомы при беременности прямо зависит от параметров локальной гормонемии, особенно в 1-м триместре, и тонуса контактного миометрия [6,7]. При гормональной недостаточности часто формируется "порочный круг" - чем выше тонус контактного миометрия (недостаток прогестерона), тем энергичнее процесс обводнения узла, обусловленный затруднением оттока лимфы и крови; чем больше обводнение, тем больше объём узла, тем больше степень растяжения контактного миометрия, тем выше его тонус и т.д., и т.д.

Необходимо помнить, что с началом беременности и физиологической перестройки венозного дренажа миометрия кровотоков в тканях узла замедляется в связи с повышением трансмурального давления в его сосудах, увеличением объёма узла и повышением тонуса контактного миометрия. Это ведёт к хронической гипоксии тканей узла и развитию в нём дегенеративно-дистрофических изменений. Практически во всех миоматозных узлах, диаметр которых превышает 2.0 - 3.0 см, при гистологическом ис-

следовании выявляются дегенеративно-дистрофические процессы [6,7]. Острые ишемические некрозы миоматозных узлов во время беременности возникают довольно редко, преимущественно в 1-м триместре при явлениях гормональной недостаточности жёлтого тела или гибели плода. Именно в 1-м триместре беременности, особенно до момента начала растяжения миометрия плодным яйцом, при неадекватной локальной гормонемии нарушается процесс гипертрофии "покоя" миоцитов, тонус контактного миометрия остаётся высоким, что обуславливает и отслойку плодного яйца, и ишемию тканей узла. Обращает на себя внимание, что в прослойках соединительной ткани контактного миометрия в этих случаях часто обнаруживаются скопления дегранулированных тучных клеток и грубые нарушения микроциркуляции [6,7].

Таким образом, развитие при миоме матки процесса патологической трансформации органа является патофизиологической и патоморфологической основой, создающей неблагоприятные условия для развития беременности. Степень риска развития различных осложнений беременности тем выше, чем значительнее морфофункциональные проявления патологической трансформации матки, которая в этих условиях одновременно является фактором, осложняющим морфофункциональное состояние миоматозных узлов.

#### Литература

1. Абрамченко В.В., Активное ведение родов: Рук-во для врачей. - СПб., "Спец.Лит", 1996. - 667 с.
2. Абрамченко В.В., Нацвлишвили Ш.И. Подготовка беременных к родам и регуляция родовой деятельности адренергическими средствами. - Тбилиси, 1990. - 264с.
3. Воскресенский С.Л. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория. - Минск: ПКООО "Полибиг", 1996. - 186 с.

4. Савицкий Г.А. Биомеханика раскрытия шейки матки в родах. - Кишинёв: Штиинца, 1988. - 139 с.

5. Савицкий Г.А., Моряк М.Г. Биомеханизм родовой схватки. - Кишинёв: Штиинца, 1987 - 118 с.

6. Савицкий Г.А., Герман М.С. Локальная гормонемия и некоторые гиперпластические процессы матки. - Кишинёв: Штиинца, 1987. - 143 с.

7. Савицкий Г.А. Миома матки: патогенетические и терапевтические аспекты. - СПб.: Путь, 1994. - 216 с.

8. Савицкий А.Г., Абрамченко В.В. Изменение морфофункциональных структур миоматозных узлов в динамике беременности // Патология беременности и родов: Тез. докл. 3-й межобластной научно-практической конференции. - Саратов. - 1977. - С. 89-90.

9. Шаляпина В.Г., Ракицкая В.В., Абрамченко В.В. Адренергическая иннервация матки. - Л.,: Наука, 1988. - 143 с.