

Г.А. САВИЦКИЙ, А.Г. САВИЦКИЙ

МИОМА МАТКИ

проблемы патогенеза и патогенетической терапии

В книге на основании многолетних, во многом уникальных исследований изложены фундаментальные сведения об основах патогенеза миомы матки, патологической трансформации матки при миоме и ее связи с клиникой, намечены пути реализации принципов патогенетической терапии этой широко распространенной доброкачественной опухоли матки. Авторы излагают свою точку зрения на организацию ведения больных с миомой матки различного возраста, способы современного консервативного и новые технологии оперативного лечения, основываясь на сформулированной ими терапевтической доктрине миомы матки.

Для акушеров-гинекологов, эндокринологов, хирургов, общих патологов.

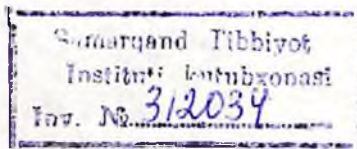
618.14
С133

Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий

МИОМА МАТКИ

(проблемы патогенеза
и патогенетической
терапии)

Издание второе



Издательство «ЭЛБИ-СПб»
2000

ББК 57.15

Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий

МИОМА МАТКИ (проблемы патогенеза и патогенетической терапии).
- СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2000, - 236 с.: ил.

УДК 618.14-006.36

ISBN 5-93979-010-0

Книга написана профессором, доктором медицинских наук Геннадием Александровичем Савицким в течении более тридцати лет возглавлявшего отделение оперативной гинекологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН и кандидатом медицинских наук А.Г. Савицким ассистентом кафедры акушерства и гинекологии ВМА.

В книге на основании многолетних, во многом уникальных исследований изложены фундаментальные сведения об основах патогенеза миомы матки, патологической трансформации матки при миоме и ее связи с клиникой, намечены пути реализации принципов патогенетической терапии этой широко распространенной доброкачественной опухоли матки. Авторы излагают свою точку зрения на организацию ведения больных с миомой матки различного возраста, способы современного консервативного и новые технологии оперативного лечения, основываясь на сформулированной ими терапевтической доктрине миомы матки.

Для акушеров-гинекологов, эндокринологов, хирургов, общих патологов.

ББК 57.15

ISBN 5-93979-010-0

© «ЭЛБИ-СПб», 2000

© Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий

ПРЕДИСЛОВИЕ

*Посвящаем память великого гражданина России,
крупного организатора отечественного здравоохранения,
блестящего ученого и врача Дмитрия Оскаровича Отта.*

Настоящую книгу можно рассматривать как итог тридцатипятилетних исследований, проведенных в отделении оперативной гинекологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, двухсотлетний юбилей которого недавно широко отметила медицинская общественность нашей страны. Д.О. Отт много занимался миомой матки и его «строгие положения» лечения этого заболевания лежат в основе современной терапевтической доктрины, которую авторы этой книги предлагают практикующим гинекологам нашего времени. К сожалению, на рубеже тысячелетия приходится констатировать, что основным методом лечения миомы матки остается хирургическое вмешательство. Развитие современных хирургических технологий привело нас к тому, что у 8–9 из 10 женщин производится радикальная операция на матке, хотя каждому хирургу известно, что миома матки является доброкачественной опухолью. Во многих развитых западных странах миома матки стала основой коммерциализации гинекологических учреждений именно в следствие необычайной либерализации показаний для радикального удаления детородного органа. Например, в США частота гистерэктомий у женщины детородного возраста (15–44 года) колеблется в зависимости от расы и возраста от 500 до 1000 на сто тысяч населения [102]. Около 20% современного женского населения в возрасте старше 18 лет лишлись матки в том числе около 70% из них в возрасте от 30 до 40 лет и основным показанием для ее удаления у 60–70% женщин была миома. Приблизительно на 175000 гистерэктомий ежегодно производящихся в США по поводу миомы матки приходится только 18000 миомэктомий (около 10%), сохраняющих женщине репродуктивную функцию [18]. Действительно, на протяжении последних 30–40 лет частота миомэктомий не превышает 10–12% [80, 82, 83]. Радикальные операции на матке, которые десятками тысяч ежегодно производятся еще у совсем юных женщин, не успевших реализовать свою детородную функцию, стали своеобразным хирургическим рэкетом, который процветает благодаря нашему неумению во время остановить рост опухоли или произвести функциональную, органосохраняющую операцию [80]. А между тем еще на рубеже XIX и XX веков профессор Д.О. Отт наметил пути развития функциональной хирургии в гинекологии, в том числе определил перспективы органосохраняющих операций при миоме матки. Стремление сохранить орган и его функции, максимально сохранить здоровье

больной — вот основа терапевтической доктрины миомы матки Д.О. Отта, которая в свое время получила всемирное признание и на долгие десятилетия определила особенности научной и хирургической деятельности отделения, которым он без малого руководил почти тридцать лет.

Основной нашей задачей явилось стремление раскрыть патогенез миомы матки и частный патогенез ее основных осложнений, которые и являются поводом для хирургического вмешательства.

В каждой из наших практических рекомендаций заложена патогенетическая основа — ее патогенетическое обоснование, будь то рекомендации по выбору оперативного лечения или выбора того или иного метода консервативной терапии. Авторы надеются, что сведения изложенные в настоящей книге могут оказаться полезными как для начинающего так и умудренного опытом врача.

Эта надежда, прежде всего, основана на том, что раскрытие важных для клинициста сторон патогенеза миомы матки осуществлено на базе итогов фундаментальных исследований принципов регуляции локального гормонального гомеостаза матки, функциональной морфологии структурных компонентов миометрия человека, общего патогенеза гормонзависимых опухолей генитальной сферы человека, роли функциональной массы опухоли в генезе патологической трансформации матки и многих других биологических явлений и событий наблюдаемых в матке при развитии в ней миомы. Иными словами наша терапевтическая доктрина на миомы матки стала дальнейшим развитием основополагающих идей О.Д. Отта, существенно дополненных нашими клиническими, патоморфологическими и патофизиологическими исследованиями и адаптированными к условиям современных хирургических и терапевтических технологий.

НЕКОТОРЫЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МОРФОЛОГИИ МИОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА

Миометрий, как и всякая другая гладкомышечная ткань организма, является комплексной тканевой системой. В ее состав входят помимо гладкомышечной ткани нервы, сосуды, соединительная ткань. Миометрий, равно как и другие тканевые структуры матки от периода половой зрелости до менопаузы функционирует в циклическом режиме. Мы смогли подтвердить существующие сегодня представления о функционировании миометрия в режимах ежемесячных «малых» и связанных с беременностью, «больших» морфо-физиологических циклах [52, 65, 75, 80]. Много лет, занимаясь проблемами биомеханики родовой схватки, с разных позиций и разнообразными методиками мы изучали состояние миометрия половозрелой женщины как вне, так и во время беременности.

Ниже приведены в сущности хорошо известные, ныне ставшие хрестоматийными, сведения, которые мы адаптировали с учетом особенностей задач, которые решаются в этой книге, и безусловно с учетом данных, которые были получены нами лично при проведении специальных исследований.

Мышечная ткань миометрия

Основу мышечной ткани миометрия составляет гладкомышечное веретено, исключительно высоко специализированная клетка. Это однопоядерная, истинно веретенообразной формы, длиной 30–100 мкм и небольшой шириной 4–8 мкм клетка. Ядро ее расположено в наиболее широкой части клетки и обладает способностью пассивно менять свою форму в зависимости от степени ее растяжения, что часто служит причиной ошибочного суждения о ядерном «полиморфизме». В саркоплазме гладкомышечных клеток миометрия человека обнаружены протофибриллы трех типов. Толстые нити миозина диаметром 13,5–17,5 нм и длиной около 2,2 мкм имеют вид выступов и являются проекцией спиралевидного образования, располагающегося вдоль нитей миозина. Толстые нити миозина лежат параллельно друг другу и, как правило, ориентированы вдоль

длинника клеток. Тонкие нити актина диаметром 5–8 нм располагаются вокруг толстых нитей миозина в соотношении (12–15):1. Точная их длина пока неизвестна. Своими концами тонкие нити пронизывают так называемые плотные тельца, как бы вплетаясь в них. Эти тельца представляют собой электронноплотные образования веретенообразной или призматической формы длиной около 400–900 нм, с наибольшей толщиной 200–500 нм. Плотные тельца расположены вблизи клеточной мембраны.

В саркоплазме миоцитов миометрия обнаруживаются также нити диаметром 10–11 нм, белковый состав которых еще окончательно не установлен. Эти нити обычно сохраняются при воздействиях ведущих к распаду актина и миозина. Эти нити как бы окружают плотные тельца и образуют своеобразный «скелет», видимо облегчающий передачу напряжения, генерируемого актином и миозином на ее поверхность. Плотные тельца сейчас рассматривают как аналог z-мембраны исчерченного мышечного волокна. Высокая специализация гладкомышечной клетки миометрия, связанная со сложной конструкцией ее миофибриллярного аппарата и элементов клеточного «скелета», имеет свою четкую морфофункциональную задачу — обеспечивать развитие необходимого тягового усилия в момент ее сокращения. Гладкомышечная клетка миометрия обладает спонтанной сократительной активностью и выраженными механорецепторными свойствами [52, 65, 73]. Гладкомышечная клетка миометрия человека в результате своей высокой специализации теряет способность к размножению и регенерации. При использовании самых разнообразных морфологических методов исследования, включая электронную микроскопию, нам не удалось найти признаков дифференцировки или митотического деления гладкомышечной клетки миометрия человека (при самых разных патологических и физиологических условиях), если речь шла о гладкомышечных клетках «силового» миометрия, входящих в состав гладкомышечного пучка.

Мы рассениваем образование гладкомышечного пучка как конечную фазу дифференцировки гладкомышечных клеток миометрия, следующую за фазой завершения дифференцировки их миофибриллярного аппарата. Конечный этап дифференцировки миоцитов миометрия, следовательно, состоит в образовании структурно-функциональной единицы мышечной ткани миометрия — гладкомышечного пучка. Формирование пучка гладкомышечных волокон связано не только с окончанием дифференцировки сократительного аппарата клеток, но и с изменением ее секреторных способностей. Миометрий активно участвует, наряду с фибробластами, в создании собственной соединительнотканной «упряжки», после формирования которой и образуется пучок-механическая система, которая наиболее эффективно использует силу сокращения каждой отдельно взятой гладкомышечной клетки, организуя очень жесткую прямую механическую связь между ними [52, 65, 75, 91]. С точки зрения пространственной ориентации пучков гладкомышечных волокон миометрий

представляет из себя совершенную в механическом смысле систему, обеспечивающую равную величину напряжения в каждом из отделов матки во время родовой схватки [52, 65, 73]. Пучки в стенке матки, имея трехмерную ориентацию (рис. 1), тем не менее создают сетчатую струк-

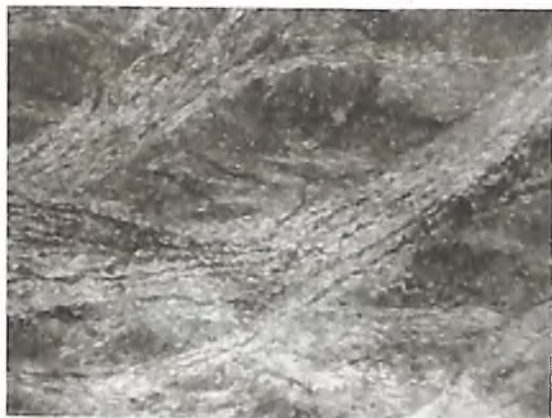


Рис. 1. Трехмерная структура хода гладкомышечных пучков миометрия на границе перехода наружного мышечного слоя во внутренний. Контактная суправитальная микроскопия в свете флюоресценции. Акридиновый оранжевый. Увеличение 1×30 .

туру, в которой равномерно распределяются тяговые усилия во время изометрического родового сокращения матки. Миоциты в пучке имеют строго ориентированные по его длиннику расположение (рис. 2). Детальное исследование строения пучков гладкомышечных клеток миометрия

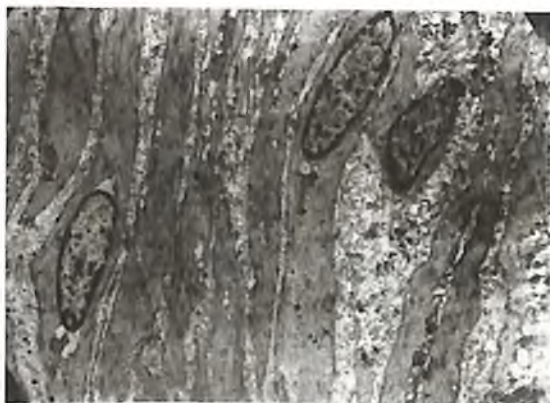


Рис. 2. Строго ориентированное расположение миоцитов в гладкомышечном пучке миометрия. Увеличение 1×15000 . Хорошо различается соединительно-тканый каркас, образующий жесткую «упряжку». Электронная микроскопия.

человека (рис. 2) позволило нам подтвердить, что в пучках клетки упакованы таким образом, что каждая из параллельно лежащих клеток перекрывает соседнюю по длине приблизительно наполовину. У места контакта клеток «конец-в-конец» двух последовательно расположенных «соседок» лежит наиболее широкая часть параллельно расположенной клетки. В поперечнике пучки имеют гексагональную упаковку, то есть каждая клетка как бы окружена шестью другими. Гладкомышечные пучки значитель-



Рис. 3. Являясь единым целым в механической системе миомерия гладкомышечные пучки тем не менее отделены друг от друга и клетки одного пучка не имеют прямых контактов с клетками другого. Во время беременности эта отдаленность пучков увеличивается. Витальная контактная микроскопия. Увеличение 1×30 . Падающий белый свет.

но удалены друг от друга, причем во время беременности эта «удаленность» нарастает (рис. 3).

Пространство между отдельными гладкомышечными клетками внутри пучка заполнено тонкодисперсной соединительной тканью, состоящей из разрозненных коллагеновых волокон и электроннопрозрачного основного вещества. Каждый миоцит имеет собственную базальную мембрану, покрывающую всю поверхность клетки. Только в местах контакта клеток между собой базальная мембрана отсутствует. За пределами мышечного пучка расположены мощные прослойки соединительной ткани, представленные значительными по объему пучками правильно ориентированных коллагеновых волокон.

Этот «футляр» из соединительной ткани, окружая мышечные пучки, изолирует их друг от друга. Контакт миоцитов, принадлежащих к разным пучкам, мы не наблюдали. Как же меняется морфофункциональное состояние пучка гладкомышечных клеток миомерия человека во время «больших» и «малых» функциональных циклов? Взятие материала для

электронно-микроскопического исследования в разные фазы менструального цикла позволило выявить некоторые различия морфофункционального состояния миоцитов, обусловленные сменой гормонального фона. Прежде всего это касается взаиморасположения гладкомышечных клеток.



Рис. 5. Восстановление межклеточной кооперации в пучке гладкомышечных волокон миометрия в фолликулярную фазу цикла. Клетки приобретают вытянутую форму, тонус их выше, образуются многочисленные высокопроницаемые контакты. Увеличение 1×15000 . Электронная микроскопия.

Если в лютеиновую фазу гладкомышечные клетки миометрия в пучке разобщены и практически не контактируют между собой (рис. 4), то в фолликулярную фазу, напротив, наблюдается восстановление межклеточной кооперации. Об этом можно судить, рассматривая наличие специали-



Рис. 4. Отсутствие прямых контактов между гладкомышечными клетками пучка миометрия в лютеиновую фазу цикла. Клетки разобщены и их форма разнообразна — часть клеток находится в разной фазе релаксации. Увеличение 1×5000 . Электронная микроскопия.

зированных структур, ответственных за взаимодействия клеток между собой так называемых высокопроницаемых контактов (рис. 5).

В фолликулярной фазе межклеточные прослойки соединительной ткани значительно утончаются, количество коллагеновых волокон уменьшается, уменьшается также площадь клеточной поверхности, покрытой базальной мембраной.

Правильное, строго упорядоченное расположение миоцитов в пучке соответствует строгой упорядоченности расположения структурных компонентов клеток. Центральную часть гладкомышечной клетки занимает ядро, которое имеет овально-округлую форму. Пространство ядра занято хроматином различной степени диспергированности, причем, конденсированный хроматин расположен, как правило, на периферии ядра. Ядерно-цитоплазматический обмен обеспечивается комплексом пор, локализованных в ядерной оболочке. Внутренний и наружный листки ядерной оболочки формируют перинуклеарное пространство, сообщаемое с каналами и цистернами эндоплазматического ретикулума. В непосредственной близости от каналов эндоплазматического ретикулума расположены митохондрии.

Практически все пространство миоцитов, за исключением ядра и небольшой перинуклеарной зоны, занято мощными, продольно ориентированными миофибриллами. Миофибриллы и плотные тельца, образующие сократительный аппарат гладкомышечной клетки, пронизаны каналами гладкого эндоплазматического ретикулума. Примембранная зона миоцитов занята многочисленными элементами субкортикального слоя — тонкодисперсными электронноплотными волокнами и мелкими (20–40 нм) везикулами. Различия гормонального фона сказываются и на сочетании внутриклеточных компонентов. В фолликулярной фазе число миофибрилл в клетке увеличивается, их взаимная ориентация и упаковка становятся более правильными, что приводит к некоторому увеличению электронной плотности клетки. Однако, наиболее выраженным признаком для миоцитов гладкомышечного пучка в фолликулярную фазу цикла явилось значительное увеличение числа полудесмосом в примембранной области клетки. Наряду с явной активацией функциональной активности сократительного аппарата клетки наблюдается активация целого ряда других внутриклеточных процессов. Митохондрии увеличиваются в размерах, набухают, ядро клетки увеличивается, ядерная оболочка формирует многочисленные складки. В примембранных зонах, свободных от полудесмосом, можно отметить наличие везикул (кавеол).

В лютеиновой фазе цикла наиболее характерным является снижение электронной плотности в зоне миофибриллярных пучков, уменьшение электронной плотности полудесмосом, уменьшение объема и электронной плотности матрикса митохондрий. Общему снижению функциональной активности клетки соответствует уменьшение размеров ядра и исчезновение складок ядерной оболочки. Существенные изменения можно отметить в структуре эндоплазматического ретикулума — его каналы и цистерны претерпевают значительное набухание. Таким образом, в структурно-функциональной едини-

не миометрия-пучке гладкомышечных клеток в фолликулиновую фазу цикла формируется целесообразно построенный клеточный ансамбль — клетки объединяются друг с другом за счет образования многочисленных высокопроницаемых контактов, а миофиламенты в каждой отдельной клетке, контактируя при помощи полудесмосом с плазматической мембраной и межклеточной соединительной тканью, как бы формируют общий интегрированный сократительный аппарат. Таким образом, есть основания полагать, что изменения в гладкомышечной тяговой системе миометрия, происходящие во время функциональных циклов матки, носят адаптивный характер, то есть идет подготовка миометрия к наступлению возможной беременности.

Что же происходит с гладкомышечным пучком миометрия человека в случае наступления беременности? Если суммировать все данные, которые мы в свое время сообщили в ранее опубликованных работах [52, 65, 73, 75, 80], то на этот вопрос можно ответить следующим образом.

В условиях подавленной спонтанной сократительной активности и резкого снижения чувствительности миоцитов к растяжению идет процесс гипертрофии «покоя», приводящий к значительному увеличению прежде всего размеров гладкомышечной клетки. Ее длина увеличивается до 300–500 мкм, а ширина до 8–12 мкм. При самых ранних сроках беременности при электронной микроскопии удавалось прежде всего выявить наличие выраженных различий в электронной плотности клеток.

Наряду со «светлыми» клетками в составе одного и того же пучка могут находиться «темные». При очень больших увеличениях электронного микроскопа (30–40 тыс.) можно заметить, что возрастание электронной плотности связано с многократным увеличением элементов сократительного аппарата, в основном миофибрилл. Одновременно отмечено увеличение содержания плотных телец. Отмечено, также увеличение интенсивности микровезикулярного транспорта, при котором многочисленные кавеолы буквально теснятся в примембранной зоне миоцита. Можно думать, что в период изменения секреторного аппарата миоцитов на начальных этапах гипертрофии миометрия синтетическая деятельность клетки, обеспечивающая прирост элементов ее сократительного аппарата, «обгоняет» другие ее функции.

В силу этого цитоплазма клеток оказывается как бы «забитой» структурой сократительного назначения. С началом растяжения миоцита увеличивающимся объемом концепта, деятельность транспортных систем приводит к повышению содержания осмотически активных компонентов цитоплазмы, что приводит к ее «расправлению» и значительному увеличению объема. Высокая активность гранулярного эндоплазматического ретикулума, которая постоянно выявлялась в миоцитах миометрия во все сроки беременности, обеспечивает синтез других структурных цитоплазматических белков. Интенсификация «созидательной» деятельности гладкомышечных клеток пучка миометрия связана с активацией ядерных структур-ядро клетки увеличивается в размерах, активная поверхность ядерной оболочки многократно возрастает за счет появления многочисленных складок и инвагинаций.

Увеличиваются также объемы митохондрий, что сопровождается ростом активной поверхности внутримитохондриальных крист.

Очень важно, что во время ранних сроков беременности в миоцитах начинают наряду с многочисленными и расширенными каналами эндоплазматического ретикулума выявляться структурные компоненты комплекса Гольджи, представленные многочисленными диктиосомами.

Вся периферия миоцитов заполнена полудесмосомами. То есть совершенно очевидно, что миоциты гладкомышечного пучка во время беременности подвергаются мощной гипертрофии. Этот процесс протекает в условиях практически полной «разобшенности» миоцитов — при физиологически протекающей беременности высокопроницаемые межклеточные контакты практически не выявлены. Процесс клеточной гипертрофии при беременности резко обрывается с момента активации спонтанной сократительной активности клетки.

Использование самых разнообразных методов морфологического исследования миометрия человека как вне беременности, так и от самых ранних ее сроков (7–10 дней) до начала родов позволило нам прийти к твердому убеждению: никаких признаков дедифференцировки миоцитов или готовности миоцита к пролиферации в пучках гладкомышечных клеток не наблюдается.

Соединительная ткань миометрия человека

Строго говоря, назвать матку человека чисто гладкомышечным органом нельзя. Достаточно сказать, что даже перед родами, то есть на пике гипертрофии миоцитов «силового» миометрия, гладкомышечными клетками занято только 40–50% объема ткани. Мы уже упоминали, что пространство между гладкомышечными клетками миометрия заполнено коллагеновыми и эластичными волокнами и аморфным веществом. Можно полагать, что как сами эти межклеточные компоненты, так и их предшественники синтезируются самими гладкомышечными клетками. Коллаген межклеточного пространства, сливаясь с коллагеном, который продуцируют фибробласты, в окружающей гладкомышечные пучки соединительной ткани, образует соединительнотканый каркас пучков, пластов и слоев миометрия, создавая единую очень жесткую тяговую систему.

В процессе гипертрофии гладкомышечных клеток миометрия во время беременности продукция ими коллагена снижается, либо, как минимум, не увеличивается [52, 75, 80, 104].

Нервная и кровеносная системы миометрии человека

Миометрий получает смешанную симпатическую и парасимпатическую иннервацию. Собственно в ткани миометрия находятся нервные проводники и окончания. Иннервация миометрия осуществляется волокна-

ми», исходящими из тазового сплетения. Только очень немногие гладкомышечные волокна, входящие в состав пучка, имеют мионевральные синапсы. Полагают, что нервные импульсы через мионевральные синапсы передаются конкретным, иннервируемым клеткам, а те, в свою очередь, через высокопроницаемые (щелевые) контакты транслируют их дальше, другим клеткам.

Сегодня точно доказано, что эффекторные нервные импульсы не инициируют и не регулируют сокращения гладкомышечных клеток миометрия [52, 65, 75, 80, 104].

Скорее они оказывают трофическое воздействие. Вне беременности и сосуды и гладкомышечные волокна миометрия имеют смешанную холин-адренергическую иннервацию. Эфферентные вегетативные волокна неоднократно ветвятся и каждая из ветвей обычно пересекает и иннервирует несколько гладкомышечных волокон или сосудов, образуя на них синапсы [104].

На этих веточках нервов обычно имеются ряды последовательно расположенных «варикозных утолщений», каждое из которых, наподобие бус, лежит в желобке на поверхности гладкомышечного волокна. В этих утолщениях обнаруживаются многочисленные митохондрии и синаптические пузырьки, содержащие ацетилхолин (в парасимпатических волокнах) или норадреналин (в симпатических волокнах). Наряду с рецепторными участками для ацетилхолина гладкомышечные волокна на поверхности пучка содержат два различных вида рецепторов для норадреналина и других адренергических медиаторов — альфа- и бета-рецепторы, каждый из которых имеет еще свои подвиды. Как только оплодотворенная яйцеклетка имплантируется и начинается процесс преобразования миометрия, в его нервной системе происходят значительные изменения. Эти изменения касаются как холинергического, так и адренергического звеньев нервной системы.

Имея большой опыт изучения нервной системы матки с помощью суправитальной контактной микроскопии [27, 28, 29, 30, 31, 32, 80] мы установили четкую зависимость: чем выраженнее степень гипертрофии митохондрий в пучке, тем реже удается найти нервные проводники и окончания иннервирующие их. А если удается их обнаружить, то, как правило, в обнаруженных нервных структурах выявляются признаки реактивно-пролиферативных или дегенеративных изменений (рис. 6 и 7). В миометрии при доношенной беременности нам ни разу не удалось обнаружить нервных элементов иннервирующих гладкомышечные волокна. Однако, они выявлялись в клетчатке, особенно парацервикальной. Сегодня уже известен факт прогрессирующей физиологической денервации миометрия во время беременности. На пике гипертрофии миометрия, то есть перед родами в теле и перешейке матки почти не выявляются адренергические нервные элементы, которые иннервировали бы гладкомышечные волокна, хотя очень небольшая часть сосудов миометрия эту иннервацию сохраняет. В миометрии в это время значительно снижается концентрация норадреналина и синтезирующих его ферментов.

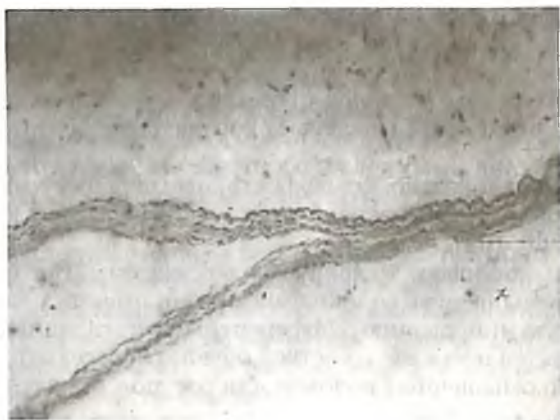


Рис. 6. Делящийся нервный ствол в миометрии вне беременности. Хорошо видна структура стволов, равномерность окраски. Метиленовый синий 0,125%. Суправитальная контактная микроскопия. Увеличение 1×30 .

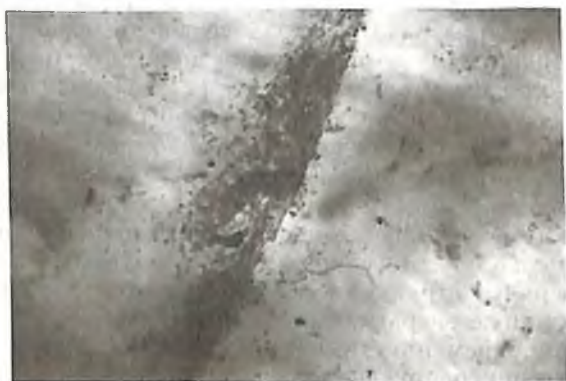


Рис. 7. Распад крупного нервного ствола в миометрии при сроке беременности в 28 недель. Суправитальная контактная микроскопия. Метиленовый синий 0,125%. Увеличение 1×30 .

К концу беременности нейрональной норадреналин практически не определяется вокруг гладкомышечных клеток и резко уменьшается частота его обнаружения вокруг сосудов.

Проведенные нами исследования показали, что в миометрии вне беременности имеется только один признак холинергической системы — наличие мускариновых холинорецепторов, роль которых остается неясной. В гипертрофированном миометрии на поздних сроках беременности во всех его отделах нет ни одного признака холинергической системы. Гладкомышечное волокно в конце беременности не чувствительно к холиномиметикам вплоть до концентрации 10^{-4} М. В нем нет никотиновых холинорецепторов, нет двигательных нервных окончаний: во-первых, последние не удается обнаружить гистологически, во-вторых, не удается получить сокращений изолированных полосок миометрии под воздействием электрического тока, которые блокировались бы холиномиметиками [52, 90, 91].

Функциональная денервация миометрии перед родами подтверждается также появлением в последнем триместре беременности «суперчувствительности» миометрии к влиянию экзогенного норадреналина и возможностью в этой стадии беременности выделить нервно-медиаторные ответы в изолированных полосках миометрии путем трансмуральной электрической стимуляции. Несмотря на неясность ответов на многие вопросы, которые возникают при попытке отметить истинное значение физиологической денервации миометрии во время беременности, факт остается фактом — гипертрофия миоцитов миометрии протекает на фоне их физиологической денервации и подавленной спонтанной сократительной активности.

Сосудистая система миометрии в матке к тому моменту (около 31–32 недели беременности), когда у внутриутробного плода только заканчивается процесс созревания миоцитов будущей силовой системы миометрии, уже располагает довольно мощной сосудистой сетью. То есть мышечная система сосудов матки плода развивается намного раньше, чем в дифференцирующихся миоцитах миометрии появляются миофиламенты и они становятся функционально зрелыми гладкомышечными клетками.

Мы так же хорошо знаем и наши исследования это подтверждают, что вся клеточная структура сосудов миометрии (эндотелиоциты, миоциты, клетки адвентиция) способна к пролиферации, как к адаптивной, так и регенераторной [52, 80].

Причем, очень важно то обстоятельство, что миоциты сосудистой популяции иногда могут дедифференцироваться сами и затем начинать размножаться, равно как дифференцироваться из размножающихся клеток-предшественников (перичиты, клетки периадвентициальной клетчатки [4, 5, 34, 52]). Причем как при адаптивной пролиферации, так и при регенерации, как размножающиеся миоциты этой популяции, так и дифференцирующиеся из камбиальных клеток используются в физиологических условиях только в пластических целях ангиогенеза. Подтверждением этой

концепции могут быть итоги исследований Г.В. Безнушенко [3, 4, 5, 6], которая показала, что при ранних сроках беременности (до 14 недель) идет мощный процесс пролиферации миоцитов из относительно малодифференцированных клеток, локализованных в периваскулярных зонах. Именно в этих зонах располагается основная масса клеток экспрессирующих антигены пролиферирующих перицитов (2A7).

Масса миометрия у половозрелой женщины вне беременности колеблется в пределах 40–60 г, в среднем каждую минуту через него протекает 14–16 мл артериальной крови в расчете на 100 г ткани. Важной особенностью строения кровеносной системы матки является то, что основные коллекторы муральной кровеносной системы расположены между слоями миометрия – наружными и внутренними. Муральные ветви маточных артерий – дуговые артерии охватывают, как бы опоясывают весь миометрий изнутри и перпендикулярно к ходу мышечных пучков отдают вглубь слоев радиальные артерии, каждая из которых ветвясь, образует капиллярную сеть, охватывающую каждый гладкомышечный пучок.

Между слоями миометрия расположены и основные коллекторы венозной системы матки. В обеих составляющих кровеносной системы матки – артериальной и венозной во время «малых» и «больших» циклов происходят значительные изменения. Уже в середине фолликулярной фазы менструального цикла можно выявить признаки, свидетельствующие об активности элементов периадвентициальной клетчатки, расположенных вокруг мелких артериол. При контактной микроскопии переживающих препаратов эта активизация проявлялась в гиперхроматозе миоцитов, входящих в медиа сосудов и появлении клубков сильно окрашенных фибробластоподобных клеток, расположенных прямо «рядом» со стенкой сосуда (рис. 8). В середине секреторной фазы около сосудов мож-

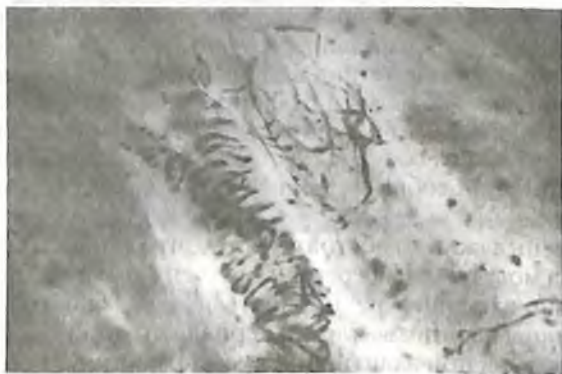


Рис. 8. Гиперхроматоз гладкомышечных клеток интимы мелких сосудов миометрия и фибробластоподобных клеток периадвентициция в середине фолликулярной фазы менструального цикла. Суправитальная контактная микроскопия. Метилленовый синий 0,125%. Увеличение 1×30.

но выявить небольшие группы клеток, напоминающих миоциты. Это явление получило в литературе название «дискретная гиперплазия миометрия». Хотя понятно, что речь идет о дискретной гиперплазии миоцитов сосудистой популяции. Если наступает беременность, то даже с учетом возрастания массы миометрия с 40–60 до 1000–1200 г изменения в сосудистом русле носят поистине грандиозный характер. Речь идет не о простом увеличении объема сосудистого русла матки, тотальная масса которой вместе с концептом перед родами достигает 6000–6500 г.

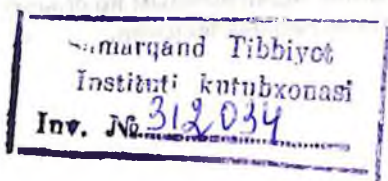
Поражает грандиозность изменений прежде всего в венозной системе, развитие которой во внутреннем слое миометрия превращает его в кавернозное тело. Образуются связанные между собой лакуны, которые «разделяют» наружный и внутренний мышечные слои миометрия.

Во всех сосудах миометрия можно выявить признаки пролиферации клеточных компонентов внутренней и средней оболочек. Идет мощный процесс неоангиогенеза. Давно отмечено, что при беременности прослойка периадвентициальной соединительной ткани прогрессивно уменьшается. Стенки сосудов как бы сближаются с пучком миометрия [34, 52, 80].

Это наблюдение дает основание полагать, что при беременности основным пластическим материалом для неоангиогенеза в миометрии служат камбиальные элементы, окружающие сосуды [52, 75, 60, 104].

Хорошо также известно, что после повреждения участка миометрия мышечная ткань его т.е. «силовой» миометрий не регенерирует, а замещается соединительнотканым рубцом, который, однако, оказывается затем пронизан сосудами.

Таким образом, в физиологических условиях, только в сосудистой системе миометрия существует гормональнообусловленная генетически детерминированная способность к неоангиогенезу, при котором возможен неоангиогенез за счет дифференцировки в миоциты клеток сосудисто-камбиального ствола и, возможно, дедифференцировки и размножения миоцитов, входящих в состав средней оболочки сосудов [3, 4, 5, 6, 52, 80, 104].



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ МИОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗВИТИИ МИОМЫ МАТКИ

Пожалуй, впервые нам пришла идея начать изучение патогенеза миомы матки человека с изучения особенностей морфофункционального состояния миометрия при развитии миомы еще в конце 60-х годов.

При развитии миомы матки, как в контактном, так и в интактном миометрии сохраняется упорядоченное расположение пучков гладкомышечных клеток во всех слоях и отделах миометрия.

Критически оценивая относительно немногочисленные работы, посвященные ультраструктурному анализу гладкомышечных клеток миоматозной матки можно отметить, что электронно-микроскопические исследования в основном повторяли патоморфологические работы. То есть, используя возможности метода, авторы исследований дополняли представления о феноменологии проявлений нарушения функции миоцитов. Мы же стремились выявить наличие механизмов, которые приводят к развитию патологических изменений, или, иными словами, приводят к нарушению структурно-функциональной организации миометрия.

Надо отметить, что, проводя электронно-микроскопический анализ состояния гладкомышечных клеток в миометрии миоматозной матки, мы, прежде всего, могли констатировать наличие правильной ориентации гладкомышечных клеток, организованных в пучок.

Расположенные вдоль оси пучка гладкомышечные клетки контактируют между собой в основном в зоне конусовидной терминали.

Мышечные пучки также как в «нормальном» миометрии удалены друг от друга. Пространство между ними заполнено соединительной тканью, в которой проходят сосуды. Гладкомышечные клетки, упакованные в пучки, окружены соединительной тканью, состоящей из разрозненных коллагеновых волокон и электронно-прозрачного основного вещества. Каждый миоцит имеет собственную базальную мембрану. За пределами гладкомышечного пучка расположены мощные прослойки соединительной ткани, представленные значительным по объему пучками правильно ориентированных коллагеновых волокон.

Этот «футляр» надежно изолирует пучки друг от друга. Однако оставляя их в единой механической системе. Как в «нормальном» миометрии в миометрии миомадозной матки отмечены такие же взаиморасположения гладкомышечных клеток в разные дни менструального цикла. Если в лютеиновую фазу гладкомышечные клетки миометрии практически не контактируют друг с другом, то в фолликулиновую фазу интенсивно кооперируются с помощью высокопроницаемых, щелевых контактов. При этом межмышечные прослойки соединительной ткани утончаются, количество коллагеновых волокон в них уменьшается, уменьшается также площадь клеточной поверхности, покрытой базальной мембраной.

Правильному расположению миоцитов в пучке вполне соответствует достаточно строгая упорядоченность расположения структурных компонентов клеток. Практически все пространство миоцита занято мощными, продольно-ориентированными пучками миофибрилл.

Каналы гладкого эндоплазматического ретикулума пронизывают миофибриллы и плотные тельца. Примембранная зона гладкомышечной клетки занята многочисленными элементами субкортикального слоя — тонкодисперсными электронноплотными волокнами и мелкими везикулами (20–40 нм). Центральная часть клетки занята ядром, пространство которого заполнено хроматином различной степени диспергированности, причем конденсированный хроматин расположен, в основном, по периферии ядра. В ядре выявляются одно-два ядрышка. Хорошо развиты элементы эндоплазматического ретикулума, клетки. Состояние внутриклеточных компонентов существенно различается в разные фазы менструального цикла.

В фолликулиновую фазу отмечается превалирование сократительного аппарата клетки. Наряду с усилением функциональной активности сократительного аппарата клеток наблюдается активация ряда других внутриклеточных процессов. Митохондрии набухают, увеличиваются в размерах, возрастает объем ядра, оболочка которого образует многочисленные складки (рис. 9). В промежуточной зоне, свободной от полудесмосом можно отметить наличие кавеол.

В лютеиновой фазе отмечается снижение электронной плотности в зоне миофибрилярных пучков, уменьшение электронной плотности полудесмосом и матрикса митохондрий, причем последний уменьшается в объеме. Объем ядра уменьшается, его поверхность становится более гладкой. Таким образом, ультраструктурные изменения в миоцитах миометрии миомадозной матки практически идентичны изменениям, свойственным миоцитам «здоровой матки». Однако, ориентируясь на качественные изменения внутриклеточных структур, есть основание подозревать наличие процесса их гипертрофии.

С помощью разработанного нами и нашими сотрудниками метода определения величины массы миометрии удалось выявить ряд факторов, интересных с точки зрения изучения общего патогенеза миомы матки [28, 80, 92]. Так, в частности, удалось установить, что рост узла миомы матки сопровождается обязательным увеличением массы миометрии.

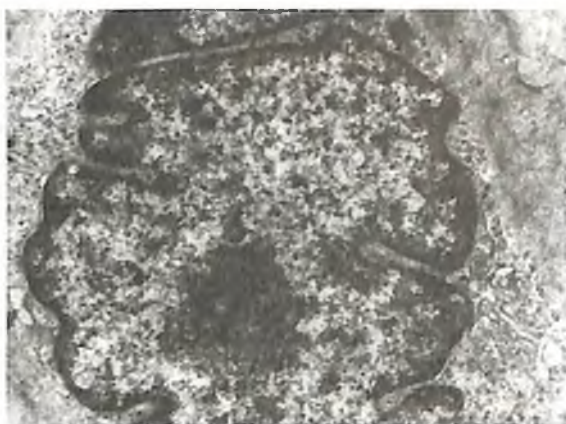


Рис. 9. Набухание ядер миоцитов и появление складок на его поверхности в фолликулярную фазу цикла. Увеличение 1×25000 . Электронная микроскопия.

Таблица 1.

Величина массы миомы и массы миометрия при различной величине комплекса «тело матки-миома» ($M \pm m$).

Величина комплекса «тело матки-миома» в неделях беременности	Средняя масса миомы, г	Средняя масса миометрия, г
4-5	15,7±4,9	61,3±11,8
5	28,9±7,1	69,7±18,1
6	41,7±11,5	78,3±15,2
7	54,1±8,7	97,8±21,3
8	65,3±12,7	113,9±9,5
9	93,5±18,1	125,4±17,6
10	148,3±23,2	143,5±21,4
11	185,2±24,9	149,8±31,8
12	221,8±29,7	168,4±16,4
13	271,1±28,2	172,2±24,3
14	311,5±29,9	183,4±13,8
15	341,8±45,9	199,6±27,1
16	402,9±71,2	218,2±23,8
17	438,4±76,8	256,1±76,1
18	528,5±41,9	301,4±61,8
19	588,5±47,1	322,9±71,4
20	641,2±51,5	348,3±41,2
21	723,8±72,1	396,1±74,8
22	856,7±120,3	476,3±82,5
23	1189,6±175,2	503,7±91,0
24	1538,2±196,8	551,8±102,3
25	1849,8±227,9	612,3±134,2

Как видно из данных таблицы 1, основанных на метрическом изучении почти шестисот удаленных по поводу миомы препаратов матки, имеется прямая, высоко достоверная, правда, не линейная зависимость между массой опухоли и массой миометрия. При увеличении размеров матки с 5 по 25 неделю беременности масса миометрия возрастает в 10 раз, с 60 до 600 г.

Столь значительное увеличение массы миометрия при увеличении размеров опухолевого узла дало возможность сопоставить величину массы миоматозной матки с массой матки, гипертрофирующейся во время беременности. Как видно из данных таблицы 2 массы миометрия при беременности, пузырьном заносе и крупных размерах миомы при одинаковых объемах матки близки по величине.

Таблица 2.

Величина массы миометрия (в г) при одинаковых объемах матки при беременности, пузырьном заносе и миоме.

Объем матки в неделях беременности	Масса тела матки (в г) и число наблюдений (n)		
	Беременность	Пузырный занос	Миома тела матки
16—19	234 (n=2)	268 (n=3)	284 (n=129)
20—19	349 (n=6)	383 (n=2)	437 (n=89)

Было чрезвычайно важно установить, за счет каких морфологических процессов миометрий матки увеличивает свою массу при росте узла. Используя для изучения особенностей морфофункционального состояния миометрия разные методы морфологических исследований, мы пришли к выводу, что миометрий матки при беременности не имеет принципиальных морфологических отличий от миометрия миоматозной матки [80, 86, 87, 88, 89, 92].

Сравнительное морфологическое изучение миометрия миоматозной матки и матки при наличии беременности показало, что, если узел опухоли одиночный и расположен либо преимущественно субмукозно, либо интерстициально-субмукозно, то миоархитектоника миометрия в миоматозной матке в области контакта с узлом такая же, как миоархитектоника миометрия матки при беременности в тех случаях, когда объем концепта сопоставим с объемом опухолевого узла. Контактный миометрий миоматозной матки в этих случаях так же, как миометрий матки при беременности состоит из правильно ориентированных в соответствии со сроком беременности крупных гладкомышечных пучков с гипертрофированными гладкомышечными волокнами [80]. В соединительнотканых прослойках

между пучками гладкомышечных волокон много сосудов, встречаются клетки с крупными округлыми ядрами. Нами был установлен, как представляется, интересный факт: неравномерность гипертрофии гладкомышечных волокон в стенке матки связана как с числом, размерами, так и, главное, с локализацией узлов миомы. Так при наличии одного крупного интерстициально-субмукозного узла гипертрофия гладкомышечных пучков была сравнительно равномерной во всех отделах матки. При наличии одиночного крупного интерстициального узла миометрий, прилежащий непосредственно к узлу (контактный миометрий), гипертрофирован более значительно, чем гладкомышечные волокна, расположенные на противоположной от локализации узла стороне матки. Длина гладкомышечных волокон представляется в 3–5 раз больше в контактной зоне, чем в зонах интактного миометрия. Наименее выраженной гипертрофии подвергались гладкомышечные волокна миометрия при субсерозной локализации узлов. Изучение вариантов гипертрофии миометрия при различной локализации узлов миомы позволило поставить в связь степень гипертрофии гладкомышечных клеток миометрия миоматозной матки со степенью растяжения миометрия растущим узлом опухоли. Например, при крупном субмукозно-интерстициальном узле миометрий тела матки более или менее равномерно растянут в зависимости от величины узла, а при наличии субсерозного узла на ножке миометрий не испытывает дополнительного растяжения вовсе. Выявление этой зависимости позволило нам предположить, что степень гипертрофии миометрия миоматозной матки также, как и миометрия матки при беременности, связана с процессом растяжения гладкомышечных волокон. Нами сопоставлены величины масс миометрия у двух групп больших миомой матки при наличии у них одиночных субсерозных или интерстициально-субмукозных узлов одинаковой массы 300–350 г. Средняя масса миометрия в группе женщин, имевших одиночный субсерозный узел оказалось равной $160,9 \pm 11,7$ г, а в группе женщин, имевших одиночный интерстициально-субмукозный узел — $218 \pm 10,4$ г ($p < 0,05$). Следовательно, также как и при беременности, процесс растяжения миометрия растущим опухолевым узлом обуславливает более интенсивное течение гипертрофии гладкомышечных клеток. Вероятно этим можно объяснить генез очаговости степени гипертрофии миометрия матки при наличии множественных узлов миомы различной локализации. Нам удалось выявить еще одну закономерность. Было установлено, что гипертрофия миометрия имеется у всех больших миомой матки, но степень гипертрофии гладкомышечных волокон тем выше, чем больше в самом узле миомы содержится гладкомышечной ткани. Причем важно не только простое преобладание гладкомышечной ткани в узле опухоли над соединительной тканью. Важно то, что гладкомышечные ткани в узле миомы больше, чем в миометрии. У женщин, у которых в узле миомы гладкомышечной ткани столько же, сколько в миометрии или же меньше, степень гипертрофии миометрия всегда намного меньше выражена, чем у женщин, у которых в узле миомы гладкомышечной ткани боль-

ше, чем в миометрии. Надо сказать, что между содержанием в узле миомы мышечной ткани и темпом ее роста также есть прямая зависимость. Практически все миомы, в которых гладкомышечной ткани больше, чем в миометрии — быстрорастущие и при особенностях локализации часто энергично растягивающие миометрий. Таким образом, одной из наиболее характерных особенностей морфофункционального состояния миометрия миоматозной матки являются обязательный процесс его гипертрофии, сопряженный с изменением массы узла опухоли и процессом растяжения миометрия, который в свою очередь во многом зависит от локализации узла и темпа увеличения его объема.

Просмотр довольно большого количества препаратов показал, что, по крайней мере, на клинической стадии развития миомы матки при увеличении массы миометрия митотически делящихся гладкомышечных клеток, упакованных в пучки, нам найти не удалось. Не исключено, что также, как при нормальной беременности увеличение массы миометрия по мере роста опухоли в растягиваемых участках зависит, в основном, от гипертрофии гладкомышечных элементов силового миометрия.

При исследовании особенностей соединительной ткани миометрия миоматозной матки мы обратили внимание на два обстоятельства. По мере увеличения общей массы миометрия количество соединительной ткани в нем уменьшается, то есть есть основание полагать, что по мере увеличения процессов гипертрофии в силовом миометрии также как и при беременности, секреция гладкомышечными клетками коллагена как минимум не увеличивается. Вторым важным обстоятельством явилось то, что во многих препаратах миометрия в соединительнотканых прослойках наблюдались крупные скопления тучных клеток больших размеров, которые выявить в других ситуациях, например, при беременности нам не удавалось.

Для целей исследования нервных элементов миометрия была разработана методика окраски толстослойных срезов миометрия в 0,125% растворе метиленовой сини на физиологическом растворе [28, 29, 30, 31, 32, 35, 59, 60]. Толстослойные срезы помещались в этот раствор и выдерживались в нем 2 часа в термостате при температуре 37°С. При таком методе окраски гладкомышечные клетки миометрия и окружающая их соединительная ткань, как правило, прокрашивалась очень слабо. Настолько слабо, что при микроскопии такого препарата пучки гладкомышечных волокон не выявляются. На отдельных срезах иногда видны только контуры пучков. В то же время нервные структуры миометрия вплоть до тончайшего концевой аппарата прокрашиваются достаточно интенсивно (рис. 10). Также интенсивно прокрашиваются гладкомышечные клетки средней оболочки сосудов гипертрофирующегося миометрия. Причем, нормально текущий процесс гипертрофии миометрия во время беременности также, как и при миоме матки характеризуется этим своеобразным контактно-микроскопическим признаком — интенсивной окраской метиленовой синью гладкомышечных клеток оболочки сосудов. Рядом с сосудами в гипертрофирующемся



Рис. 10. Нервные терминалы, окутывающие часть стенки венозного синуса, расположенного между наружными и внутренним мышечными слоями гипертрофирующегося миометрия при миоме матки. Суправительная контактная микроскопия. Метиленовый синий 0,125%. Увеличение 1×90 .

миометрии миоматозной матки намечается прослойка почти не прокрашенной периадвентициальной ткани, в которой местами появляются причудливые клубки Y-образных клеток с интенсивной темно-синей окраской (рис. 11). При не увеличенных размерах матки гладкомышечные клетки сосудов миометрия прокрашивались менее интенсивно, а описанных

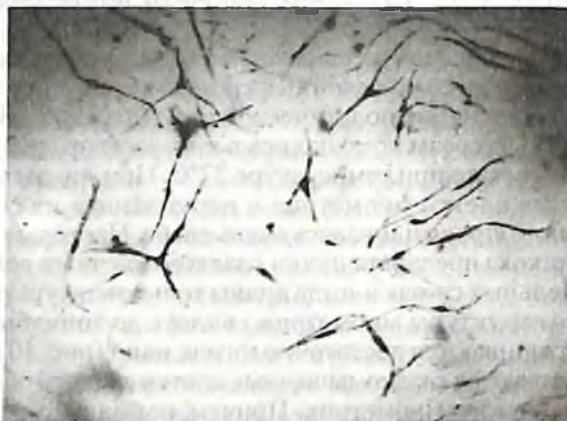


Рис. 11. Клубки Y-образных интенсивно прокрашивающихся клеток, напоминающих гладкомышечные клетки синтетического типа в периадвентициальной клетчатке. Суправительная контактная микроскопия. Метиленовый синий 0,125%. Увеличение 1×30 .

выше клубков У-образных клеток в периадвентициальной клетчатке мы не наблюдали. Следует отметить, что скопление фибробластоподобных клеток в периадвентициальной ткани чаще обнаруживаются в зонах интактного миометрия и при сравнительно небольших размерах миомы.

Обнаружение хорошо прокрашенной гладкомышечной ткани мелких сосудов гипертрофирующегося миометрия дает основание полагать, что этот феномен является абсолютным доказательством того, что и адвентициальная оболочка сосудов и периадвентициальная ткань в гипертрофирующемся миометрии миоматозной матки на клинической стадии развития миомы матки сохраняется. То есть гипертрофия миометрия при миоме матки так же, как и при беременности в основном связана с гипертрофией, а не с гиперплазией существующих гладкомышечных клеток «силового» миометрия.

Изучая миометрий миоматозной матки ряд исследователей показали, что во всех слоях мышечной стенки матки при развитии в ней миомы, но особенно в субмукозном и сосудистом слоях, по сравнению с соответствующими слоями миометрия здоровых женщин интенсивно выявляются рибонуклеопротеиды. Ферментативная активность сукцинатдегидрогеназы и НАД-диафоразы были также выше, особенно в субмукозном слое. Строма и стенки сосудов богаты кислыми мукополисахаридами и плазменными белками. Эти исследователи полагают, что обнаруженные ими изменения свидетельствуют об усилении активности обменных процессов, направленных на построение пластических материалов. Белковый состав гипертрофированного миометрия при миоме матки близок к белковому составу при беременности. В ткани миометрия при миоме матки по сравнению с тканью миометрия неизменной матки увеличивается содержание саркоплазматических и миофибриллярных белков и РНК [1, 34]. Также обнаружено, что структура тканевого белка миометрия в зоне его растяжения узлом миомы идентична структуре тканевых белков матки при беременности [1, 34]. Особенно много контрактильных белков содержится в пучках миометрия, прилегающих к узлу миомы. Важно также, что по мере увеличения массы миометрия в нем уменьшается процентное содержание коллагена. Большим изменениям подвергается нервная система гипертрофирующегося миометрия миоматозной матки. В настоящее время нами обработан материал, охватывающий исследование многих тысяч толстослойных срезов миометрия из препаратов матки, удаленных по поводу миомы. В результате накопленного опыта мы пришли к выводу, что по особенностям морфофункционального состояния неравные стволы и окончания миометрия при миоме матки могут быть отнесены к двум группам: нервные стволы и окончания с реактивно-пролиферативными и реактивно-дегенеративными изменениями. Характерными признаками реактивно-пролиферативных изменений нервных стволов и окончаний, которые выявляются с помощью суправитальной контактной микроскопии, являются: повышенная извилистость и неравномерная окраска нервных стволов, терминалей и нервных окончаний метиленовым

синим, образование «варикозностей», «натеков» нейроплазмы, разволокнение нервных волокон в стволе (их «раздвигание»), появление булаво-видных или муфтообразных утолщений (рис. 12). Характерными признаками реактивно-дегенеративных изменений, помимо перечисленных



Рис. 12. Реактивно-пролиферативные изменения в нервном волокне миометрия, при мнومه матки. Суправитальная контактная микроскопия. Метиленовый синий 0,125%. Увеличение 1х30.

выше, являются их сочетание с деструкцией нервных элементов, проявляющихся в виде фрагментации, мелкозернистого или крупнозернистого распада в нервных волокнах или окончаниях, рассасывание, «исчезновение» нервной ткани (рис. 13). При изучении состояния нервного

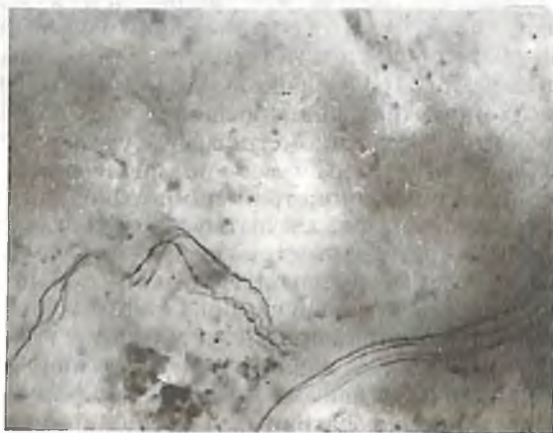


Рис. 13. Реактивно-дегенеративные изменения в нервных стволах миометрия миомагтозной матки. «Исчезновение» внутренних структур нервных стволов вследствие их лизиса («пустой ствол»). Суправитальная контактная микроскопия. Метиленовый синий 0,125%. Увеличение 1х30.

аппарата миометрия у женщин, страдавших миомой, мы обратили внимание на одну важную особенность. Тип изменений нервных элементов миометрия (реактивно-пролиферативный или реактивно-дегенеративный) был характерен для всех без исключения тканевых блоков, взятых из разных мест одного или того же препарата. То есть, если в миометрии, прилежащем к узлу миомы выявляются реактивно-дегенеративные изменения в нервных стволах и окончаниях, то во всех блоках, взятых из этого препарата матки, в том числе из области «интактного» миометрия будут обнаруживаться именно реактивно-дегенеративные изменения. Поскольку во всех препаратах матки при миоме реактивно-пролиферативные изменения являются базовыми, то есть всегда присутствующими, а реактивно-дегенеративные изменения выявляются только в части случаев, мы полагаем, что гипертрофия миометрия и рост миомы сопровождаются постоянным нарастающим раздражением нервного аппарата миометрия. В.Г. Павлович [30, 31, 32] обратил внимание на то, что дегенеративные изменения в нервных стволах и окончаниях в миометрии выявляются в 100% при обширных некрозах миомы и частота их обнаружения увеличивается с возрастанием размеров матки, пораженной миомой. Так, при размерах миоматозной матки до 10 недель беременности реактивно-пролиферативные изменения в нервных стволах и окончаниях встречались в $81 \pm 6\%$ наблюдений, при величине матки 11–15 недель беременности — в $66 \pm 6\%$ наблюдений, а при величине матки больше 16 недель беременности уже только в $27,9 \pm 5\%$ наблюдений. Исследователь обратил внимание еще на одну деталь. При быстром росте миомы, продолжавшемся менее 2-х лет, частота дегенеративных изменений в препаратах составила $55,4\%$, более 2-х лет — $40,6\%$. Морозов В.В. [27, 28, 29] также подтвердил, что увеличение размеров матки, пораженной миомой, сопровождается увеличением частоты обнаружения дегенеративных изменений нервных элементов миометрия. Так при размерах миоматозной матки до 8 недель беременности реактивно-дегенеративные изменения нервных элементов миометрия встречались в $30,8 \pm 12,8\%$ наблюдений, а при размерах матки свыше 19 недель уже в $84,6 \pm 10,0\%$ ($p < 0,01$). Он также установил, что при величине массы опухоли, не превышающей 150,0 г частота обнаружения реактивно-дегенеративных изменений в миометрии оказалось равной $42,2 \pm 6,2\%$, а при массе миометрия больше 300,0 г — уже $78,6 \pm 8\%$ ($p < 0,01$). Таким образом, с возрастанием массы миометрия миоматозной матки, то есть по мере прогрессирования степени его гипертрофии увеличивается частота обнаружения дегенеративных изменений в нервных стволах и окончаниях.

Особенности иннервации миометрия миоматозной матки были нами изучены также с помощью метода выявления холинэстераз. Выявление холинэстераз проводили по стандартной прописи гистохимической реакции Карновского-Рутса. Состояние иннервации миометрия, оцениваемое по количеству содержащих холинэстеразу нервных волокон, можно определить для миометрия как очень слабое. Редкие нервные волокна,

обнаруживаемые в миометрии, принадлежат, в основном, периваскулярным сплетениям. Наряду с распространением фермента по ходу нервных волокон миометрии было выявлено наличие внутриклеточной ферментативной активности. Ингибиторный анализ, проведенный с использованием оксазила, преимущественно блокирующего ацетилхолинэстеразу, и ингибитора неспецифической холинэстеразы 306JS позволяет говорить об увеличении содержания ацетилгидролаз. Это положение подтверждается и при инкубировании срезов с двумя субстратами — ацетилхолином и бутирилтиохолином: интенсивность реакции выше при введении в среду бутирилтиохолина. Чаще всего в миометрии наблюдается значительная гетерогенность в распределении ферментативной активности — наряду с интенсивным образованием продукта реакции в отдельных пучках гладкомышечных волокон можно наблюдать области миометрии, имеющие крайне низкую активность фермента. Оценивая патогенетическое значение рассмотренных выше показателей, необходимо заметить, что в ткани миометрии миоматозной матки отмечаются локальные изменения иннервации, которые выражаются в нарушении структуры периваскулярных нервных сплетений, волокна которых обладают холинэстеразной активностью. Наряду с нарушением эфферентной иннервации важно отметить функциональную роль внутриклеточной холинэстеразы, которая тесно связана с плазмолеммой и сократительным аппаратом гладкомышечных клеток миометрии. Необходимо в этой связи напомнить, что в различных органах на начальных стадиях онтогенеза, в период отсутствия эфферентной иннервации отмечается высокая внутриклеточная активность холинэстеразы как одного из компонентов внутриклеточной холинэргической системы, обеспечивающей ритмическую функциональную деятельность. Примером сохранения ритмической функциональной активности может служить проводящая система сердца, в тканях которой на всех этапах онтогенеза сохраняется высокая активность холинэстеразы, которая в работающем миокарде исчезает только в период дифференцировки его клеток. Целый ряд показателей (уровень метаболических процессов, ультраструктурная организация) сближает клетки с высоким внутренним содержанием холинэстераз с эмбриональными клетками. Эта точка зрения согласуется как с данными исследования спонтанной сократительной активности миометрии, так и с данными морфологии ядер гипертрофирующихся гладкомышечных волокон. Явное увеличение размеров ядра миоцита свидетельствует о его значительной функциональной активности. Иннервация миометрии миоматозной матки была нами изучена также с помощью гистохимического флуоресцентного метода Фалька-Хилларпа. Этот метод дает возможность изучать адренергическую иннервацию. Было установлено, что в зависимости от степени гипертрофии миометрии адренергическая иннервация его наружного слоя представляется то довольно большим количеством адренергических волокон, иннервирующих как мышечные пучки, так и сосуды, то единичными, очень редко встречающимися нервными волокнами, иннервирующими гладкомышечные клетки при

сравнительно полном сохранении иннервации сосудов. Внутренние слои миометрия, особенно его пучки, прилежащие к опухоли, имеют очень слабую адренергическую иннервацию сосудов, нервных волокон, иннервирующих гладкомышечные пучки, не выявляются вовсе. Таким образом, проведенное нами комплексное исследование состояния иннервации миометрия матки, пораженной миомой, позволило прийти к следующему заключению. Как и при беременности, при гипертрофии миометрия во время роста миомы происходит нарастающий процесс «денервации» миометрия, заключающийся в усилении дегенеративных изменений, как в холинергических, так и адренергических нервных проводников и окончаниях. Ослабление эфферентной иннервации гладкомышечных клеток сосудистого слоя миометрия является, по-видимому, одним из важнейших условий процесса гипертрофии миометрия, ведущее, в частности, к повышению его чувствительности к воздействию эстрогенов. Поскольку морфофункциональные изменения иннервационных структур в миометрии, как и особенность течения процесса гипертрофии миометриальных гладкомышечных клеток при миоме матки не отличаются по своим основным характеристикам от течения соответствующих процессов при беременности, у нас нет оснований полагать, что выявленные изменения иннервации миометрия специфичны именно для миомы матки. Скорее наоборот, изменения иннервации гипертрофированного миометрия миоматозной матки специфичны для физиологически текущего процесса гипертрофии гладкомышечных клеток при беременности. Известно [52, 80], что процесс гипертрофии миометрия индуцируется не только определенным содержанием в крови половых гормонов, но и связан с процессом растяжения гладкомышечных клеток. Растущая опухоль, растягивая миометрий, играет, таким образом, неспецифическую роль растягивающего субстрата. А поскольку темп увеличения массы миомы существенно опережает темп прироста массы миометрия, можно думать, что узел миомы при внутренних его локализациях играет роль «плодного яйца», обеспечивая ускоренное течение процесса гипертрофии миометрия.

Своеобразным изменением подвергается сосудистая сеть миометрия при развитии миомы матки. Изменения, касающиеся как кровеносной, так и лимфатической системы настолько значительны, что по мере гипертрофии миометрия миоматозной матки более четко проявляется граница между его внутренним сосудистым и наружным мышечным слоями. Эта граница также как при гипертрофии матки во время беременности образуется за счет развития разделительного венозного синуса [52, 80], способного депонировать большой объем крови (рис. 14). Необычайно мощное и своеобразное развитие получают вены этой зоны в случаях, когда эти участки миометрия оказываются в контакте с поверхностью растущего узла. Необычно мощное развитие дренажной системы матки при миомах в этих случаях, как бы подчеркивает, что масштабы развития венозной системы миометрия намного превышают потребности в оттоке крови от опухоли. После проведения сравнительного морфологического исследования миометрия



Рис. 14. Фрагмент формирующегося на границе наружного и внутреннего слоев гипертрофирующегося миометрия миоматозной матки «разделительного венозного синуса» — конгломерата сообщающихся между собой венозных образований различной формы и объема. Суправитальная контактная микроскопия. Нативный препарат. Увеличение 1×30.

миоматозной матки и матки при беременности [52, 80] у нас окрепло убеждение в том, что необычно мощное развитие венозной системы миометрия, в частности, формирование разделительного венозного синуса входит в «программу» генетически детерминированного процесса гипертрофии матки. И хотя существуют данные о том, что скорость кровотока в матке возрастает при увеличении объема миомы, как бы не были велики ее размеры, мощность развивающейся муральной венозной системы миометрия немного превышает необходимость контроля за оттоком крови от опухоли. Надо отметить, что собственная артериальная сеть миометрия при миоме матки подвергается не очень значительным изменениям. Наибольшим изменениям подвергается капиллярное кровообращение миометрия [28, 29, 30, 31, 59, 60]. Проведенные нами и нашими сотрудниками витальные и суправитальные (на свежееудаленных препаратах матки) контактно-микроскопические исследования показали, что по мере гипертрофии миометрия и роста массы опухоли в капиллярной сети миометрия наблюдается следующее: полностью исчезает характерная для нормального миометрия архитектура капиллярной сети — ее петлисточечный рисунок (рис. 15), капиллярная сеть становится бесформенной, хаотичной, появляется неравномерность заполнения сосудов кровью — одни переполнены кровью, другие — пустые, в них наблюдаются стазы, капилляры часто приобретают извилистый ход (рис. 16). Эти изменения особенно характерны для капиллярной сети миометрия, прилежащего к миоматозным узлам. Что касается ангиоархитектоники капиллярной сети «интактного» миометрия, то в части случаев она сохраняет свой нормальный вид, а в других случаях — изменяется так же, как в миометрии, прилежащем к узлу. В.Г. Павлович [30, 31, 32] и В.В. Морозов [28, 29]

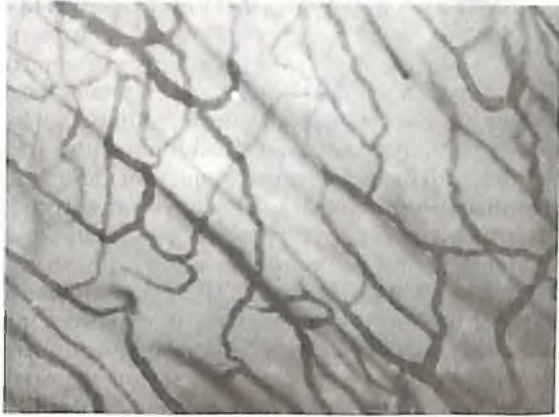


Рис. 15. Поверхностная сосудистая сеть передней стенки миоматозной матки (участок интактного миометрия) при небольшом миоматозном узле, расположенного на задней стенке органа. Характерная для нормальной матки мелкопетлистая сеть капилляров при их равномерном заполнении кровью. Витальная контактная микроскопия. Увеличение 1×30 . Падающий белый свет.



Рис. 16. Патологические изменения ангиоархитектоники поверхностной сосудистой сети миометрия растянутого на крупном миоматозном узле. Ход капилляров становится хаотичным, просветы их неравномерны, кровоток нарушен (стазы, спазмы, паралитическое расширение сосудов). Витальная контактная микроскопия. Увеличение 1×30 . Падающий белый свет.

выявляют два основных типа нарушения капиллярного кровообращения в миоматозной матке: очаговый, когда характерные изменения сосудистой сети наблюдаются только в зонах миометрия, прилегающего к опухолевым узлам, и диффузный, когда выраженные характерные изменения капиллярной сети распространяются на весь миометрий. Было установлено, что по мере увеличения размеров матки, пораженной миомой, увеличивается частота обнаружения диффузного типа нарушений капиллярного кровообращения. Так, например, при величине миоматозной матки до 12 недель беременности диффузный тип нарушения кровообращения встречается в $29,7 \pm 5,7\%$ наблюдений, а при величине миоматозной матки в 17 недель и выше — в $93,3 \pm 3,4\%$ наблюдений ($p < 0,01$). Частота выявления диффузного типа нарушений капиллярного кровообращения прямо коррелировала как с величиной массы опухолевого узла, так и с величиной массы гипертрофированного миометрия. При величине массы узла миомы до 150,0 г диффузный тип нарушения кровообращения встречается в $30,8 \pm 7,4\%$ наблюдений, а при величине массы узла 500 г и более — в $95,6 \pm 3,1\%$ ($p < 0,01$). При величине массы миометрия до 150,0 г частота выявления диффузного типа нарушения кровообращения составила $34,4 \pm 5,9\%$, а при возрастании массы миометрия свыше 500,0 г — $88,9 \pm 10,4\%$ ($p < 0,01$). Например, оказалось, что при выявлении диффузного типа нарушения капиллярного кровообращения миометрия вторичные изменения в узлах миомы наблюдались в 74 из 101 случая, а при наличии очаговых изменений кровообращения в миометрии только 33 из 65 случаев [30, 31]. Возможно, что между особенностями капиллярного кровообращения в зоне миометрия, прилегающего к опухолевому узлу и кровообращением в самом узле существует определенная связь. Таким образом, исследования сосудистых структур позволили установить, что в отличие от физиологически текущего процесса гипертрофии миометрия во время беременности процесс гипертрофии миометрия при росте миомы сопровождается аномальным развитием капиллярной сети гладкомышечных пучков. Как можно судить по выше приведенным материалам, капиллярная сеть пучков миометрия, подвергающегося очень интенсивной гипертрофии при их растяжении узлом опухоли, теряет свою структуру, появляется хаотичность хода капилляров, в тоже время четкая структура гладкомышечных пучков не изменяется. Новобразования гладкомышечных пучков в миометрии при миоме матки мы не обнаружили. Нет и литературных данных, которые позволили бы считать, что при миоме матки в миометрии образуются новые гладкомышечные пучки. Вероятно все же правильнее считать, что увеличение массы миометрия миоматозной матки также как при беременности, прежде всего, обусловлено гипертрофией уже существующих мышечных пучков. Еще одним необычайно важным морфологическим признаком, характеризующим особенности состояния сосудистой сети миометрия при миоме является, обнаружение «зон роста» — скоплений недифференцированных гладкомышечных клеток вокруг мелких сосудов, чаще всего артериол (рис. 17). Мы обнаруживаем эти зоны в миоматозном миометрии при ис-

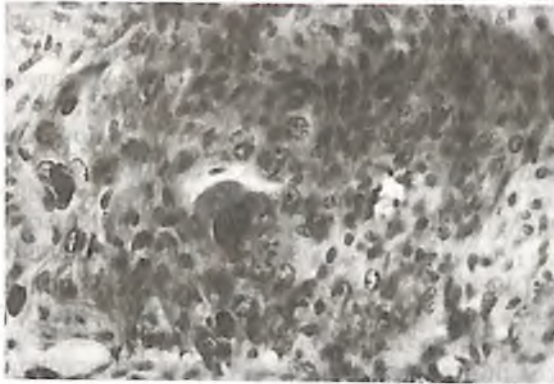


Рис. 17. Начало формирования «зоны роста» в миометрии многоплодной матки. Вокруг мелкого сосуда появляется «муфта» из пролиферирующих мнгогенных элементов, обладающих выраженным полиморфизмом. Гематоксилин–эозин. Увеличение 1×200.

следовании как с помощью контактной, так и обычной световой микроскопии в 8 из 10 случаев. При регрессирующих миомах их выявить в миометрии не удавалось. В свое время мы подвергли этот вопрос детальному обсуждению [80]. Сегодня мы хотели бы высказать свою точку зрения, поясняющую биологическую сущность процесса появления этих морфологических образований. Нечто подобное этим зонам выявляется в миометрии во время «малых» функциональных циклов матки. То есть активация прогениторных элементов в сосудистой стенке — это начало процесса неангиогенеза, необходимого для воссоздания сосудистого каркаса растягивающегося и резко гипертрофирующегося во время последующей беременности миометрия. Этот процесс при нормальной беременности носит диффузный характер, то есть эти изменения в стенке сосудов миометрия можно обнаружить в любом слое и отделе миометрия. В гипертрофирующемся миометрии многоплодной матки помимо диффузного, этот процесс довольно часто носит очаговый характер. То есть на определенном участке чаще всего вокруг мелкой артериолы возникает выраженная гиперплазия клеточных элементов самой мышечной оболочки сосуда или клеток адвентиция и периадвентициальной клетчатки. Поскольку «конечная» цель этого процесса — неомногениез, мы полагали, что в данной морфологической ситуации мобилизация пролиферативного потенциала клеточных элементов, поставляющих пластический материал для постройки средней оболочки растущего сосуда (растягивающегося, гипертрофирующегося и т.д.) есть проявление адаптивной пролиферации камбиальных элементов сосудистой стенки и если этот новообразующийся материал не используется именно в пластических целях, то есть не идет на построение средней оболочки реформирующегося сосуда, то он может быть использован и для других целей, поскольку существует генетически детерминированная программа построения сообществ гладкомышечных клеток по мере их

дифференцировки. Это предположение получает свое материальное воплощение в том, что некоторые зоны роста трансформируются в пласты миометрия, гладкомышечные пучки которого не могут вступать в прямой механический контакт с уже существующими гладкомышечными пучками силового миометрия, то есть превращаются в узлы миомы. В этих случаях, как правило, сосуд в средней или адвентициальной оболочке которого начинается пролиферация миогенных элементов, постепенно разрушается. Нам удалось установить, что в миометрии миоматозной матки, в зонах, в которых происходит очаговая пролиферация миогенных элементов, выявляются грубые повреждения сосудистой стенки, приводящие к дегерметизации сосудов [80, 89].

Таким образом, основной особенностью миометрия миоматозной матки, на наш взгляд, является «чрезмерная» активация камбиальных элементов сосудисто-соединительнотканной системы миометрия, приводящая к «избытку» производства пластического материала для роста сосудов и образованию пролифератов миогенных элементов, клеточные компоненты которых не используются в пластических целях ангиогенеза прежде всего потому, что при обязательной гипертрофии миометрия, сопутствующей развитию миомы, нарушается строгая синхронность между тремя взаимобусловленными и взаимосвязанными процессами, а именно:

- а) процессом гиперплазии клеточных элементов сосудистой системы миометрия;
- б) процессом гипертрофии миоцитов силового миометрия;
- в) процессом растяжения мышечной оболочки матки, увеличивающимся объемом опухоли.

Иными словами, при развитии и росте миомы адаптивная трансформация миометрия в отличие от трансформации во время беременности носит патологический характер и является одним из элементов патологической трансформации матки.

МОРФОЛОГИЯ И МОРФОГЕНЕЗ МИОМЫ МАТКИ

Основу узла миомы составляют пучки гладкомышечных клеток. В отличие от миометрия тела матки в опухолевом миометрии эти пучки расположены хаотично, в их взаиморасположении нет системы (рис. 18). Сразу же становится очевидным, что с механической точки зрения миомоточный миометрий является биологическим анахронизмом. Пучки

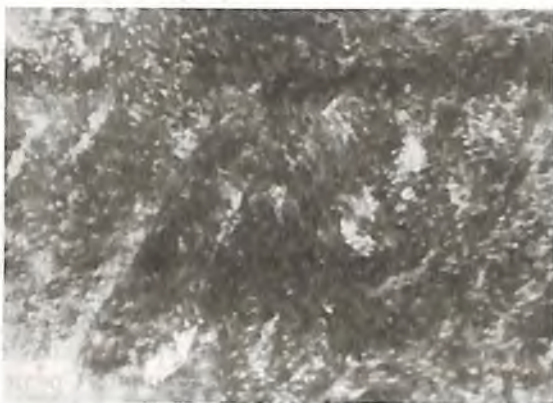


Рис. 18. Короткие, хаотично расположенные пучки гладкомышечных волокон в средней части узла миомы матки. Суправитальная контактная микроскопия. Акридиновый оранжевый. Увеличение 1×30.

гладкомышечных клеток в миоме довольно короткие, их удастся проследить в переживающих препаратах от начала и до конца, что никогда не удастся сделать в казалось бы упорядоченном миометрии тела матки. Почему узел миомы имеет шаровидную форму уже на самых ранних стадиях своего развития? Дело в том, что вновь образующиеся пучки гладкомышечных клеток в миоме не вступают в прямую механическую связь с гладкомышечными пучками окружающего миометрия. Их всегда разделяет собственная сосудисто-соединительная капсула узла, которая покрывает его, отгораживая от контактного миометрия. В разделяющей их щели

содержится жидкость (рис. 19). В свое время [75] мы разработали способ извлечения из препаратов матки узлов миомы, при котором удавалось полностью сохранить морфологию капсулы узла и таким образом выявить



Рис. 19. Щель, заполненная межклеточной жидкостью, отделяющая собственную соединительнотканно-сосудистую капсулу узла миомы от каркаса контактного миометрия. Суправитальная контактная микроскопия. Метиленовый синий 0,5%. Увеличение 1×30 .

особенности строения его поверхностного слоя. Осмотр поверхности узла с помощью контактного микроскопа показал, что поверхность узла всегда покрыта тонкой соединительнотканной капсулой, в составе которой находятся сосуды: артерии, артериолы, капилляры, венылы и вены. Это соединительнотканно-сосудистое образование прочно связано с подлежащими тканями, исследование которых представляло особый интерес. Внутренняя поверхность капсулы узла состоит из прослойки разрыхленной соединительной ткани, в которой содержатся скопления клеточных элементов, содержащих кислые мукополисахариды. Среди таких скоплений, отличающихся некоторым полиморфизмом, встречаются крупные клетки со светлой цитоплазмой и периферическим расположением хроматина. Как известно, при росте опухолей, исходящих из гладкомышечных органов, эти клетки чаще всего по своим морфологическим характеристикам могут быть отнесены к миобластам. Эти миобласты расположены вокруг тонкостенных сосудов собственной капсулы узлов при их больших размерах или в толще микроскопических узелков. Накопление кислых мукополисахаридов в изучаемых тканях определяли, ориентируясь на реакцию метахромазии. Надо отметить, что М.А. Петров-Масловский обнаружил описанные выше скопления миобластов образования — тонкостенный сосуд, вокруг которого скопление малодифференцированных соединительнотканых и мышечных элементов в собственной капсуле опухоли в 100% при ее росте обусловленном пролифе-

рацией клеток, в 20–30% при опухолях с медленным ростом и никогда не обнаруживали их при регрессии опухоли. В наиболее общем, типичном виде эти тканевые участки представляются в следующем виде: «тонкостенный» сосуд, в котором еще хорошо различима эндотелиальная выстилка, а мышечный, адвентициальный и периадвентициальный слои как бы «исчезают», заполняясь клеточными скоплениями, в которых действительно имеется некоторый полиморфизм ядер и встречаются крупные эпителиодные клетки и миеобласты. По Хэм и др. [104] подобные клеточные скопления характерны для зоны трансформации менее дифференцированных стволовых клеток в более дифференцированные — гладкомышечные. Некоторые исследователи характеризуют подобные клеточные скопления как «зоны роста», которые могут быть и зачатком образующегося узла и зоной гиперплазии клеточных элементов уже развившегося узла [10, 11, 75]. Так называемые «активные зоны роста» по своим гистохимическим характеристикам не отличаются от микроскопического узла миомы. По мере отдаления от просвета сосуда мышечные клетки становятся богаче гликогеном. Активность сукцинилдегидрогеназы, НАД-диофораз и лактатдегидрогеназы остается высокой, но все-же постепенно снижается. В строме узелков много кислых мукополисахаридов и плазменных белков.

Как показали наши контактно-микроскопические исследования в зоне непосредственно прилегающей к внутренней поверхности капсулы узла в месте локализации «зон роста», гладкомышечные клетки еще не организованы в пучки. По мере отдаления от «зоны роста» гладкомышечные клетки организуются в пучки, имеющие собственную, правда очень слабо развитую, соединительнотканную оболочку (рис. 20). В.Э. Мейпалу [25] считал, что в ткани миомы очень редко встречаются гладкомышечные пучки с полностью созревшими гладкомышечными волокнами. То есть процесс дифференцировки гладкомышечных клеток в миоме также, как

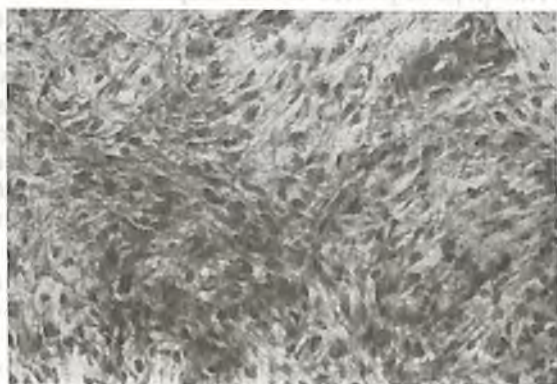


Рис. 20. Начало образования пучков гладкомышечных клеток в нодозном пролиферате Ван Гизон. Увеличение 1х200.

и в миометрии прямо сопряжен с формированием пучков гладкомышечных волокон. Большинство исследователей полагают, что гладкомышечная клетка в миоме короче по длине и ее ядро более крупное, чем в клетках миометрия. С большим размером ядра клетки, как известно, связывается и более активное ее функциональное состояние. Между объемом гладкомышечной клетки и размером ее ядер при гипертрофии миометрия, как известно, существует определенная зависимость. Мы провели специальные морфологические исследования, основной задачей которых было определение степени гипертрофии гладкомышечных клеток миомы и миометрия. Соотношения соединительной и мышечной ткани определяли на препаратах, окрашенных по Маллори. Подсчитывали площадь, занятую соединительной и мышечной тканью на 100 клетках счетной сетки в 10 полях зрения при увеличении микроскопа в $\times 100$. При подсчете исключали поля зрения, содержавшие крупные сосуды, железистую ткань, нервы и пр. Результаты выражали в процентах. Размеры ядер клеток миомертия и миоматозного узла оценивали на основании изучения длинного и поперечного диаметров при увеличении микроскопа $\times 1500$. Измеряли каждый из диаметров ядра гладкомышечной клетки при продольных срезах мышечных пучков не менее, чем в 30 клетках из каждого препарата. Объем ядер вычислен по формуле $1/6 \pi AB^2$, где А и В — длинный и поперечный диаметры ядра. При измерении размеров ядер миоцитов было установлено, что размер как длинного, так и короткого диаметров ядра клеток был выше в узле миомы, чем в миометрии. Так длинный диаметр миоцитов в узле миомы составлял $15 \pm 0,2$ мкм, короткий — $2,6 \pm 0,09$ мкм, в миометрии $13,6 \pm 0,2$ мкм и $2,3 \pm 0,03$ мкм соответственно ($p < 0,01$). Соответственно этому существенно различается и объем ядер миоцитов в тканях узла и миометрия. В ткани узла эта величина составила $55,4 \pm 3,7$ мкм³, в миометрии — $38,2 \pm 2,3$ мкм³ ($p < 0,02$). Таким образом, есть все основания полагать, что гладкомышечная клетка миомы матки при прочих равных условиях гипертрофируется более энергично, чем гладкомышечная клетка окружающего миометрия. Вероятно, именно с этим обстоятельством прежде всего связан опережающий прирост массы миомы по сравнению с приростом массы миометрия, о котором речь шла ранее. Более того, у нас сложилось довольно четкое впечатление о том, что размер миоцита в миоме тем больше, чем быстрее растет опухоль. Однако нет основания полагать, что гладкомышечное волокно миомы «атипично» и имеет какие-то принципиальные морфологические отличия от гладкомышечных волокон миометрия. Изучение поверхностной зоны миоматозных узлов показало, что в подкапсульном пространстве расположено «депо» камбиальных элементов, гиперплазия и последующая дифференцировка которых в гладкомышечные клетки позволяет увеличивать функциональную массу узла за счет увеличения числа гладкомышечных клеток. Причем в этом «поясе роста» можно четко выявить два механизма пролиферации: первый, видимо основной, связан с активацией камбиальных элементов и их последующей дифференцировкой в миоциты; второй, имеющий меньшее

значение, — деление незрелых гладкомышечных клеток, еще не объединенных в пучки. Электронномикроскопические исследования показали, что именно в этой поверхностной зоне миоматозного узла мы можем наблюдать наличие различных переходных форм, то есть в пределах одного среза можно отличить клетки с различной степенью развитости патологических изменений. Прежде всего бросается в глаза наличие клеток с различной электронной плотностью. Так, наряду со «светлыми», наблюдаются «темные», часто находящиеся в тесном контакте между собой (рис. 21). При значительных увеличениях можно заметить, что возрастание электронной плотности в темных клетках связано с мощным разви-



Рис. 21. «Темные» и «светлые» гладкомышечные клетки в миоме матки. Трансмиссионная электронная микроскопия. Увеличение $\times 7500$.

тием ее сократительного аппарата, в основном миофибрилл. Наряду с увеличением концентрации миофибрилл увеличивается содержание и плотных телец. Следует отметить, что те изменения в морфофункциональном состоянии миоцитов, о которых мы писали в первой главе и которые мы наблюдали в фолликулярную фазу менструального цикла, в периферической зоне миомы всегда выражены более значительно. Так, например, вместе с увеличением продукции элементов сократительного аппарата в клетке существенно меняется интенсивность микровезикулярного транспорта, при котором многочисленные кавеолы теснятся в примембранной зоне миоцита.

Оценивая цитофизиологический смысл отмеченных нами изменений в гладкомышечных клетках на периферии миоматозного узла мы вправе провести аналогию с развитием клеточной гипертрофии миомерия во время физиологически протекающей беременности. Важно подчеркнуть, что по данным электронно-микроскопических исследований в начальный

период беременности отмечена гетерогенность гладкомышечных клеток — встречаются как «светлые» так и «темные» клетки. Можно предполагать, что в период становления секреторного аппарата миоцитов миометрия на начальных этапах его гипертрофии синтетическая деятельность клетки, которая обеспечивает формирование миофибриллярного аппарата, опережает другие ее функции. В силу этого цитоплазма клетки оказывается «забитой» структурами сократительного назначения. В последующем деятельность транспортных систем приводит к повышению содержания осмотически активных компонентов цитоплазмы, что приводит к ее расправлению и значительному увеличению объема. Высокая активность гранулярного эндоплазматического ретикулаума способна обеспечить синтез других структурных цитоплазматических белков.

Интенсификация деятельности гладкомышечной клетки обеспечивается за счет активации функций ядерных структур — ядро клетки увеличивается, активная поверхность ядра многократно возрастает за счет появления множественных складок и инвагинаций. Степень дисперсии хроматина, свидетельствующая об интенсивности матричной активности его, в данном случае может быть признаком увеличения использования генетической информации. Если в миоците контактного миометрия отношение конденсированного хроматина к неконденсированному составляет $1,3 \pm 0,12$, то в клетках периферической зоны миомы этот показатель равен $0,27 \pm 0,14$ ($p < 0,01$). В клетках периферической зоны миомы происходит утилизация энергии, о чем свидетельствует увеличение объема митохондрий, сопровождающееся ростом активной поверхности внутримитохондриальных крист. Наряду с многочисленными и расширенными каналами эндоплазматического ретикулаума в клетках периферической зоны миомы появляются структурные компоненты комплекса Гольджи, представленные многочисленными диктиосомами — состояние, которое может расцениваться только как картина выраженной клеточной гипертрофии, дополненной наличием многочисленных полудесмосом, которые занимают почти всю периферию миоцита.

Цитоархитектоника периферии миомы значительно изменена, здесь нет правильной ориентации клеток. В сущности ярко выраженных мышечных пучков здесь нет — клетки беспорядочно разбросаны по полю зрения, формируют многочисленные контакты друг с другом, причем трудно определить к какой структурной функциональной единице относится та или иная клетка, поскольку расположенные в межклеточных пространствах участки соединительной ткани не несут существенных различий между собой, как это свойственно интактному миометрию. Следует отметить, что постоянно наблюдаются контакты между патологически измененными клетками и теми клетками, в которых эти изменения еще не выявляются. При этом можно видеть, как «темные» клетки формируют длинные, тонкие отростки, направленные к «светлым» клеткам. Формирование межклеточных контактов и их прогрессирующее расширение приводит к образованию первичного конгломерата, содержащего и «свет-

лые» и «темные» клетки. В зоне контактов клетки не ограничиваются простой адгезией, а формируют специализированные высоко проницаемые контакты (щелевые контакты) (рис. 22). Гладкомышечные клетки периферии миомы способны образовывать также многочисленные микроворсинки — тонкие (0,1–0,2 мкм), сравнительно длинные (2–4 мкм) образования цитоплазмы. Изнутри микроворсинки заполнены продольно

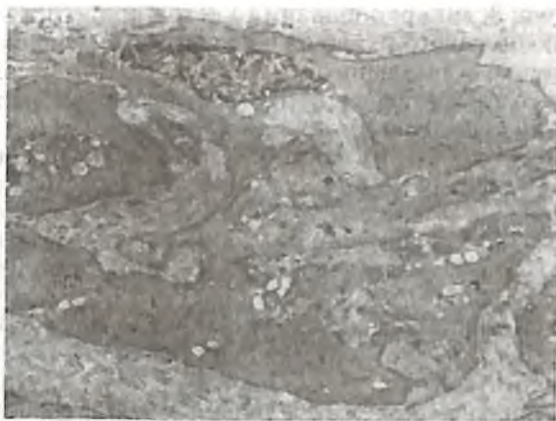


Рис. 22. Формирование высокопроницаемого «щелевидного» контакта между двумя гладкомышечными клетками узла миомы. Трансмиссионная электронная микроскопия. Увеличение 1×7500 .

ориентированными фибриллами цитоскелетных белков, обеспечивающих их механическую прочность. Оценивая особенности пространственной ориентации гладкомышечных пучков и клеток в периферической зоне миомы следует специально остановиться на соотношении структур, обеспечивающих «тяговые усилия» и структур, передающих их. Данные, полученные нами при окраске по Маллори [2, 80] показали, что миомы с «быстрым ростом» и высокой рецепцией эстрогенов характеризуются непропорционально малым содержанием элементов соединительной ткани, в частности, коллагена. Можно представить себе, что за этим стоит не только нарушение стромально-паренхиматозных отношений, необходимых для нормального функционирования ткани. Значительная гипертрофия сократительного аппарата (повышенное содержание миофиламентов) и мест фиксации сократительных структур на плазматической мембране, не сопровождается адекватным увеличением структурных элементов соединительной ткани, ответственных за передачу механического напряжения. Именно в этом могло прежде всего проявляться принципиальное отличие гипертрофии мышечной ткани при беременности и в миоме матки. Во время беременности соответствующий гормональный фон (достаточно высокий уровень прогестерона) и постоянное механическое напряжение, несомненно стимулируют адекватное формирование соединительнотканного каркаса

матки, равно как и строго определенную ориентацию структурно-функциональных единиц миометрия — мышечных пучков [86, 87, 88, 89].

В узле миомы нет целого ряда вышеозначенных условий: 1. нет механического напряжения и, следовательно, нет ориентирующего положения клетки усилия; 2. нет передачи механического напряжения от клетки к клетке в связи с «недоразвитием» или слабостью соединительно-тканного каркаса пучка; 3. гиперкооперация клеток приводит к вовлечению в общую реакцию большого их числа — значительно большего, чем в гладкомышечном пучке нормального миометрия. Все это несомненно приводит к тому, что отсутствие внешнего растягивающего усилия «обрекает» клетку миомы на существование в расслабленном, всегда релаксированном состоянии. А глубокая релаксация клеток в физиологических условиях беременности одно из непременных условий для осуществления процесса «гипертрофии покоя». Этот процесс существенно облегчается потому, что мощный соединительнотканый каркас матки контролирует все изменения тяговых усилий в ее оболочке на протяжении всей беременности.

Таким образом, оценивая состояние миоцитов и их взаимоотношения в периферической зоне миомы можно констатировать, что для гладкомышечной клетки этой зоны опухоли характерны интенсификация внутренних процессов, направленных на увеличение синтеза сократительных белков, микровезикулярного транспорта и энергетического обмена.

Именно в этой зоне наблюдается пролиферативная активность миоцитов. Здесь появляются клетки, сходные по ультраструктуре и по форме с гладкомышечными и мезенхимальными клетками фетальной матки. Эти клетки нередко имеют звездчатую форму, синтетический или промежуточный фенотип, то есть сочетают в себе черты гладкомышечных клеток и фибробластов и они чаще всего локализируются в зонах, где идентифицируются клетки экспрессирующие антигены, свойственные пролиферирующимся перицитам [4, 5, 6]. По мере дифференцировки гладкомышечных клеток и образования пучков они подвергаются процессу гипертрофии. Гипертрофирующиеся клетки объединяются с себе подобными с помощью многочисленных высокопроницаемых контактов, способных обеспечить кооперацию клеток за счет передачи друг другу веществ, несущих функциональную информацию. Чем ближе к центру узла, тем более отчетливо начинают проявляться прогрессирующие процессы деструкции [87, 88]. Увеличение содержания элементов комплекса Гольджи отмечается уже в периферической зоне миомы и способствует образованию большого количества лизосом, которые в центральной части опухоли подвергаются дегрануляции и за счет освобождения протеолитических ферментов обеспечивают клеточное «самоубийство». Развитие этого процесса приводит к исчезновению большинства внутриклеточных структур. Исчезают миофиламенты, митохондрии. Ограниченные мембранами органоиды набухают и разрываются. В сохранившихся митохондриях отмечается деструкция крист. К числу немногочисленных

сохранившихся структурных компонентов клетки можно отнести набухшие ядра с низким содержанием хроматина, значительное количество компонентов Гольджи и высокопроницаемые межклеточные контакты. Динамика развития процессов дегенерации внутри клеточных структур приводит к полному разрушению клеток. На рис. 23 представлена электронограмма гладкомышечных клетки центральной части миомы с признаками выраженных дегенеративных изменений во всех структурах миоцита. Пожалуй самым замечательным фактом, который был обнаружен



Рис. 23. Дегенеративные изменения во всех структурных элементах миоцита, расположенного в центре узла миомы. Трансмиссионная электронная микроскопия. Увеличение 1×17000 .

нами при изучении ультраструктуры клеток узла миомы, является то, что ни на периферии узла, ни в его центральных зонах мы не смогли выявить изменений, которые наблюдались в нормальном миометрии в секреторной фазе менструального цикла. Именно это обстоятельство дало нам основания считать, что миоциты миомы принадлежат к иной популяции, чем миоциты миометрия.

С помощью контактного микроскопа было изучено несколько тысяч срезов ткани миоматозных узлов на предмет выявления содержания в них нервных элементов. Искали нервные структуры в капсуле узла, его периферической зоне и центральной части опухоли. Принципиальной особенностью этих исследований явилось изучение фрагментов узлов или их ненарушенной поверхности после процесса их энуклеации из препарата. Такой метод исследования позволял изучить только собственную нервную систему самого узла. Ни в одном из изученных препаратов нам не удалось обнаружить хоть какие-то следы наличия нервных окончаний в ткани узла. Хотя, как это ясно из материалов предыдущих глав, с помощью использованного метода легко обнаруживаются и нервные окончания и нервные стволы. Мы перепроверили данные контактно-микроскопических исследований с помощью

использования гистохимического флуоресцентного метода Фалька. В тканях узлов мы не смогли обнаружить каких-либо признаков симпатической нервной системы и при использовании этого метода. Это еще раз позволило подтвердить предположение, что опухолевая «зона роста» возникает в денервированном миометрии. С помощью метода выявления холинэстераз была произведена попытка обнаружить в узлах миомы признаки парасимпатической нервной системы. Никаких признаков холинэргической нервной системы в узлах миомы также не было обнаружено. Это дало нам основание утверждать, что узел миомы матки является абсолютно денервированным образованием [71, 80]. Многолетний опыт сравнительного изучения сосудистой сети миомы и миометрия миоматозной матки [75, 80] позволил нам, с учетом хорошо известных фактов полагать, что сосуды миомы следует считать «особой популяцией» сосудов. Дело не только в том, что сосуды как макро- так и микроциркуляторного русла опухоли имеют достаточно выраженные морфологические особенности. Они часто выглядят как сосуды «синусоидного» типа, то есть лишены мышечной оболочки. Артериолы часто отходят от терминальных артерий без образования артерио-артериолярной зоны и т.д. Дело скорее в том, что практически все артериолярное звено микроциркуляции опухолевого миометрия имеет сосуды, мышечная оболочка которых склонна к перманентной гиперплазии, то есть клеточные элементы которых способны к пролиферации с после дующей дифференцировкой в гладкомышечные клетки. Морфологически это выражается прежде всего в образовании так называемых периартериолярных клеточных муфт и появления пролифератов гладкомышечных клеток вокруг сосудов капсулы узла [80]. Наибольшего развития объем микроциркуляторного русла миомы достигает в поверхностной зоне опухоли. По мере приближения к геометрическому центру опухоли объем его уменьшается. Тот факт, что большинство муральных сосудов «теряет» мышечную оболочку и адвентициций, приводит к тому, что величина мурального кровотока становится зависимой исключительно от величины перфузного давления, то есть исчезает система ауторегуляции тонуса собственных сосудов миомы. Его же величина находится в абсолютной зависимости от тонуса миометрия (регуляция оттока) и от состояния тонуса радиальных артертерий контактного миометрия — их спазма или расслабления (регуляция притока) [80]. Если гипертрофирующийся миометрий миоматозной матки так же, как и гипертрофирующийся миометрий беременной женщины, вырабатывает систему ауторегуляции микроциркуляции в гладкомышечных пучках [52, 65, 80] то миометрий опухоли лишен этой системы напрочь. Но самым замечательным, пожалуй, является то, что многие из сосудов миомы, особенно ее артериолярного и капиллярного звена практически дегерметизированы. Этот факт нам удалось выявить при использовании сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии [80, 89]. Как видно из рис. 24 в сосудах контактного миометрия микрорельеф внутренней оболочки находится в пределах который описан для большинства сосудов человеческого

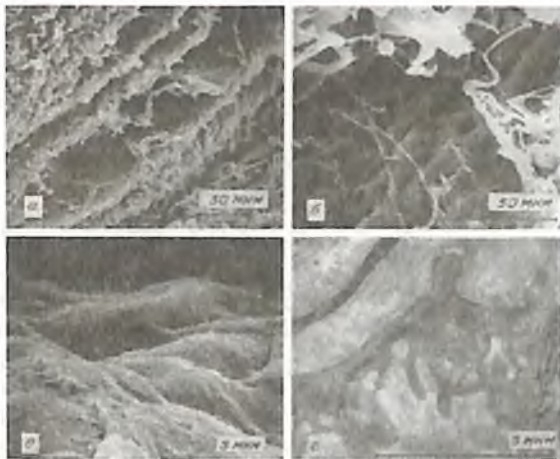


Рис. 24. Состояние сосудистой стенки микрососуда миометрия полово зрелой женщины; а — сканирующая электронная микроскопия внутренней выстилки сосуда небольшого диаметра; б — фибриновые нити на поверхности эндотелиальных клеток; в — рельеф поверхности эндотелиальной клетки; г — трансмиссионная микроскопия эндотелиальной клетки в зоне слияния краев клеток.

организма. Из наиболее примечательных деталей рельефа необходимо отметить складки, ориентированные в продольном направлении. Просвет сосудов чаще всего занят многочисленными фибриновыми нитями. Эндотелиоциты на люминальной поверхности покрыты микроворсинками, а в глубине продольных складок видны многочисленные мелкие инвагинации. Эндотелий капилляров интактного миометрия в большинстве своем также соответствует «норме». Капиллярная трубка замкнута, причем края эндотелиальных клеток располагаются «внахлест», а межклеточная щель надежно закрыта структурами замыкательного комплекса. Наиболее характерной деталью являются многочисленные везикулы — основные составляющие микровезикулярного транспорта. Можно наблюдать различные фазы их жизнедеятельности — формирование на клеточной поверхности инвагинации, замыкание полости везикул, различные положения везикул в теле эндотелиальной клетки и их раскрытие на противоположной стороне клетки. Часто отдельные везикулы сливаются, образуя более крупные. Люминальная поверхность эндотелиоцитов отличается маргинальными складками в зоне контакта краев клеток эндометрия. В просвет сосуда, как мы уже указывали выше, обращены многочисленные микроворсинки. О сравнительно полноценном состоянии эндотелиоцитов сосудов миометрия можно косвенно судить также наблюдая развитый гранулярный эндоплазматический ретикулум в теле эндотелиальной клетки. Совершенно иные картины наблюдаются при изучении сосудов узла миомы (рис. 25). Прежде всего приходится констатировать существенное изменение микро рельефа внутренней поверхности сосуда.

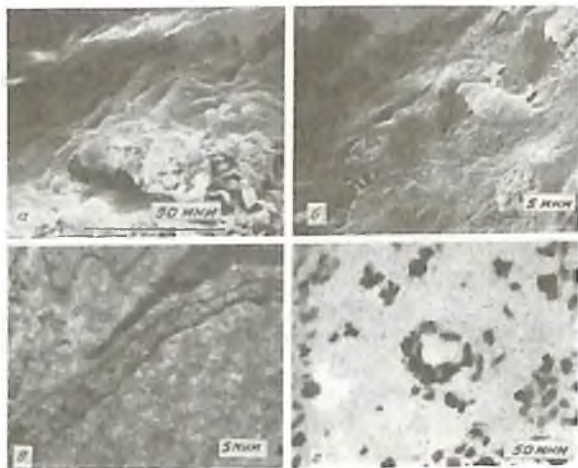


Рис.25. Состояние стенки сосуда небольшого диаметра, расположенного на периферии миоматозного узла; а — трансмиссионная электронная микроскопия внутренней выстилки сосуда — хорошо видно нарушение эндотелиального покрова сосуда; б — сокращения эндотелиальных клеток, имеющих плоскую форму с разрывом связей по краям с другими клетками и дегерметизация сосуда; в — трансмиссионная электронная микроскопия — видно отсутствие микровыростов в эндотелиальных клетках сосудов миомы; г — распределение клеток, интенсивно связывающих меченый эстрадиол — хорошо видно, что эндотелиоциты капилляра миомы активно акцептировали меченый гормон.

Практически нет продольных складок, а просвет сосудов постоянно зияет. Микрорельеф оказывается совершенно сглаженным, нет ни маргинальных складок, ни микроворсинок на поверхности эндотелиоцитов. О патологических изменениях в организации кровотока можно судить по таким образованиям, как лузыреобразные везикулы, кратеры и веретенообразные эндотелиоциты. Появление этих патологических признаков дополняется и картиной формирования эндотелиальных «шапочек», обычно покрывающих места пенетрирования эластической мембраны эндотелиальных клеток отростками гладко-мышечных клеток. Эндотелиальные клетки капилляров, проходящих в узле, лишены характерных складок и микроворсинок. Отсутствие маргинальных складок тесно связано с нарушением структуры замыкательного комплекса, обеспечивающего в норме герметичность сосуда. На большинстве электронограмм удастся наблюдать деградацию структур этого комплекса. Важно отметить, что эндотелиальные клетки большинства сосудов узла миомы лишены микровезикулярного транспорта. На всем протяжении капилляров в теле эндотелиальных клеток отсутствуют везикулы и сопровождающие их изменения клеточной поверхности. Об этом можно судить и на основании данных, полученных с помощью сканирующей электронной микроскопии — на поверхности эндотелиоцитов не обнаруживается характерных

инвагинаций. В сосудах миомы нарушена структура базальной мембраны, особенно в капиллярах, что очевидно типично для всей эндотелиальной выстилки. Такими образом, для сосудов миомы наиболее характерны изменения, свидетельствующие как о нарушении организации кровотока в макро- и микроциркуляторном его звеньях, так и о грубых извращениях всех видов обмена, обусловленных дегерметизацией сосудов и практически потерей микровезикулярного транспорта. Есть основания полагать, что чем больше размеры опухолевого узла, тем глубже нарушение микроциркуляции не только в интактном или контактном миометрии, но, что особенно важно, в тканях самого узла, особенно его центральной зоне [29, 30].

Суммируя данные фундаментальных, ставших классическими исследований В.В. Серова и др. [85], Ю.Г. Мельникова [26], В.Э. Мейпалу [25], Т.С. Журавлевой и др. [22] с результатами наших комплексных исследований, можно отметить следующее. Узлы миомы матки начинают формироваться из «зоны роста» — весьма своеобразного морфологического образования, появляющегося вокруг мелких сосудов миометрия. Чаще всего вокруг мелкой артериолы появляется зона гиперплазии гладкомышечных клеток. При микроскопическом исследовании «зона роста» выглядит чаще всего следующим образом: «тонкостенный» сосуд, в котором хорошо различима только эндотелиальная выстилка, а мышечный, адвентициальный и периадвентициальный слои как бы «исчезают», превращаясь в клеточные скопления, в которых имеются клетки с некоторым полиморфизмом ядер, встречаются крупные эпителиодные клетки и миобласты. По А. Хем и Д. Кормаку [104] подобные клеточные скопления характерны для зоны трансформации стволовых клеток в гладкомышечные. Чаще всего по мере увеличения объема пролиферата клеток, которые можно характеризовать как недифференцированные гладкомышечные клетки, происходит облитерация просвета части «материнского» сосуда, давшего жизнь это му пролиферату. Наряду с трансформацией стволовых клеток в миоциты, в зоне роста можно наблюдать и фигуры митотического деления. Нарастание биомассы «незрелых» гладкомышечных клеток в этом пролиферате обычно продолжается до достижения его объема с диаметром сферы в 2,5–3,5 мм (рис. 26). К этому моменту клетки, оказавшиеся на периферии пролиферата кажутся уже более зрелыми, начинают продуцировать коллаген и вступают в кооперированную связь между собой. В этот же момент наблюдается процесс образования первичных пучков гладкомышечных клеток, после завершения которого начинается их выраженная гипертрофия и образование сосудисто-соединительнотканной капсулы опухоли. На определенном, довольно ограниченном участке чаще всего мелкой артериолы возникает гиперплазия собственной мышечной оболочки, а в адвентициальной оболочке и в периадвентициальной ткани возникает гиперплазия стволовых клеток, которая приводит к формированию микроскопического пролиферата, в котором продолжается довольно интенсивный процесс новообразования гладкомышечных клеток. Уже на самом раннем этапе образования этого узелка его клетки,

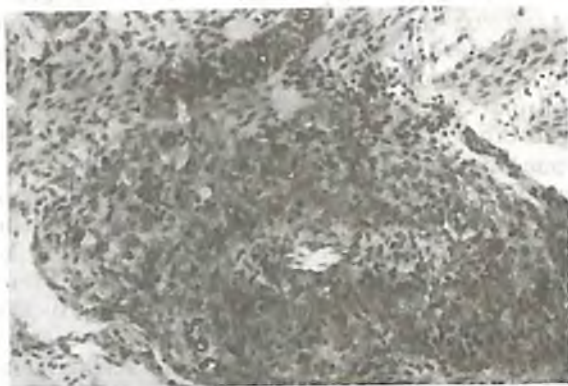


Рис. 26. Типичный пролиферат миогенных элементов — фактически уже микро узел миомы, сформировавшийся вокруг артериолы. Хорошо видна граница между клетками пролиферата и окружающим миометрием. Гематоксилин-эозин. Увеличение 1х90.

располагающиеся на периферии, не сливаются с окружающими хорошо дифференцированными гладкомышечными пучками контактного миометрия.

Из классического морфогенеза миомы известно, что основным механизмом истинного роста узла опухоли является повышение пролиферативной активности клеток. С помощью иммуногистохимических и электроно-микроскопических исследований удалось показать, какие именно клетки пролиферируют и в каких отделах и тканях узла. Этими клетками оказались гладкомышечные клетки так называемого синтетического и промежуточного фенотипа (их мы считаем не полностью дифференцированными), фибробластоподобные клетки и перициты — все эти клетки расположены в периваскулярных зонах поверхностного слоя миоматозного узла. В недрах узла редко выявлялись единичные клетки, экспрессирующие ядерный антиген пролиферирующих клеток. Гладкомышечные клетки синтетического фенотипа в миоматозном узле несколько чаще вступают в митотический цикл, чем клетки неизмененного миометрия. Однако эти митозы в узлах достаточно редки. Есть прямое несоответствие между числом обнаруживаемых клеток узлов миомы, находящихся в состоянии завершения митотического цикла, и числом клеток, экспрессирующих ядерный антиген пролиферирующих перицитов. Не исключено, что эти клетки вступают в S-фазу митотического цикла, который прерывается или растягивается во времени, по не совсем еще понятным причинам. Результатом такого незавершенного митоза могут быть часто обнаруживаемые многоядерные клетки, а еще более часто наблюдаются клетки с очень крупным ядром, возможно полиплоидными [4, 5, 6, 80]. По мере увеличения клеточкой массы узелка за счет появления новообразованных гладкомышечных клеток (митозы встречаются крайне редко) на его пери-

ферии начинается процесс образования пучков из гладкомышечных волокон, которые по мере удаления от центра узла приобретают все более характерный для миомы вид. Процесс образования пучка гладкомышечных волокон при этом сопровождается процессом образования сосудистой сети этого пучка. Образованные пучки, как бы «упираясь» в соединительнотканые чехлы пучков контактного миометрия, загибаются в разных направлениях, создавая хаотичную, как в плоскости поверхности, так и в плоскости радиуса сферы, сеть.

По мере формирования новообразованных гладкомышечных пучков они по периферии покрываются соединительнотканым каркасом, по которому от места «вхождения» и «выхода» из узелка бывшего материнского сосуда начинается разрастание капилляров. Как только заканчивается процесс капиллярообразования, то заканчивается и формирование зачатка узла миомы, имеющего материнский сосуд и анастомозирующую с ним поверхностную сеть капилляров собственной капсулы зачатка. Теоретически такой зачаток в конечной стадии своего образования содержит определенную биомассу гладкомышечных клеток, имеющих приблизительно одинаковую степень дифференцировки. Проллиферация гладко-мышечных клеточных элементов такого зачатка может происходить и за счет деления новообразованных гладкомышечных клеток, поскольку большая часть клеток камбиального ствола уже была дифференцирована в гладкомышечные клетки. Можно полагать, что поскольку даже в самых «подозрительных» пролиферирующих миомах митотический индекс не превышает 3% увеличение их массы только за счет пролиферации гладкомышечной клетки путем митотического деления — процесс вероятный, но встречающийся, по-видимому, действительно редко [80, 92]. Нам удалось много раз наблюдать фазу превращения зачатка узла миомы в растущую миому путем образования на капсуле зачатка типичной «зоны роста». Образование «дочерней» зоны роста на поверхности зачатка миомы сопровождалось погружением части сосудов и собственной капсулы материнского зачатка в толщу узелка. Следовательно, именно таким образом идет формирование собственной сосудистой сети узла миомы и осуществляется ее рост. На периферии узлов миомы размером всего в 1,0–1,5 см мы уже обнаруживаем образование новых дочерних «зон роста» и их слияние с образованием «поясов роста» в капсуле опухоли. Мигрирующие в ткань материнского узла в результате постоянного возникновения все новых поколений «зон роста» созревающие зачатки миомы превращаются в стромально-паренхиматозный компонент опухоли, в котором по мере увеличения его массы начинают происходить регрессивные процессы — гиалиноз стромы, атрофия мышечных волокон, облитерация сосудов и т.д. Каждый погружаемый дочерней «зоной роста» сосуд теряет мышечную, адвентициальную оболочки и соединительную ткань периадвентициального пространства и превращается в особый вид сосудов, нигде более не встречающихся в человеческом организме. С помощью контактной микроскопии удается установить, что новообразованный

особый вид сосуда (собственно от первичного сосуда остается только одна эндотелиальная выстилка) теряет характерный контактно-микроскопический признак миометриального сосуда — оплетку спиралевидных гладкомышечных клеток расположенных в его средней оболочке. Таким образом, формирование собственной сосудистой системы растущей опухоли можно себе представить следующим образом. Материнский сосуд зачатка опухоли превращается в два основных артериальных питающих ствола опухоли (в его основании), которые анастомозируют как с погружающимися в глубь опухоли сосудами собственной капсулы материнского зачатка, так и с новообразующейся сосудистой сетью собственной капсулы новых поколений «зон роста». Возникает многоэтажная структура однотипных сосудов, которые по формальным соображениям нельзя отнести ни к артериям, ни к венам. Как их назвал В.Э. Мейпалу [25] — это сосуды «капиллярного» типа. На самом деле муральная сосудистая сеть миомы имеет ряд особенностей. Во-первых, такой сосуд теряет сжимающий контур гладкомышечной оплетки и таким образом может уменьшать свой просвет только пассивно. Во-вторых, потеря циркулярного гладкомышечного слоя ведет к тому, что диаметр такого сосуда может зависеть и от внутрисосудистого давления, то есть в данном случае от давления крови. Хаотично расположенные вокруг эндотелиальной выстилки короткие гладкомышечные пучки миомы с полностью сокращенными гладкомышечными волокнами не могут заменить циркулярные гладкомышечные волокна. Все это неизбежно создает особые условия гемодинамики узла миомы матки. Таким образом, морфологическое выражение образования и дальнейшего роста миомы однотипно. И новообразование и рост миомы матки связаны с возникновением пролифератов гладкомышечных клеток вокруг сосудов, которые исходят из элементов как самой сосудистой стенки, так и элементов адвентиции. Проллиферирующие клеточные элементы проходят «стандартный» цикл развития, в конечном счете превращающий их в аномальный пласт миометрия. Цикличность процессов, свойственных и возникновению и росту миомы обусловлена появлением дочерних зон роста, созревания клеточных пролифератов и естественной гибелью миоцитов, оказывающихся в геометрическом центре пролифератов.

С целью объективной оценки темпов роста миомы, обусловленных процессом пролиферации гладкомышечных клеток, мы провели анализ синтеза ДНК методом автордиографии. Включение тимидина обнаружено в сравнительно большом числе миоцитов. Если в участке «здорового» миометрия индекс меченных клеток составляет 0,6%, а в периферийной зоне узла он достигает 1,3%, то в центре узла он составляет 0,7%. Подсчет числа меченных ядер в 10 полях зрения (при 600-кратном увеличении) показал, что количество меченных клеток в периферической зоне миомы ($80,9 \pm 7,3$) достоверно отличается ($p < 0,01$) от их числа в «здоровом» миометрии ($38,8 \pm 4,4$). Интенсивность синтеза ДНК, оцениваемая по числу зерен восстановленного серебра над мечеными ядрами, в периферической зоне миомы оказалась наивысшая и составила $11,50 \pm 0,16$. Этот пока-

затель в ядрах «здорового» миометрия и в центре узла миомы был значительно ниже — $7,80 \pm 0,14$ и $7,66 \pm 0,12$ соответственно. Данные автораднографического исследования, которые сопоставлялись с результатами дифференциального окрашивания по Маллори и морфометрией ядер [80, 92] позволили считать, что как включающие тимидин клетки, так и немеченные им не обнаруживают признаков явной дедифференцировки. Основное различие заканчивающих дифференцировку миоцитов периферии узла от клеток, находящихся в его центре, заключается в несомненно большем объеме ядра [92].

Цитофотометрический анализ содержания ДНК в ядрах миоцитов позволил обнаружить существенные различия между его содержанием в клетках миометрия и миомы. В периферической зоне узла среднее содержание ДНК-фуксина на 1 ядро миоцита составило $40,18 \pm 4,10$, тогда как в «здоровом» миометрии — $31,8 \pm 2,2$ относительных единиц. По сравнению с диплоидным стандартом ($14,8 \pm 10$) вполне очевидно значительное увеличение содержания ДНК в миоцитах как «здорового» миометрия миоматоной матки, так и особенно в миоцитах миомы, причем у разных больных этот показатель претерпевает различные изменения. Наряду как с наличием существенных различий в содержании ДНК в ядрах клеток «здорового» миометрия и миомы наблюдается также и отсутствие этих различий.

Очень важно отметить, что при низких значениях среднего содержания ДНК на 1 ядро в миоцитах различных участков миомы клинически отмечено либо полное отсутствие роста опухоли, либо ее замедленный рост. С помощью использованного нами метода расчета времени удвоения массы опухоли [80, 92] можно сопоставить содержание ДНК в ядрах миоцитов миомы с темпом роста опухоли. В среднем при использовании расчетов такого показателя, как индекс меченных ядер (ИМЯ), масса комплекса «матка-опухоль» удваивается каждые 272 дня при ИМЯ в «здоровом» миоците 0,87, на периферии узла — 1,55 и в его центре — 0,82. При использовании данных цитоспектрофотометрии время удвоения массы комплекса «матка-опухоль» в среднем составила 261 день при содержании ДНК в ядрах центра узла $32,58 \pm 3,54$, периферии узла — $40,30 \pm 4,02$ и в интактном миометрии $30,70 \pm 2,30$ относительных единиц. Уменьшение или увеличение этих показателей коррелирует с временем удвоения массы миометрия или опухоли. Так, уменьшение ИМЯ или содержания ДНК в ядрах миоцитов миомы и миометрия приводит к увеличению промежутка времени, необходимого для удвоения массы компонентов комплекса «матка-опухоль», а увеличение этих показателей наоборот значительно уменьшает этот временной промежуток. При исследовании соотношений объемов и площади ядер миоцитов с содержанием в них ДНК удалось выявить следующее. Во-первых, в периферической зоне миомы клетки с диплоидным содержанием ДНК встречаются значительно реже, чем с полиплоидным. Основную массу составляют клетки, ядра которых содержат тетраплоидный набор ДНК. Очевидно нельзя не обратить внимание на то,

что распределение клеток с диплоидным, тетраплоидным и не кратным набором ДНК не сопровождается появлением характерных для гистограмм максимумов, поскольку в исследованных препаратах довольно часто встречаются ядра, содержащие некратные наборы Фельген-положительного материала. Этот факт можно расценивать как объективный показатель нарушений организации клеточного цикла, в котором при деблокаде синтеза ДНК и появляется значительное число клеток, ядра которых содержат некратный набор Фельген-положительного материала. Во-вторых, при шифтоспектрофотометрических исследованиях, также, как и при морфологическом исследовании, было установлено, что ядра клеток миомы значительно больше, чем ядра клеток миометрия. И чем больше ядро, тем больше в нем содержится ДНК [80, 92]. Сочетание этих двух показателей — увеличение объема и площади ядра миоцита, и значительного, иногда десяти кратного увеличения содержания в нем ДНК позволяет говорить о высокой митотической активности ядер, а отсутствие выраженных подъемов кратных наборов ДНК на гистограммах, свидетельствует, вероятно, о нарушении митотического цикла и сосуществовании признаков полиплоидизации и анеуплоидии. Сопоставление всех этих данных позволяет прийти к заключению, что гиперплазия миоцитов миомы является лишь одним из факторов, влияющих на скорость увеличения массы опухоли. Основной причиной, ведущей к увеличению объема комплекса «матка-опухоль» при миоме матки является процесс выраженной клеточной гипертрофии миоцитов как миомы, так и миометрия.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГОРМОНОЗАВИСИМОСТИ ТКАНЕЙ МАТКИ И МИОМАТОЗНОГО УЗЛА

О патофизиологическом и патоморфологическом содержании термина «гормонзависимость»

Простой анализ специальной литературы показал, что исследователи, которые используют термин «гормонзависимая ткань, орган и т.д.» отнюдь не всегда вкладывают в него одинаковое содержание. Известно, что в организме существуют несколько видов регуляции, которые могут считаться гормональной — аутокринная, паракринная и эндокринная. Хорошо также известно, что нарушения каждого из видов гормональной регуляции сопровождается достаточно выраженными патофизиологическими и патоморфологическими реакциями, оказывающими влияние на жизнедеятельность клетки и клеточных ансамблей, органов и систем и, в конечном счете, проявляющихся на организменном уровне.

Не вызывает сомнений, что проблемы патогенеза гормонзависимых опухолей и гиперпластических процессов, развивающиеся в тканях органов женской половой сферы, продолжают оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. И также хорошо известно, что до сих пор идет дискуссия о том — является ли миома матки истинно гормонзависимым заболеванием [10, 11]. Иными словами: является ли миома неспецифической доброкачественной гиперплазией миометрия, в патогенезе которой гормональные нарушения являются отнюдь не обязательными и ведущими, или она является истинной гормонзависимой опухолью развивающейся в тканях органа, морфофункциональное состояние которого определяется гормональной регуляцией?

Прежде чем начать нашу попытку найти ответы на поставленные вопросы мы считаем необходимым сделать ряд принципиальных терминологических уточнений «Гормонзависимость ткани» в нашем понимании есть

коренное свойство высокоспециализированной структуры, которое - проявляется, прежде всего, в том, что все особенности морфофункционального состояния подобной ткани определяются и контролируются воздействием специфических гормонов-регуляторов. Специфичность воздействия гормонов-регуляторов на зависимую ткань, равно как и специфичность ее ответа на это воздействие проявляются в эволюционно-выработанных, генетически закрепленных, как правило, обобщенно-универсальных реакциях адаптивного типа, в том числе проявляющихся и в развитии становых морфогенетических процессов — гиперплазии, гипертрофии, гипотрофии, атрофии, апоптозе гормонзависимых клеточных структур. Физиологическая гормонзависимость на тканевом уровне проявляется суммой адаптивных реакций, приводящих морфофункциональное состояние тканей в оптимальное для физиологического функционирования. Ярким примером такой абсолютной гормонзависимости является тканевая система эндометрия с ее ежемесячной морфофункциональной эволюцией.

Патология гормонзависимости на морфологическом уровне, прежде всего, проявляется в том, что развивающиеся под влиянием неадекватной гормональной стимуляции в зависимых тканях процессы приводят к появлению в эволюционируемых тканях новых биологических свойств. Наши многолетние исследования показали, что приобретение гормонзависимыми тканями органов половой сферы человека новых биологических свойств прямо связано с длительными нарушениями локального гормонального гомеостаза, в первую очередь, с аномалиями концентрационно-временных параметров специфической гормональной регуляции [41, 42, 43, 44, 45, 48, 50, 55, 56, 61, 62, 63, 64, 78].

В общем виде представления о патологии гормонзависимости и патогенезе гормонзависимых опухолей и гиперпластических процессов сложились у нас уже в конце 60-х годов. Основой для этих представлений явились наши совместные с профессором В.М. Бреслером [8, 41, 42] исследования морфогенеза опухолей в дисгенетичных гонадах у больных с вариантами нарушений полового развития, в частности, врожденными аномалиями половой дифференцировки. Надо сказать, что в этих случаях самой природой поставлен уникальный эксперимент, значение которого для изучения патогенеза гормонзависимых опухолей преувеличить просто невозможно. В связи с врожденным повреждением половых желез у подобных больных в период половой зрелости активизируется функция гипофиза — возникает не сдерживаемая гормонами гонад их гипергонадотропная стимуляция. То есть, имеющая врожденные повреждения разной степени тяжести половая железа (дисгенетичная гонада) находится под влиянием гипергонадотропной стимуляции многие месяцы, а иногда и годы. Многолетние морфологические исследования, проведенные нами у многих сотен больных, подвергшихся лечебной или профилактической гонадэктомии, позволили нам выявить ряд обобщенных адаптивных реакций гормонзависимых тканей дисгенетичных гонад, которые развивались вследствие длительной гипергонадотропной стимуляции. Очень важно, что многие из

выявленных нами типов реакций иногда одновременно обнаруживали в тканях одной и той же половой железы.

Первый тип реакции формально гормонзависимых структур гонады проявлялся отсутствием каких-либо явных морфофункциональных проявлений в них при наличии высоких уровней гипергонадотропной стимуляции. Этот тип «нейтральной» реакции мы наблюдали при очень тяжелых степенях врожденного повреждения гонады, при которых гормонзависимые клетки даже по формальным морфологическим критериям не могли быть квалифицированы как полноценные («текаподобные», «сертолиевоподобные» клетки, клетки похожие на «Лейдиговские» и т.д.) Второй тип клеточных реакций также чаще всего выявлялся у больных с тяжелыми врожденными повреждениями половых желез и при высоких уровнях их гонадотропной стимуляции. Он заключался в том, что после начала гиперстимуляции некоторые явно гормонзависимые тканевые структуры погибали и замещались гиалиновыми отложениями и даже подвергались кальцинозу. Видимо сохранив гормонзависимость, погибающие клетки утратили способность к адаптивным реакциям, направленным на нейтрализацию последствий гипергонадотропной стимуляции, генетически заложенных в полноценной клетке. Например, третий тип реакции, который мы наблюдали при минимальных повреждениях гонад, заключался в процессе гипертрофии гормонзависимых клеток, о чем можно было в первую очередь судить по увеличению объема их ядер и по продукции ими стероидных гормонов, противодействующих активности гипофиза. Четвертый тип адаптивной тканевой реакции проявлялся в появлении очагов гиперплазии гормонзависимых клеток, который наблюдался чаще всего при средних степенях повреждения гонад и умеренных уровнях гонадотропной стимуляции. Два последних типа явно активных адаптивных реакций сопровождалась увеличением функциональной массы гормонзависимых тканей. Сегодня есть все основания считать, что в природе существует универсальный закон соответствия функциональной массы гормонзависимых тканей уровню и временному промежутку их специфической стимуляции. Под функциональной массой гормонзависимых и одновременно гормонкомпетентных тканей половых желез следует понимать метрико-функциональное производное, при котором система гонада-гипофиз находится в условиях физиологического равновесного взаимодействия. В условиях патологии возрастание функциональной массы как за счет гиперплазии, так и за счет гипертрофии ее зависимых клеточных элементов — есть адаптивная реакция, направленная на противодействие гиперстимуляции. Нам также удалось проследить основы морфогенеза гормон зависимых опухолей в дисгенетичных гонадах. Схема этого процесса такова: в гормонзависимой ткани появляется очаг гиперплазии, в котором активно пролиферирующие клетки как бы раздвигают своих покоящихся соседок, не вступая с ними в прямой контакт. По мере увеличения биомассы пролиферата он, в результате механического воздействия окружающих тканей, приобретает шаровидную форму — образуется стадия

нодозного пролиферата. Затем при достижении определенной биомассы пролиферирующих клеток по периферии пролиферата начинает формироваться собственная сосудисто-соединительнотканная капсула, окончательно отделяющая его от окружающих тканей — образуется узел доброкачественной опухоли. Опухоли чаще всего являются солидными образованиями (андробластомы, лейдигомы, текомы, текафибромы, гонадбластомы различных типов). Редко выявлялись кистозные опухоли — цилиоэпителиальные, псевдомуцинозные, серозные цистаденомы. В части доброкачественных опухолей наблюдались процессы малигнизации. Процент малигнизации относительно велик (на 758 случаев у 91 больной) — он на три-четыре порядка выше (1) чем в популяции. Важно следующее, что на скорость и качество гиперпластических процессов в дисгенетичных гонадах не столько влияло абсолютное содержание гонадотропинов в крови, сколько на эти процессы влияла степень повреждения гормонзависимых тканей. Наибольшая частота возникновения доброкачественных опухолей дисгенетичных гонад и их последующей малигнизации наблюдалась у больных со средними степенями повреждения гонады и средними уровнями гонадотропной стимуляции.

Вторым важнейшим аспектом изучения морфофункционального состояния гениталий явилась оценка воздействия экзогенных эстрогенов на матку у больных, у которых независимо от особенностей генотипа имелись сформированные миоллеровы производные. В частности, матка, размеры тела которой, как правило, были около 1,0×0,3–0,5 см и масса редко превышала 1,0 г. В связи с отсутствием в организме больных половых стероидов или их очень низким содержанием матка находилась в крайней степени атрофии. Миометрий представлялся разрозненными гладкомышечными клетками, расположенными вокруг сосудисто-соединительнотканного каркаса. Также в крайней степени атрофии находился эндометрий. При приеме экзогенных эстрогенов и прогестинов, в приемлемых для пациентов оптимальных дозах, отмечалось увеличение массы матки за счет развития всех ее структурных компонентов — эндометрия, мышечной и соединительной ткани и сосудов. Наблюдения за многими сотнями больных длительное время (от 10 до 20 и более лет) позволило нам уточнить следующее. Во-первых, масса матки имела положительную корреляцию с общей дозой полученных препаратов, а во-вторых — и в миометрии и особенно эндометрии текущие гиперпластические процессы имели ряд принципиальных особенностей. При приемлемых для пациентов, то есть не превышавших допустимые максимальные дозы использованных препаратов, гиперплазия миометрия осуществлялась исключительно за счет новообразования гладкомышечных клеток из прогениторных элементов сосудисто-соединительнотканного каркаса, с образованием хаотично расположенных коротких гладкомышечных пучков, не образующих нормальной тяговой структуры. А в эндометрии у больных с карниотипом 46XY нам удалось наблюдать нормально протекающий процесс секреторных преобразований, только в редких случаях. Зато патологическая гиперплазия эн-

дометрия у больных получавших длительную комбинированную терапию встречалась нередко. Наблюдали несколько случаев развития аденокарциномы эндометрия.

Приведенные выше материалы исследований позволили нам сделать ряд принципиальных допущений. Важнейшие из них следующие:

1. Патологическая гормонзависимая тканевая гиперплазия и возникающие на ее фоне гормонзависимые опухоли есть результат взаимообусловленного и взаимозависимого взаимодействия двух основных патологически факторов — врожденного или приобретенного повреждения гормонзависимых тканевых структур и их длительной специфической гормональной стимуляции.

2. Функциональная масса гормонзависимой ткани является активным компонентом системы «орган—мишень—орган регуляции его функционального состояния».

Для более глубокого понимания процессов гормонзависимых гиперплазий, развивающихся в миометрии, необходимо освещение всех аспектов морфофункциональных изменений в этой тканевой структуре, которые развиваются под влиянием половых стероидов.

Гормонзависимость морфофункциональных изменений миометрия при беременности

Сегодня нам известно, что в процессе эволюции репродуктивной системы женщины сформировался гормонобусловленный механизм гипертрофии гладкомышечных клеток миометрия во время беременности. Этот механизм функционирует таким образом, что позволяет протекать процессу гипертрофии гладкомышечной клетки в условиях ее нарастающего растяжения при подавлении спонтанной сократительной активности. Общепринято, что гормоном роста для миометрия является эстрадиол. Известно также, что гладкомышечная клетка миометрия является гормонзависимой и содержит много специфических рецепторов, связывающих гормоны, в том числе эстрадиол. Рецептор эстрадиола расположен внутриклеточно. Белковая природа рецептора эстрадиола в тканях матки была доказана потерей их активности после обработки протеолитическими ферментами. Биохимические и физиологические события, обусловленные связыванием эстрадиола в цитоплазме клетки и переносом гормон-рецепторного комплекса в ядро, развертываются в определенной последовательности, которая завершается эффектом роста тканей. На ранней стадии (в первые 6 часов действия эстрадиола) изменяется проницаемость клеточных мембран, происходит обводнение тканей, стимулируется РНК-полимераза. Более поздняя стадия действия эстрадиола включает в себя синтез РНК, гипертрофию клеток и весь процесс в целом может завершаться пролиферацией. После прекращения поступления в клетки гормона, процесс транслокации гормон-рецепторных комплексов в ядро сменяется стадией восстановления исходного уровня и внутриклеточного

распределения рецепторов. Это восстановление происходит как за счет возврата части ядерных рецепторов их ядра в цитоплазму, так и за счет синтеза новых рецепторов. При изучении отношений между связыванием эстрадиола рецептором и индукцией гормонального ответа в ткани производились многократные попытки выявить связь между индукцией различных гормональных ответов и вовлечением в связь с гормоном различных популяций рецепторов. На пример, при изучении различного поведения ядерных рецепторных компонентов при обработке их высокими концентрациями КС1 и ДНК-азами был выявлен особый класс рецепторов, нерастворимых в КС1, причем число этих рецепторов соответствовало числу эстрадиол-связывающих участков, необходимых для максимального роста клеток. В ядре клетки гормон-рецепторный комплекс взаимодействует с хроматином, в результате чего стимулируется синтез МРНК, кодируются специфические белки. Кроме того, при введении эстрадиола обнаружено увеличение орнитин декарбоксилазы-фермента, катализирующего образование путридина, который может ускорять рост клеток животных и стимулировать синтез РНК. Предполагают, что эстрадиол стимулирует также фермент-аденилциклазу, который катализирует образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из АТФ. Уже через 15 минут после введения эстрадиола матка кастрированного животного отвечает синтезом большого количества 3', 5'-АМФ. Регуляция синтеза 3', 5'-АМФ в тканях матки под воздействием эстрадиола происходит при изменении проницаемости клеточных мембран, сопровождается активацией аденилциклазы и угнетением другого фермента-фосфодиэстеразы, способствующего превращению активного 3', 5'-АМФ в менее активную форму 5'-АМФ. цАМФ является вторым сигналом, осуществляющим эффект гормона внутри клетки. Медиаторная функция цАМФ в реализации действия гормонов очень существенна. Циклический нуклеотид — гуанозин 3', 5'-монофосфат (цГМФ) обычно действует в клетке как антагонист цАМФ и их концентрации изменяются в цитоплазме в противоположных направлениях. Например, митотические сигналы вызывают снижение внутриклеточной концентрации цАМФ и повышают концентрацию цГМФ. Ферментом, инактивирующим цАМФ является фосфодиэстераза. Видимо влияние на аденилциклазу замедляет, а на фосфодиэстеразу усиливает тенденцию пролиферации. В угнетении сокращения гладкомышечного волокна миометрия активно участвуют 3', 5'-АМФ. То есть повышение внутри клетки концентрации 3', 5'-АМФ способствует релаксации клетки. Релаксация гладкомышечного волокна сопровождается усилением активности аденилциклазы или угнетением активности фосфодиэстеразы, благодаря чему блокируется переход активного 3', 5'-АМФ в менее активный 5'-АМФ. Следовательно, эстрадиол, активируя аденилциклазу и способствуя усилению синтеза 3', 5'-АМФ релаксирует гладкомышечную клетку миометрия. В последнее время были получены исключительно интересные данные о сопряжении рецептора эстрадиола и фосфодиэстеразы в ткани матки [16, 17, 97]. Ни в каких дру-

гих тканях, кроме тканей матки, этого сопряжения выявить не удалось, что еще раз подчеркивает функциональную уникальность гладкомышечной клетки матки. М.Н. Грановская и др. [16, 17] установили, что воздействие эстрадиола на специфический рецептор сопровождается снижением активности фосфодиэстеразы. Ингибция активности фосфодиэстеразы эстрадиолом ведет к блокированию перехода 3', 5'-АМФ в 5'-АМФ и способствует повышению внутриклеточной концентрации 3', 5'-АМФ. Физиологический смысл особенностей влияния эстрадиола на ферменты метаболизма циклических нуклеотидов в гладкомышечных клетках миометрия, направленных на увеличение внутриклеточной концентрации последних, состоит, видимо, в «подготовке» необходимого количества циклических нуклеотидов для их дальнейшего участия в процессах фосфорилирования протениназ. В таком случае циклические нуклеотиды, не являясь непосредственными «вторичными» посредниками в абсолютном смысле этого слова, тем не менее являются не только необходимыми, но и обязательными участниками процесса осуществления действия гормона на клетку-мишень. Помимо этого не следует забывать, что имеются данные как о негативной, так и о позитивной модуляции циклическими нуклеотидами отдельных этапов клеточного роста и процесса дифференцировки клеток. Нельзя, наконец, исключить и то, что увеличение содержания циклических нуклеотидов в клетке миометрия хотя бы на первых этапах действия гормона необходимо для изменения проницаемости клеточных мембран. Известно, что цАМФ способен воспроизводить один из ранних физиологических эффектов эстрадиола-обводнение тканей матки. Показано также, что цАМФ принимает участие в многоступенчатой системе посредников, с помощью которой действие эстрадиола может многократно усиливаться и распространяться в тканях - мишенях. Однако, данные полученные в эксперименте свидетельствуют о том, что эстрадиол в концентрациях 10^{-5} – $2 \cdot 10^{-5}$ М не влияет на аденилциклазу, но влияет на фосфодиэстеразу [16, 17, 97]. То есть основной эффект воздействия этих концентраций эстрадиола связан с накоплением цАМФ через подавление активности фосфодиэстеразы. Между тем, во вне беременности концентрации эстрадиола в периферической крови колеблется в пределах 10^{-12} – 10^{-9} М, а во время — до 10^{-7} М. В этой связи интересным становится следующий факт. При изучении спонтанной сократительной активности изолированных полосок миометрия, полученных от женщин как имевших, так и не имевших беременность, мы установили, что концентрация эстрадиола меньшая 10^{-9} М стимулирует спонтанную сократительную активность, а большая — подавляет ее [52, 90]. Поскольку активность или инертность гладкомышечной клетки миометрия связана с уровнем цАМФ, активностью фосфодиэстеразы и, следовательно, с уровнем эстрадиола, можно полагать, что при малых концентрациях эстрадиол стимулирует активность аденилциклазы, а при высоких (например, при беременности) подавляет активность фосфодиэстеразы, с чем и связан неодинаковый, противоречивый эффект эстрадиола. В настоящее время уже не вызывает

сомнений тот факт, что инертность гладкомышечной клетки миометрия, то есть длительное под держание состояния ее релаксации, связана с повышением концентрации цАМФ. Не вызывает также сомнений, что сопряженный с процессом релаксации гладкомышечной клетки процесс ее гипертрофии также связан с накоплением в ее цитоплазме цАМФ. Точно такой же эффект — повышение концентрации цАМФ в цитоплазме гладкомышечного волокна миометрия создает эффект стимуляции бета-адренергических рецепторов. Воздействие на бета-адренергический рецептор гладкомышечной клетки миометрия стимулирует аденилциклазу, которая в присутствии ионов магния катализирует 3', 5'-АМФ из АТФ. Стимуляция бета-адренергического рецептора сопровождается усилением метаболических процессов, связанных с построением и накоплением пластических материалов и релаксацией клетки. Стимуляция альфа-адренергического рецептора ведет к активизации АТФ-азы, которая в присутствии ионов магния переводит АТФ в АДФ, что сопровождается повышением расхода энергетических компонентов клетки и ведет к ее сокращению. В свою очередь особенности нейротрансмиссии в гладкомышечных клетках миометрия связаны с воздействием на клетку гормонов. Эстрогены и прогестерон влияют не только на содержание и метаболизм норадреналина в окончаниях нейронов, но и на активность ферментов, участвующих в синтезе норадреналина и на его выделение из аксона нейрона. При беременности действуют дополнительные факторы, способствующие релаксации и гипертрофии миометрия тела матки и вызывающие дегенерацию терминалей нейронов в миометрии. Эта дегенерация повышает чувствительность матки к адреналину и приводит к морфологическим изменениям в мембране клеток миометрия. Надо отметить, что еще не все эффекты воздействия эстрадиола на миометрий в его различных функциональных состояниях изучены хорошо. Показано, что одновременное воздействие на ткань матки эстрадиола и нор адреналина повышает константу связывания эстрадиола цитозолем гладкомышечных клеток матки. Причем этот эффект — усиление связывания эстрадиола тканями матки при одновременном воздействии норадреналина наблюдается не только в изолированных клетках, но и в организме. Известно, что во время беременности маточный норадреналин прогрессивно уменьшается параллельно процессу дегенерации адренергических терминалей. Однако эффект «денервации» миометрия также ведет к повышению чувствительности денервированных тканей к воздействию эстрадиола. Н.Л. Гармашева [15] в изящном эксперименте с денервацией (десимпатизацией) рога матки показала, что масса денервированного рога под воздействием эстрогенов за одинаковые промежутки времени увеличивалась почти в 1,5 раза больше, чем рога, сохранившего иннервацию. Надо отметить, что во время беременности существенно меняется и сама структура связывающих гормоны рецепторов миометрия. Распределение эстрогеносвязывающих рецепторов между цитоплазмой и ядром у беременных и не беременных женщин различно. У беременных женщин эстроген-связывающие

рецепторы были обнаружены только в ядрах, тогда как у небеременных большая часть рецепторов расположена в цитоплазме. Общее количество рецепторов у беременных снижено в 5 раз. Общая концентрация ядерных рецепторов и связанных с эстрогенным гормоном в период беременности приблизительно равно количеству рецепторов в пролиферативной фазе менструального цикла у не беременных женщин. К моменту наступления родов концентрация рецепторов снижается, но очень незначительно. Безусловно и связывающая способность тканей матки и синтез связывающих гормоны рецепторов зависит также и от концентрации самих гормонов в крови, омывающей орган. Физиологические изменения матки во время беременности начинаются на ее ранних стадиях (2–4 недели) при концентрации в периферической крови эстрадиола около 0,5–2 нг/мл, прогестерона 8–20 нг/мл. К середине беременности концентрация эстрадиола достигает 7–12 нг/мл, прогестерона — до 60–80 нг/мл, в конце ее 25–30 и 120–160 нг/мл соответственно [52, 75].

Известно, что процесс физиологической гиперплазии прогениторных клеток сосудистой системы миометрия начинается еще до наступления имплантации бластоцисты при концентрации эстрадиола около 0,2–0,3 нг/мл и прогестерона 10–16 нг/мл. Гипертрофия растягиваемого миометрия протекает при возрастании содержания эстрадиола в крови от 1–2 до 25–30 нг/мл, а прогестерона от 20–30 до 120–160 нг/мл. Концентрация половых стероидов в миометрии как во время разных фаз менструального цикла [52, 75], так и на разных этапах течения беременности в определенной степени связана с их концентрацией в периферической крови. В секреторную фазу цикла прогестерона в миометрии человека содержится в среднем $10,39 \pm 6,06$ нг/г ткани, а в сыворотке периферической крови $4,12 \pm 2,44$ нг/мл (коэфф. корр. +0,576), эстрадиола в ткани содержится в этот период цикла $1,80 \pm 0,069$ нг/г, а в сыворотке крови только $0,38 \pm 0,54$ нг/г (коэфф. корр. $\pm 0,297$) эстриола в ткани содержится $23,2 \pm 10,7$ нг/г, а в сыворотке — $49,8 \pm 25,8$ нг/мл (коэфф. корр. +0,622); в пролиферативной фазе цикла прогестерона в ткани миометрия содержится $0,79 \pm 0,55$ нг/г, а в сыворотке крови — $0,80 \pm 0,37$ нг/мл (коэфф. корр. +0,834), эстрадиола в ткани $505,0 \pm 266,8$ пг/г, сыворотке — $40,9 \pm 13,5$ пг/мл (коэфф. корр. +0,847 эстриола в ткани — $27,0 \pm 14,2$ нг/г, в сыворотке крови — $12,0 \pm 2,9$ нг/мл (коэфф. корр. +0,6485). Как утверждают, в пролиферативной фазе цикла миометрий содержит в 10 раз больше эстрадиола, чем сыворотка крови, что может свидетельствовать об интенсивности его связывания. В секреторной фазе цикла содержание прогестерона в ткани выше, чем в сыворотке, также достоверно выше концентрация эстрадиола в миометрии и в эту фазу цикла. Показано, что во время беременности концентрация эстрогена, эстрадиола и прогестерона в миометрии прогрессивно увеличивается. Так в 15–16 недель беременности 1 г ткани миометрия содержал эстрогена 40 ± 20 , эстрадиола 40 ± 10 и прогестерона 720 ± 350 нг/г; в 37–42 недели беременности концентрация этих гормонов в ткани миометрия повысилась соответственно до 240 ± 190 ,

130 ± 70 и 1030 ± 360 нг/г. Содержание этих половых стероидов в ткани миометрия выше, чем в плазме крови на протяжении всей беременности. Начиная со второго триместра беременности и до ее окончания содержание эстрогена и эстрадиола в ткани миометрия пропорционально увеличивается больше, чем прогестерона, если учесть, что во время беременности число связывающих эстрадиол рецепторов не увеличивается [52, 75], то можно полагать, что увеличение концентрации гормона в ткани во время беременности в зависимости от увеличения его концентрации в сыворотке крови может быть связано с более полным использованием пула рецепторов. Течение физиологического процесса гипертрофии миометрия во время беременности, следовательно, протекает в условиях нарастающего связывания специфическими рецепторами гормонов с увеличением их концентрации в цито плазме и органоидах клетки. Например, концентрация прогестерона в субцеллюлярных фракциях человеческого миометрия в конце беременности достигает следующих величин: ядра — 601 ± 207 , митохондрии — 1344 ± 568 , микросомы — 1824 ± 547 , цитозоль — 1596 ± 501 нг/мг белка. Концентрация эстрадиола в цитозоле составила 68 ± 107 нг/мг белка, а эстрогена 208 ± 130 нг/мг белка. То есть соотношение прогестерон/эстрадиол остается высоким и в цитозоле максимально гипертрофированной клетки миометрия.

В эндокринологии существует понятие «эффект плато» [20]. Известно, что эффект действия гормона на ткань-мишень не связан с его концентрацией в крови линейной зависимостью. Эффект действия гормона на зависимую ткань изменяется пропорционально логарифму его концентрации. При чрезмерном повышении концентрации гормона наступает «эффект плато», то есть наблюдается максимально выраженная специфическая реакция эффекторной системы, когда дальнейшее увеличение концентрации гормона уже не вызывает увеличение эффекта его воздействия на зависимую ткань. Необходимо подчеркнуть, что при обсуждении содержания термина «эффект плато» речь идет о конкретных специализированных физиологических реакциях. Этот термин не отражает сути взаимодействия ткань-гормон в патологических условиях. До настоящего времени распространено представление, что течение процесса гиперплазии и гипертрофии миометрия инициируется и поддерживается эстрогенами. Во время беременности эти процессы начинаются и заканчиваются при воздействии обоих гормонов — «конкурентов» — эстрадиола и прогестерона. Наш опыт изучения влияния «сильных» экзогенных эстрогенов (этинил-эстрадиол) на крайне недоразвитую матку больших дисгенезней гонад показал, что длительное воздействие этинилэстрадиола приводило к увеличению массы матки с $0,5-1,0$ г до $25-36$ г в среднем после получения 2000 мг препарата. Увеличение массы матки происходило за счет новообразования гладкомышечных клеток и формирования их в мышечные пучки без явных признаков их гипертрофии. Комбинация этинилэстрадиола (21 день в месяц по $0,01$ мг в сутки) с прогестинами (7 дней прегнин по $40-60$ мг в сутки) не меняло морфогенетической основы

увеличения матки у этих больных, то есть в увеличивающейся матке наблюдалась гиперплазия гладкомышечных клеток с созреванием, но без признаков их гипертрофии. В данной конкретной клинической ситуации эстроген (этинил-эстрадиол) является истинным гормоном роста дисгенетичной матки, обуславливая возникновение гиперплазии гладкомышечных клеток за счет дифференцировки стволовых клеток сосудисто-соединительнотканного каркаса матки [48]. Митотическая активность дифференцирующихся гладкомышечных клеток была довольно низка. Даже в комбинации с прогестинами, доза которых оказалась достаточной, чтобы блокировать пролиферацию эндометрия, этинилэстрадиол в этих дозах не обеспечивал процесса гипертрофии новообразованных гладкомышечных клеток матки. Увеличение массы миометрия в патологических условиях может, следовательно, происходить как за счет гиперплазии гладкомышечных клеток, которая инициируется эстрогенами, так и за счет гипертрофии этих клеток. Однако процесс гипертрофии гладкомышечных клеток, аналогичный процессу их гипертрофии во время беременности, может возникать только при сочетании воздействии сравнительно высоких концентраций эстрадиола и прогестерона. Эволюция репродуктивной системы женщины одновременно с выработкой оптимального для беременности механизма гиперплазии и гипертрофии миометрия одновременно создала гормональнозависимый контрмеханизм — механизм, осуществляющий инверсию и ликвидацию «последствий» процессов гиперплазии и гипертрофии миометрия. Благодаря действию этого механизма поддерживается постоянство массы матки. Если ориентироваться на ставшие уже хрестоматийными данные о гормонологии нормального овуляторного цикла, то можно предположить следующее. Процесс дискретной гиперплазии камбиальных элементов сосудов миометрия инициируется эстрадиолом при его концентрациях не ниже 150–200 пг/мл и не останавливается при увеличении концентраций прогестерона до 8–10 нг/мл, если речь идет о менструальном цикле. Процесс инверсируется, если концентрация эстрадиола снижается ниже 100 пг/мл (или не инициируется вовсе, если концентрация гормона ниже указанных). Возможно, что процесс гиперплазии камбиальных элементов миометрия блокируется концентрациями прогестерона большими, чем 8–10 нг/мл. Поскольку известно, что новообразование гладкомышечных клеток в матке беременной прекращается на самых ранних стадиях беременности (напомним, однако, что это прекращение сопряжено с началом растяжения миометрия), то можно полагать, что «эффект плато» для эстроген — индуцируемой гиперплазии гладкомышечных клеток сосудистой популяции миометрия достигается за счет синергического воздействия на его ткань концентрацией эстрадиола по рядка 0,1–0,2 нг/мл и прогестерона порядка до 4–10 нг/мл. Не исключено, что наличие вышеуказанных концентраций половых стероидов является теми условиями гормонального гомеостаза матки, при которых и в патологических условиях завершается процесс дифференцировки новообразованных гладкомышечных клеток с формированием из них

пучков. Мы еще раз подчеркиваем, что считаем процесс дифференцировки гладкомышечной клетки завершенным только в том случае, если из них сформирован пучок — основная морфофункциональная единица миометрии. Надо отметить, что при указанных концентрациях гормонов в матке беременной женщины до начала процесса ее растяжения одновременно с процессами гиперплазии выявляются и процессы гипертрофии миометрии.

Каков же тогда физиологический смысл дальнейшего повышения концентрации эстрадиола и прогестерона по мере увеличения срока беременности? Проявляется ли таким образом закон соотношения эффективности ответа и логарифма концентрации гормона или в данной физиологической ситуации господствуют другие, еще не известные нам закономерности? Ранее мы уже касались связей между изменением чувствительности миометрии к воздействию половых стероидов и процессом его растяжения. Хорошо известно, что растяжение миометрии повышает его чувствительность к воздействию различных стимулирующих агентов и мобилизует механизм спонтанной механической активности [73, 91]. Если ориентироваться на данные о том, что накопление белков (по азоту) в миометрии происходит равномерно (2,4 г азота на каждые 100 г ткани матки в любом триместре беременности) то можно предположить, что процесс гипертрофии гладкомышечных клеток миометрии на самом деле идет равномерно и повышение концентраций эстрадиола и прогестерона не оказывает влияния на его темп (по закону «эффекта плато»). Дело, однако, скорее в том, что темп гипертрофии миометрии при беременности и темп его растяжения не сопряжены линейной зависимостью. Именно, видимо, в связи с активацией гладкомышечного волокна при его растяжении, для достижения функционального эффекта релаксации гладкомышечной клетки, как условия ее перманентной гипертрофии, не обходимы более высокие концентрации и эстрадиола и прогестерона, которые в данной биологической ситуации выступают как синергисты. Это предположение, видимо, имеет под собой определенную почву, поскольку при постоянном темпе прироста общего азота в гладкомышечной клетке идет прогрессирующее накопление цАМФ. Как только будет достигнута «критическая» степень растяжения миометрии, гладкомышечная клетка может перейти в качественно новое функциональное состояние, проявляющееся и в потере чувствительности к столь высоким концентрациям половых стероидов. Однако, что помогает релаксированной большими концентрациями гормонов гипертрофированной гладкомышечной клетке достигнуть этого «критического» состояния, после, которого при том же содержании основных половых стероидов в периферической крови стимулируется спонтанная сократительная активность миоцита? Недавно получены уникальные данные, позволяющие считать процесс развития спонтанной сократительной активности гормонзависимым [107]. Речь идет об изменениях концентраций эстрадиола и прогестерона в локальном кровотоке матки с началом родовой деятельности. О переходе гладкомышечной клетки в новое качественное состояние таким образом прежде

всего свидетельствует развязывание спонтанной сократительной активности. Однако было бы неверно считать, что этим и ограничивается физиологическое влияние растяжения на гладкомышечную клетку миометрия. В экспериментальной физиологии давно известно, что беременный рог матки животного увеличивает свою массу во много раз больше небеременного, хотя казалось бы условия гормонемии у них одинаковые. Например, показано, что РНК на 1 мг белка или ДНК в роге, содержащем концентры к концу беременности накапливается в 8–11 раз больше, чем в роге матки, который не содержит концентров. Нам неоднократно приходилось удалять оба рога матки у женщин, беременность у которых была осложнена злокачественными новообразованиями яичников или шейки матки при наличии у беременных той или иной анатомической формы удвоения матки. Действительно, масса тела рога матки, содержащего беременность, была в 5–7 раз больше не содержавшего плодного яйца. В двух случаях мы смогли провести сравнительное гистологическое исследование миометрия в обоих рогах матки при сроке беременности в 24 и 27 недель. Был выявлен очень интересный на наш взгляд, феномен — в небеременном роге отсутствовали какие-либо признаки процесса гиперплазии, а процесс гипертрофии гладкомышечных клеток миометрия видимо не происходил, так как размеры массы миометрия нейтрального рога матки были много меньше, чем беременного. Масса матки при нормально прогрессирующей беременности в 10–12 недель около 140–180 г, то есть такая же, как и масса небеременного рога матки при ее удвоении в конце беременности. Следовательно, «эффект плато» для процесса гипертрофии миометрия в небеременном роге матки наступил при концентрации эстрадиола 2–4 нг/мл, а прогестерона 30–40 нг/мл. Видимо, для миометрия, не растягиваемого концентром, процесс гипертрофии инициируется концентрациями эстрадиола свыше 200 нг/мл и прогестерона свыше 10–12 нг/мл. Можно полагать, что процесс гиперплазии гладкомышечных элементов сосудистой популяции блокируется концентрациями прогестерона, превышающими 12–14 нг/мл. То есть степень гипертрофии гладкомышечных клеток в небеременном роге была много меньшей, чем в беременном. Не исключено, что и само растяжение миометрия оказывает ингибирующее действие на процесс гиперплазии гладкомышечных клеток миометрия при беременности. Подтверждением этому предположению могут служить наши наблюдения о течении гипертрофии миометрия при пролиферирующем пузырьном заносе. Содержание половых стероидов в периферической крови женщин, имеющих пузырьный занос, вполне сопоставимо с их концентрациями во время беременности [51, 52, 75]. Известно, что объем содержимого полости матки при пролиферирующих пузырьных заносах часто увеличивается быстрее, чем увеличивается объем нормально развивающегося плодного яйца такого же календарного срока. В случаях, когда трофобласт и лютеиновые кисты яичников при пузырьном заносе продуцируют достаточное количество эстрадиола и прогестерона, необходимого для оказания протекторного эффекта, гипертрофия

миометрия соответствует не календарному возрасту пузырного заноса, а его объему. В качестве иллюстрации можно привести следующие клинические наблюдения. В первом случае при пузырном заносе, календарный возраст которого равнялся 3 месяцам, матки была удалена в связи с подозрением на деструкцию ее стенки заносом, а во втором, при календарном возрасте заноса в 4 месяца. В первом случае объем матки соответствовал 18 неделям беременности, во втором — 38–40 неделям беременности. Масса матки в первом случае равнялась 310 г, во втором — 1340. В данных клинических ситуациях темп гипертрофии миометрия соответствовал темпу его растяжения, а абсолютная масса гипертрофированного миометрия соответствовала объему внутриматочного содержимого, а не календарному возрасту пузырного заноса. При пролиферирующих пузырных заносах содержание прогестерона в периферической крови достигает 240–260 нг/мл, а эстрадиола 30–40 нг/мл. Вероятно по этому темп гипертрофии миометрия в отдельных случаях соответствует темпу его растяжения. Следовательно, биологически целесообразный, генетически детерминированный процесс физиологической гипертрофии миометрия, который наблюдается во время беременности, может протекать и в условиях адекватного гормонального контроля и степени растяжения независимо от источника продукции гормонов и субстрата, растягивающего миометрий, то есть в условиях патологии и при отсутствии полно ценно развитого концепта. Таким образом, приведенные выше данные позволяют подтвердить предположение о том, что в физиологических условиях рост тела матки происходит в основном за счет гипертрофии гладкомышечных клеток, осуществляемом под совместным эстроген-прогестероновым контролем. Однако, следует обратить внимание на следующие положения:

1. Процесс гиперплазии гладкомышечных клеток в сосудах миометрия инициируется эстрогенами, вероятно, эстрадиолом при достижении его концентрации в периферической крови порядка 100–200 нг/мл и не блокируется прогестероном, концентрация которого не превышает 8–10 нг/мл.

2. Процесс гипертрофии гладкомышечных клеток миометрия протекает в условиях отсутствия растяжения миометрия при концентрации эстрадиола в пределах 0,2–2,0 нг/мл и прогестерона порядка 10–40 нг/мл.

3. Процесс гиперплазии гладкомышечных клеток в сосудах миометрия блокируется концентрациями прогестерона, превышающими 10–12 нг/мл, а процесс гипертрофии не растягивающегося миометрия концентрациями свыше 30–40 нг/мл.

Гормонзависимость изменений массы миометрия и миомы

Каков же патогенетический механизм увеличения массы матки при росте миомы? Выше мы рассмотрели генез гипертрофии матки при беременности и пузырном заносе. Не вызывает сомнений, что этот процесс

контролируется половыми стероидами и растяжением миометрия. Факторы влияния тотального или локального растяжения миометрия растущим узлом миомы на процесс гипертрофии миометрия миоматозной матки также разобраны нами выше. Следовательно, необходимо было провести некоторые сопоставления с возможным влиянием концентрации половых стероидов на этот процесс. Поскольку процесс гипертрофии миометрия, обязательно сопутствующий росту узла миомы, ни в коей мере не связан с изменением гистобластических потенциалов его клеток, а прямо обусловлен повышенным содержанием половых стероидов в кровотоке, то величина массы миометрия может быть использована как объективный критерий, характеризующий интенсивность гипергормонемии. Средняя величина массы миометрия ампутированной на уровне внутреннего зева матки по поводу заболевания придатков у женщины: в возрасте 27–45 лет, по нашим данным, близка к 40 г [29, 41]. Определяя массу миометрия после энуклеации из препарата узлов миомы, можно установить, во сколько раз она больше этой «среднестатистической» величины, т.е. можно получить представление о конечной степени гипертрофии миометрия. По формуле: $TG = M/M_0T$ (где, TG — темп гипертрофии, M — масса миометрия в удаленном препарате) M_0 — «среднестатистическая» масса миометрия, T — время наблюдения за ростом миомы в годах) мы смогли рассчитать условный показатель, который в определенной мере характеризует интенсивность прироста массы миометрия, которая в свою очередь может быть как-то соотнесена с концентрацией половых стероидов в периферическом кровотоке. Из данных таблицы 1 видно, что существует определенная взаимосвязь между величиной объема матки, пораженной миомой, выраженной в неделях беременности, и массой гипертрофированного миометрия. Следовательно, ориентируясь на величину удаленной матки, выраженную в неделях беременности, можно с достаточной высокой степенью вероятности судить о предполагаемой массе миометрия в данном препарате (при числе наблюдений более 120 вероятность равна 0,95). Располагая данными о динамике роста миомы (время наблюдения за ростом опухоли в годах) и предполагаемой массе миометрия можно для каждой ранее оперированной больной вычислить величину TG . У 3583 женщин, оперированных в отделении оперативной гинекологии Института акушерства и гинекологии АМН СССР в период с 1969 по 1980 гг. включительно по поводу миомы матки, мы вычислили показатель TG . У 842 (1-ая группа) женщин он оказался больше 4, у 2013 (2-ая группа) колебался от 1 до 4 и у 728 (3-я группа) женщин был меньше 1. Клинически 1-я группа больных характеризовалась очень быстрым или быстрым ростом миомы, 2-я группа — умеренным, 3-я — крайне незначительным ростом миомы или отсутствием роста в последние 2–3 года наблюдения. Средний возраст больных 1-й группы оказался 37 ± 3 года, 2-й — 46 ± 2 года и 3-й — 49 ± 2 года. Средний размер удаленной матки, выраженной в неделях беременности, составил в 1-й группе $16,7 \pm 1,8$ нед., во 2-й — $13,8 \pm 2,8$ нед. и 3-й — $9,9 \pm 0,6$ нед. Из 211 больных 1-й группы, оперированных во второй

половине менструального цикла, у которых во время операции удалялись или резецировались яичники, желтое тело с кровозлиянием было обнаружено у 203 (96,2%), из 698 женщин 2-й группы, оперированных в этих же условиях, желтое тело в яичнике или его фрагменте обнаружено у 417 (59,7%), в то время как из 372 женщины 3-й группы — только у 27 (7,2%). То есть темп гипертрофии миометрия был выше в группе больных, у которых вероятность наличия овуляторного цикла была много выше, чем у больных с низким темпом гипертрофии миометрия. У 83 женщины, оперированных во вторую половину цикла и имевших величину индекса ТГ < 1, содержание эстрадиола в крови локтевой вены в среднем равнялось $54,80 \pm 11,82$ пг/мл, прогестерона — $0,42 \pm 0,21$ нг/мл. У 94 женщины, имевших индекс ТГ от 1 до 4, также оперированных во вторую фазу цикла, содержание эстрадиола в крови локтевой вены составило $113,21 \pm 27,86$ пг/мл, прогестерона $2,17 \pm 0,94$ нг/мл. У 118 женщин, имевших индекс ТГ > 4, среднее содержание эстрадиола в крови локтевой вены составило $142,84 \pm 29,31$ пг/мл, прогестерона — $4,71 \pm 1,85$ нг/мл. То есть действительно, темп гипертрофии миоматозной матки был прямо связан с содержанием в крови локтевой вены и эстрадиола и прогестерона. Однако, абсолютное содержание в периферической крови основных половых стероидов даже с учетом их индивидуального максимального содержания, не выходило за пределы колебаний, свойственных как ановуляторному, так и овуляторному циклу. Исходя из признания существования гормональнообусловленного механизма контроля постоянства массы миоматозной матки под влиянием концентраций половых стероидов, в том числе циркулирующих в периферической крови, можно полагать, что эти концентрации эстрадиола и прогестерона как максимум способны только поддерживать постоянство массы миометрия, характерной для периода половозрелости, но не увеличивать ее. Именно это обстоятельство и позволяло многим исследователям ставить под сомнение значение гиперэстрогении как основного фактора патогенеза миомы. Признание этого положения позволило нам начать новые изыскания, направленные на выяснение механизма гормонального гомеостаза матки. Хорошо известно, что степень гипертрофии клеток может характеризовать величина ее ядра. Клинически нам было хорошо известно, что чем выше темп роста миомы, тем больше в ее составе мышечной ткани и тем выше темп гипертрофии миометрия [75, 92]. Мы сравнили рецепцию эстрогенов и степень гипертрофии миоцитов у женщин с разным содержанием мышечной ткани в опухоли и миометрии [2, 75, 92]. Результаты этого сравнительного анализа рецепции эстрогенов и степени гипертрофии миоцитов у больных двух групп, отличающихся содержанием гладкомышечной ткани в опухоли и миометрии, изложены в таблице 3. В первой группе сосредоточены больные, гладкомышечной ткани у которых в узле было больше, чем в миометрии ($81,9 \pm 3,2$ и $64,7 \pm 5,4\%$ соответственно, $p < 0,02$). Во вторую группу включены больные, у которых гладкомышечной ткани в узлах миомы было столько же или меньше, чем в миометрии.

Таблица 3.

Особенности рецепции эстрогенов и степени гипертрофии гладкомышечных клеток в узле миомы в зависимости от содержания гладкомышечной ткани в узле опухоли и контактом миометрии

Цитозольные рецепторы E ² фмоль · мг белка		Специфическое связывание E ₂ (ауторадиографическое исследование, число треков в поле зрения)		Объем ядер миоцитов, мкм	
узел	миометрий	узел	миометрий	узел	миометрий
I группа больных					
21,5±4,5	5,8±3,6	98,5±17,5	29±29	63,60±0,7	45,6±0,3
p<0,05		p>0,05		p<0,0001	
II группа больных					
16,0±6,4	18,4±5,4	30,8±13,7	12,6±8,8	55,55±0,5	36,8±0,4
p ₁₋₁₁ >0,05		p ₁₋₁₁ >0,05		p<0,0001	
p ₁₋₁₁ >0,05		p ₁₋₁₁ <0,01		p ₁₋₁₁ <0,0001	

Как видно из данных таблицы 3 можно полагать, что есть зависимость между способностью клетки акцептировать эстрогены и степенью ее гипертрофии. То есть, чем больше синтетической активности у гладкомышечной клетки миомы матки, тем энергичнее она связывает эстрадиол.

В последнее время получены данные, что в наиболее активной зоне узла миомы на его периферии локализуются гладкомышечные клетки синтетического типа [3, 4, 5]. Во всяком случае, чем больше гладкомышечной ткани в узле миомы, тем больше гипертрофирована гладкомышечная клетка. Возрастание доли коллагеновых структур в ткани узла сопровождается прогрессирующим уменьшением внутриклеточной холинэстеразной активности и уменьшением объема ядер гладкомышечных клеток тканей узла миомы. Эти процессы видимо характеризуют некоторые особенности процессов дифференцировки гладкомышечных клеток тканей узла миомы. Завершение процесса дифференцировки миоцита в миоме приводит к тому, что по своим основным морфологическим и физиологическим характеристикам он приближается к миоциту интактного миометрия. Таким образом, говоря о морфогенезе миомы матки человека, необходимо помнить, что миома матки является продуктом очаговой пролиферации, возникающей в том или ином участке кабинального соединительнотканно-сосудистого каркаса матки. Наиболее вероятной тканью — «праматерью миомы» является периадвентициальная ткань, содержащая наименее дифференцированные клетки, обладающие выраженной потенцией к дифференцировке в фибро- и миобласты, перicyты и, возможно, дедифференцирующиеся при регенерации сосудистой стенки миоциты интимы мелких сосудов. Важно под черкнуть, что процесс

очаговой гиперплазии, гладкомышечных клеток с патологически протекающим процессом дифференцировки гладкомышечных пучков сопряжен с практически полной потерей контроля за этим процессом со стороны как адрэнергической, так и холинергической нервной системы матки. Стадия формирования первичного материнского зачатка миоматозного узла продолжается до тех пор, пока не начнется процесс первичной дифференцировки гладкомышечных пучков миомы и образования собственной соединительнотканно-сосудистой капсулы зачатка. Рост опухоли после ее первичного формирования зависит от скорости образования и частоты развития новых, дочерних зачатков в элементах соединительнотканно-сосудистой капсулы миомы. Поэтому морфологический процесс «созревания» миомы идет от периферии к центру опухоли, а увеличение массы опухоли зависит от темпа накопления новых гладкомышечных элементов в ее субкапсулярной зоне и степени гипертрофии гладкомышечных элементов опухоли, заключенных в пучки. Основу гиперплазии гладкомышечных элементов узла миомы составляет дифференцировка клеток периадвентициальной ткани в гладкомышечные клетки [75, 92]. Митотические процессы в гладкомышечных клетках в «зонах роста» имеют подчиненное значение и не играют ведущей роли в пополнении клеточных популяций гладкомышечных клеток миомы.

Процесс гипертрофии миометрия сопряжен в физиологических условиях с процессом его растяжения. Процесс гипертрофии миометрия миоматозной матки также находится под контролем растяжения тканей матки растущей опухолью. Растяжение миометрия узлом блокирует процесс гиперплазии и способствует усилению процесса гипертрофии гладкомышечных волокон, что проявляется в увеличении их объема и сопровождается уменьшением процесса коллагенообразования. Процессы гипертрофии гладкомышечных клеток уже дифференцированных в пучки в узле миомы не подвержены влиянию фактора растяжения. В связи с отсутствием иннервации узла на его трофику не может также оказывать влияние нервная система. Следовательно, наиболее важным фактором, контролирующим процессы гипертрофия и гиперплазии гладкомышечных клеток миомы матки является воздействие половых стероидов. Растянутая гладкомышечная клетка контактной зоны миометрия даже в условиях «денервации» имеет много меньшую чувствительность к влиянию половых стероидов, чем релаксированная гладкомышечная клетка миомы. Вероятно поэтому при равных концентрациях половых стероидов в крови, омывающей как контактную зону миометрия, так и ткани узла миомы, процесс гипертрофии гладкомышечных клеток в узле опухоли идет энергичнее, чем в окружающем миометрии. Причем это положение сохраняется до тех пор, пока имеет место рост опухоли. Эти данные, казалось бы, находят в известном противоречии с нашими же данными об ослаблении процессов гипертрофии гладкомышечных элементов в нерастягиваемом роге матки при прогрессировании беременности во втором роге. Есть данные, которые свидетельствуют о том, что процесс гипертрофии гладкомышеч-

ных волокон в миоматозном узле может блокироваться высокими концентрациями половых стероидов [75]. Было показано, что в первом триместре беременности гладкомышечные клетки миомы гипертрофируются вместе с гипертрофирующимися гладкомышечными клетками миометрия. В более поздних сроках беременности их объем уже не увеличивается и остается постоянным до конца беременности, хотя находящиеся рядом в миометрии растягиваемые гладкомышечные клетки продолжают непрерывный процесс гипотрофии. Данные наших морфологических исследований подтверждают эти исследования. К началу второго триместра беременности процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов в узле миомы блокируются. Увеличение объема узлов миомы на протяжении первой половины второго триместра беременности в основном происходит за счет чрезмерного обводнения узла и почти 100% развития дегенеративных процессов в его тканях. После 20-й недели беременности размер узлов миомы, как правило, уже не увеличивается. Таким образом, при концентрациях половых стероидов, характерных для конца первого триместра беременности (2–4 нг/мл эстрадиола и 40–60 нг/мл прогестерона) в ткани миомы матки блокируется и процесс гипертрофии гладкомышечных клеток. Вероятно поэтому же при удвоении матки рост массы не беременного рога заканчивается на величинах массы в 140–180 г, которая характерна для конца первого триместра беременности. Таким образом можно полагать, что не растягивающиеся гладкомышечные клетки миомы матки способны гиперплазмироваться и гипертрофироваться до того момента, пока в периферической крови женщины не будут превышены концентрации эстрадиола в 2–4 нг/мл и прогестерона в 40–60 нг/мл. В физиологических условиях вне беременности подобные концентрации эстрадиола и прогестерона в периферической крови не наблюдаются.

Надо отметить, что интенсивность процесса гипертрофии гладкомышечных клеток миомы проявляется также в различном содержании ряда ключевых компонентов, определяющих характер течения биохимических процессов в клетке. Общеизвестно, что накопление РНК в ткани миомы идет намного интенсивней, чем в ткани контактного миометрия [92]. Мы [75] показали, что РНК в ткани миоматозного узла достоверно больше, чем в тканях миометрия как в первой, так и во второй фазах овуляторного цикла. Так в первой фазе цикла содержание РНК в ткани миомы (спектрофотометрический метод) было равно в среднем $19,4 \pm 3,0$ мкг/мг ткани, а в миометрии $9,5 \pm 2,3$ мкг/мг ткани, в секреторную фазу цикла в ткани миомы РНК содержалось в среднем $23,1 \pm 1,9$ мкг/мг ткани, а в миометрии — $9,8 \pm 1,2$ мкг/мг ткани. Поскольку содержание РНК и в фолликулярную и секреторную фазу цикла в ткани миомы и миометрии оказалось практически одинаковым, можно полагать, что интенсивность белкового синтеза в гладкомышечных клетках и опухоли миометрия в основном регулируется содержанием эстрадиола. В ткани миомы накапливается больше саркоплазматических и миофибриллярных белков, что свойственно процессу гипертрофии гладкомышечной клетки миометрия

[1, 2, 75]. Отечественными исследователями накоплен довольно большой материал по экспериментальному морфогенезу миомы матки [10, 11, 22, 25, 26]. Самым распространенным способом индукции экспериментальных миом матки является введение морским свинкам большого количества эстрогенов (диэтилстильбестрол, эстрадиол-дипропионат, эстрадиол-валерат и др.) Введение эстрогенов в течение длительного времени (обычно более 3-х месяцев) сопровождается появлением у части из них фибро- и лейомиом матки и фибромышечных опухолей другой локализации. В развитии экспериментальных миом матки различается четкая стадийность. Уже через 1–5 суток после введения эстрогенов в матку животных выявляются острые нарушения кровообращения и лимфообращения. К пятым–шестым суткам опыта появляются очаги пролиферации в миометрии, в основном в зоне периадвентициальной ткани и адвентициальной оболочки сосудов. Через 2–3 недели введения эстрогенов выявляются довольно характерные очаги пролиферации вокруг сосудов миометрия, морфологическая характеристика которых сходна с «зонами роста», выявляемыми у человека. По мере нарастания явлений пролиферации в зонах роста «материнский сосуд» теряет адвентициальную и мышечную оболочку, которая заменяется клеточным скоплением с умеренно выраженным полиморфизмом клеток. В зоне клеточного скопления происходит накопление кислых мукополисахаридов. Гистоэнзимологические исследования показали, что появлению «зоны роста» как морфологического образования предшествуют очаговые повышения активности НАД- и НАДФ-диафоразы, сукцинилдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы в прослойках соединительной ткани около сосудов и в промежутках гладкомышечных элементов. Ко второму месяцу введения эстрогенов в миометрии наблюдается слияние «зон роста» и образование крупных клеточных пролифератов из полиморфных гладкомышечных клеток. Клеточный пролиферат по периферии довольно хорошо отграничен от тканей гипертрофированного миометрия. Очень редко в пролиферате можно обнаружить фигуры митоза, однако обнаруживается много крупных миобластов. По мере нарастания длительности опыта появляется сеть нежных аргирофильных волокон и начинают формироваться короткие, хаотично расположенные пучки гладкомышечных волокон. В последующем процесс дифференцировки клеток пролиферата завершается возникновением четко отграниченной от окружающего миометрия опухоли солидного строения, состоящей из пучков гладкомышечных волокон, между которыми формируются прослойки соединительной ткани. На рисунках 27, 28, 29 демонстрируются результаты воздействия эстрогенов при длительном введении в организм кастрированной морской свинке которые свидетельствует об одном — ткань миомы матки с момента образования первичной зоны роста абсолютно гормонзависима. Уточнить это положение можно изучая соотношение между содержанием основных половых стероидов в крови женщины и числом связывающих их мест в тканях миомы и миометрия [10, 11, 54]. Посколь-



Рис. 27. Влияние введения эстрадиола на матку предварительно кастрированной морской свинки: А — матка животного через 1 неделю после кастрации; Б — матка через 1 месяц после введения препарата — масса органа возросла более чем втрое; В — матка морской свинки через 2 месяца после введения эстрадиола — на фоне резкой гипертрофии органа появились мелкие узлы с гистологическим строением типичной миомы; Г — препарат матки через 4 месяца после введения эстрадиола — масса матки возросла более чем в 35 раз, в перешейке крупный миоматозный узел.

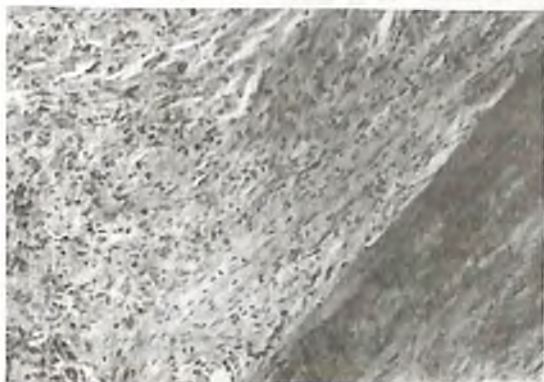


Рис. 28. Гистологическое строение экспериментальной миомы, развившейся у морской свинки через 4 месяца после введения эстрадиола. Видна четкая граница между контактным миометрием и опухолью. Ван Гизон. Увеличение 1×90 .

ку процессы гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных элементов миомы и миометрия миоматозной матки находятся под контролем эстрогенов и прогестерона, мы так же, как и другие авторы, пытались выяснить механизм различной чувствительности этих тканей к гормональной стимуляции, изучая особенности содержания рецепторов эстрадиола и прогестерона. При исследовании образцов тканей миомы и миометрия у женщин по методу Uziel [118], мы обнаружили, что над тканью растущего узла миомы удавалось обнаружить в среднем $53,0 \pm 13,5$ зерен восстановленного серебра на поле зрения, а над тканью интактного миометрия только $17,3 \pm 8,1$ ($p < 0,01$). То есть наличие более энергичный захват

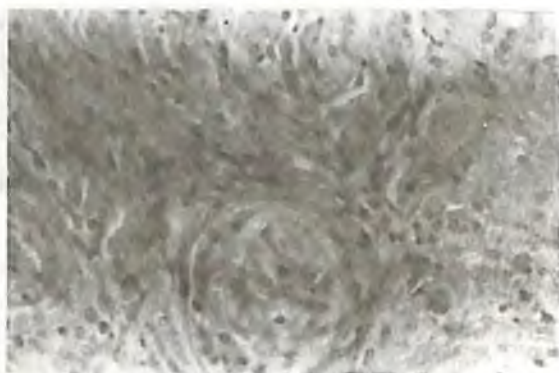


Рис. 29. Появление подозного пролиферата в толще сосудистого слоя миометрия морской свинки после введения эстрадиола в течении 2 месяцев. Ван Гизон. Увеличение 1×200 .

радиоактивного эстрадиола гладкомышечной тканью миомы, что можно расценивать как более высокую чувствительность тканей миомы к пролиферативному воздействию эстрогенов. Мы также проводили сравнительные исследования содержания рецепторов эстрадиола и прогестерона в тканях миомы и миометрия биохимическим методом [2, 69]. У женщин, страдающих миомой матки, оперированных в разные дни менструального цикла в момент чревосечения забиралась кровь из локтевой вены, а после удаления матки из ее препарата забиралась навеска эндометрия, миометрия и миомы. Как видно из таблицы 4, анализ содержания рецепторов эстрадиола в цитоплазме миомы, миометрия и эндометрия установил, что первый пик их концентрации, достигающий максимума в промежут-

Таблица 4.
Содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона ($M \pm m$) в эндометрии, миометрии и миоме, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови локтевой вены у женщин, страдающих миомой матки, в разные дни цикла

Содержание рецепторов E, и П в тканях матки и E, и П в периферической крови	Дни цикла					
	1-5	6-10	11-14	15-19	20-24	25-28
E, локтевой вене, нг/мл	53,31±6,5	125,85±18,0	117,3±33,0	110,35±18,97	131,82±13,7	77,66±21,8
E, в тканях, фмоль/мг белка:						
эндометрий	60,55±15,4	89,38±10,0	49,85±14,3	44,68±10,4	65,4±14,3	44,36±18,7
миометрий	32,98±5,4	25,28±3,6	36,2±10,0	30,49±9,1	44,08±34,53	15,7±5,0
миома	28,25±3,3	54,22±24,0	26,42±10,0	11,86±2,8	35,73±20,13	19,1±6,0
П в локтевой вене, нг/мл	0,43±0,1	1,11±0,14	3,14±0,8	5,3±0,4	6,23±0,5	3,25±0,9
П в тканях, фмоль/мг белка:						
эндометрий	206,4±70,1	215,1±63,0	359,1±44,0	128,1±36,1	92,0±24,7	159,25±55,9
миометрий	109,5±34,5	96,25±30,6	187,1±26,1	44,38±8,8	96,55±55,0	50,11±19,5
миома	143,9±30,2	228,9±554,3	317,4±27,5	72,9±16,8	78,55±44,0	161,75±42,9

ке между 6 и 10 днями цикла, соответствует некоторому увеличению содержания эстрадиола в крови. Число рецепторов эстрадиола в миоме существенно превышает их уровень в миометрии и приближается к их величине в эндометрии. В миометрии на протяжении фолликулиновой фазы динамики рецепторов эстрадиола вообще не выявлено. В промежутке с 6 по 10 день цикла содержание рецепторов эстрадиола в миометрии оказалось почти в 3 раза меньшим, чем в миоме и эндометрии. В период с 11 по 14 дни цикла число рецепторов эстрадиола в миометрии оставалось таким же, как на 6–11 день, а в миоме снизилось почти в 3 раза, в то время как в эндометрии оно снизилось только на одну треть. Данные о более высоком содержании рецепторов эстрадиола в миоме, чем в миометрии в определенные промежутки менструального цикла соответствуют исследованным другим автором [10, 11]. Однако в отличие от данных литературы у обследованной нами группы женщин выявлен второй, синхронный с лютеиновым подъемом уровня эстрадиола пик рецепторов эстрадиола во всех тканях матки, включая и миометрий, при этом содержание рецепторов эстрадиола на 20–24 день цикла в миометрии даже превысило их уровень в миоме и эндометрии. Вторым пиком рецепторов эстрадиола в тканях матки совпадал не только с подъемом уровня эстрадиола, но и с высокими величинами содержания прогестерона в ней.

Динамика уровня рецепторов прогестерона в цитозоле тканей матки показала наличие максимального уровня в поздней пролиферативной фазе (11–14 дни цикла), то есть несколько позже пика рецепторов эстрадиола. Пик рецепторов прогестерона выявляется во всех тканях — эндометрии, миометрии и миоме, что соответствует данным литературы для нормального цикла и для больных миомой [10, 11]. Уровень рецепторов прогестерона в миоме в этот период также несколько превышал их содержание в миометрии. На основании приведенных данных можно заключить, что все ткани матки у женщин, страдающих миомой, реагируют на колебания уровня половых гормонов изменением концентрации своих рецепторов в основном таким же образом, как это описано для нормальных тканей — эстрадиол индуцирует образование сначала своих рецепторов (пик на 11–14 дни цикла), а затем и рецепторов прогестерона. Подъем уровня прогестерона в крови приводит к снижению и эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. При этом следует отметить, что величина индукции рецепторов в миометрии значительно меньше, чем в эндометрии. С этим, вероятно, связано то, что эндометрий гораздо сильнее реагирует на гормональные влияния изменением своей массы, чем миометрий. По особенностям концентрации рецепторов эстрадиола и прогестерона и их реакции на изменение гормональной стимуляции в течение цикла миома оказалась гораздо ближе к эндометрию, чем к миометрию. Это, возможно, и обуславливает ее большую, чем у миометрия потенцию роста при одинаковом уровне гормонемии. Причем, например, у женщин с быстрорастущими миомами, содержание соединительной ткани в опухолях у которых было менее 20%, число рецепторов эстрадиола в ткани миомы

было $21,5 \pm 4,5$ фмоль/мг белка, то есть достоверно большим ($p < 0,05$), чем в миометрии — $5,8 \pm 3,6$ фмоль/мг белка. Эти данные в определенной степени согласуются с результатами других работ [10, 11]. Прямым подтверждением большой чувствительности тканей миомы к влиянию эстрогенов могут служить также наши исследования удельной активности фосфодиэстеразы и подавления ее активности эстрадиолом в тканях матки у женщины, страдающей миомой. Выше мы указали, что недавно [16, 17] установлено наличие сопряжения между рецептором эстрадиола и фосфодиэстеразой клеточных элементов матки. Было показано, что эстрадиол ($10^{-7} - 10^{-5}$ М) специфично тормозил активность фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов (КФ 3.1.17) растворимой фракции матки неполовозрелых крыс линии Вистар, не влияя на аденилатциклазу этой ткани. При блокаде рецепторов эстрадиола эффект гормона не проявлялся. Этот факт позволил предположить наличие функциональной связи между рецептором и ферментными белками. В связи с этим представляло интерес выяснение вопроса, имеет ли место подобная ситуация и в тканях матки человека, в частности в различных образцах ткани — эндометрии, миометрии, а также в одной из доброкачественных опухолей — ткани миомы. Чувствительна ли фосфодиэстераза этих тканей к действию эстрадиола? Удельная активность фосфодиэстеразы (ФДЭ), выделенной из свежего или замороженного материала, были вполне сопоставимы и составляли $2,10 \pm 0,3$ для эндометрия, $4,50 \pm 0,5$ для миометрия и $3,8 \pm 0,1,5$ нмоль/цАМФ/мг белка/мин. для миомы (средние данные из 20 опытов). Наряду с этим необходимо отметить достаточно большой (до 30%) в некоторых случаях разброс данных по удельным активностям ФДЭ, полученных на тканях от одного дня месячного цикла у разных больных. По-видимому это связано с индивидуальными и возможно с возрастными особенностями.

При изучении влияния 17-эстрадиола в концентрации 10^{-7} М на активность ФДЭ разных тканей оказалось, что все ФДЭ чувствительны к действию гормона (табл. 5). Максимальное торможение активности наблюдали, как правило, на препаратах ФДЭ эндометрия, ФДЭ миометрия значительно слабее реагировала на добавление эстрадиола, а ФДЭ миоматозных узлов по своей чувствительности к гормону приближалась к ФДЭ эндометрия. После получения этих результатов, в следующей серии опытов мы попытались выяснить, в какой мере для проявления эффекта эстрадиола на ФДЭ необходим рецептор гормона. Ранее на препаратах из матки крыс было показано, что кломифен блокирует специфическое связывание меченого эстрадиола цитозольными рецепторами и препятствует тем самым проявлению ингибирующего действия гормона на ФДЭ-активность [16, 17, 97]. Подобные опыты нами поставлены на цитозоле тканей матки человека. Как видно из таблицы 5, кломифен сам по себе не влиял на активность ФДЭ, но во всех случаях практически полностью снимал действие эстрадиола на фермент. Эти данные позволяют полагать, что и в случае тканей матки человека для проявления действия гормона на ФДЭ необходим рецептор эстрадиола. Ранее было показано, что содер-

Влияние эстрадиола (10^{-7} M) на активность ФДЭ цитозолей из тканей матки человека на фоне кломифена

Таблица 5.

Объект исследования	Номер опытов	Удельная активность ФДЭ, нмоль цАМФ / мг белка в 1 мин			
		Контроль (без добавок)	+ эстрадиол	+ кломифен	+ эстрадиол и кломифен
Цитозоль эндометрия	1	1,20	0,60	1,20	1,20
	2	1,30	0,65	1,30	1,40
	3	0,60	0,34	0,60	0,57
Цитозоль миометрия	1	5,00	3,30	5,10	4,90
	2	2,80	1,40	2,80	2,70
	3	1,50	1,10	1,60	1,60
Цитозоль миомы	1	2,50	1,80	2,50	2,50
	2	2,10	1,20	2,00	2,00
	3	0,86	0,43	0,86	0,86

жание рецепторов эстрадиола в тканях матки человека существенно меняется на протяжении месячного цикла. В связи с этим было проведено специальное исследование, посвященное определению содержания рецепторов эстрадиола во всех полученных тканях в различные фазы цикла. Исследованы образцы тканей у женщин, оперированных по поводу миомы матки в разные дни менструального цикла.

Эти данные были затем сопоставлены со степенью влияния эстрадиола на ФДЭ-активность этих тканей. Было установлено, что степень ингибирования активности ФДЭ под действием гормона хорошо коррелировала с содержанием рецепторов в изучаемых тканях. В тех тканях и в те дни цикла, когда содержание рецепторов было максимально, наблюдалось и наиболее сильно выраженное торможение ФДЭ-активности эстрадиола. Например, с 1 по 5 день менструального цикла уровень рецепторов эстрадиола в миометрии в среднем, по данным, изученным в 8 образцах, составил 32,98 фмоль/мг белка, процент подавления активности фосфодиэстеразы в ткани, определенной по изложенной выше методике, составил в среднем 8,5. В ткани узла миомы в эти дни цикла уровень рецепторов эстрадиола составил 28,25 фмоль/мг белка, процент подавления активности фосфодиэстеразы — 12,6. С 6 по 10 день менструального цикла уровень содержания рецепторов эстрадиола в миометрии составил 25,28 фмоль/мг белка, процент подавления активности фосфодиэстеразы — 14,8, а в ткани узла миомы эти показатели составили 54,22 фмоль/мг белка и 64,2% соответственно. Более энергичное подавление активности фосфодиэстеразы в тканях миомы по сравнению с тканью миометрия при наличии одной и той же концентрации эстрадиола в среде указывает на более интенсивное связывание рецепторами эстрадиола и накоплении в клетках опухоли циклического аденозинмонофосфата, что

прямо свидетельствует об усилении синтеза пластических материалов в клетке. Мы предполагаем, что способность клеточных элементов миомы матки энергичнее реагировать на стимулирующее накопление клеткой пластических материалов под влиянием эстрадиола зависит не столько от первичных изменений гистобластических потенциалов гладкомышечных клеток миомы, сколько от отсутствия воздействия на клетку ингибирующих влияний нервной системы (полная денервация опухоли) и механизма растяжения клетки (полная релаксация гладкомышечных клеток опухоли).

Гормонзависимые особенности клеточной поверхности и взаимоотношений миоцитов миометрия и миомы человека

Анализ ультраструктурных изменений клеток и их взаимоотношений в разные фазы менструального цикла, который мы описали выше, показал, что безусловно имеются гормонзависимые изменения как в миоцитах миометрия, так и миоцитах миомы. Кроме того, все приведенные выше данные, равно как данные ранее опубликованных нами работ [75, 92] позволяют определенно считать, что миоциты миомы более чувствительны к влиянию половых стероидов. Одним из довольно сложных и трудоемких методов выявления особенностей влияния на миоциты человека основных половых стероидов является метод культуры тканей. Надо сказать, что несмотря на казалось бы явную перспективность и определенную доказательность метода, работ на эту тему опубликовано очень мало. В последние годы пожалуй только одно исследование японских авторов выполнено на очень высоком методическом уровне с использованием электронной микроскопии [106]. При исследовании ультраструктуры гладкомышечных клеток миометрия и миомы перед эксплантацией было отмечено, что и те и другие клетки не имеют принципиальных ультраструктурных отличий. Правда в препаратах миомы иногда, особенно в мелких узелках диаметром менее 3 мм обнаруживались клетки, которые имели меньшее количество цитоплазматических нитей, особенно в маргинальной части цитоплазмы. Они напоминали незрелые гладкомышечные клетки. В культуре гладкомышечные клетки миометрия и миомы при добавлении эстрадиола (10^{-13} М 17-бета-эстрадиол) и прогестерона (10^{-7} М) вели себя одинаково. Добавление этих гормонов в среду в физиологической концентрации не влияло на процессы пролиферации и редифференцировку клеток. Исследователи на основе своего ультраструктурного анализа клеток пришли к заключению, что добавление в культуральную среду эстрадиола увеличивало число цитоплазматических органелл в клетках, а прогестерона влияло на количество миофиламентов. Суммируя все свои работы, выполненные этой группой авторов, они пришли к заключению, что прогестерон участвует в процессе дифференцировки гладкомышечной клетки миомы [106]. Однако, поскольку авторы при этом методе культивирования не смогли выявить значительных различий меж-

ду клетками миомы и миометрия даже в присутствии половых стероидов, они пришли к заключению, что гладкомышечные клетки миомы сами по себе могут иметь почти те же характеристики что и клетки миометрия. Материалы исследований этих авторов позволяют с одной стороны считать, что гладкомышечные клетки миомы и миометрия имеют одних предшественников, гормонозависимы и проявляют одни и те же свойства. Однако результаты этого исследования несколько противоречат нашим данным, согласно которым можно считать гладкомышечную клетку миомы несомненно более чувствительной к воздействию половых стероидов и несомненно более зависимой от них. Дело в том, что в условии культуры тканей обе популяции клеток денервированы, релаксированы и в силу новых условий жизнедеятельности те, что не гибнут после эксплантации, проходят стадию дедифференцировки с последующей редифференцировкой и созреванием. Если клетки миомы, взятые в культуру из поверхностного слоя миомы «законно» могут подвергаться в культуре этим изменениям, то необходимо напомнить, что в условиях организма гладкомышечные клетки миометрия никогда не подвергаются дедифференцировке. Кроме того, у нас были все данные для того, чтобы полагать, что в культуре тканей, при иных условиях культивирования можно выявить различную гормончувствительность гладкомышечных клеток миомы и миометрия [92]. Достаточно упомянуть то обстоятельство, что клетки миометрия и миомы по разному реагируют изменениями ультраструктуры на гормональные воздействия в разные фазы менструального цикла. Более того, особо гормонозависимыми оказываются изменения клеточной поверхности и межклеточное взаиморасположение [74, 86, 87, 88, 89, 92]. Для подтверждения высказанного нами же предположения явно различной гормонозависимости гладкомышечных клеток миомы и миометрия мы избрали иной метод культивирования и иной способ воздействия на культуру тканей половыми стероидами. Это метод культивирования тканей в диффузионных камерах. Диффузионные камеры представляют собой кольца из органического стекла с наклеенными на них миллиметровыми фильтрами с диаметром пор 0,2 мкм. Отсутствие контакта содержимого камеры с иммунокомпетентными клетками организма животного-реципиента позволяет получить при ее имплантации жизнеспособную культуру тканей человеческого организма. В работе использовались половозрелые предварительно овариектомизированные нелинейные самки крыс которым в область надлопаточного хряща одновременно имплантировали две диффузионные камеры, в которых содержалось по 1 мм³ ткани миоматозного узла и миометрия. Ткани узла опухоли и миометрия забирались в операционной в асептических условиях сразу же после удаления препарата тела матки и буквально через несколько минут имплантировались, после перенесения в диффузионные камеры, крысам. Моделировали три варианта опыта. В первом животных забивали через 2 недели после пересадки камеры. В этих условиях культуры ткани развивались без влияния половых стероидов — контроль. При втором варианте

опыта за сутки до забоя внутримышечно животным вводили 1 мкг эстрадиола бензоата. В третьем варианте животным начинали введение гормонов за четверо суток до забоя, первые два дня с интервалом 24 часа вводили 1 мкг эстрадиолбензоата, а последующие два дня с таким же интервалом 1 мг прогестерона. Морфологические исследования проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа по специальной методике, отработанной для фильтров диффузионных камер [19]. С целью идентификации клеток и выявления коллагеновых волокон тотальные препараты культуры, выращенные на просветленных изоамилацетатом фильтрах, окрашивались по Маллори.

На препарате культуры интактного миометрия, культивированного в организме овариоэктомированных крыс в условиях выраженного дефицита половых стероидов, видны разрозненные клетки, беспорядочно разбросанные по поверхности фильтра. Клетки имеют продолговато-округлую форму, приподняты над подложкой и, как правило, не обнаруживают признаков расплывания на ней. На клеточной поверхности отсутствуют специализированные производные плазмалеммы. Некоторые клетки приобретают сферическую форму и образуют в зоне прикрепления к подложке раффлы. Поверхность клеток в основном гладкая. Обнаруживаются небольшое число складок и инвагинаций плазмалеммы. Очень редко наблюдается образование многочисленных контактов между клетками. Однако, и контактируя друг с другом, миоциты не расплываются на подложке, сохраняя в большинстве своем округлую форму. Морфологические параметры миоцитов миомотозных узлов, культивированных в организме овариоэктомированных крыс, выявить не удалось. Вероятно в следствии резкого нарушения адгезионных способностей клеток они не прикреплялись к подложке и находились в содержимом диффузионной камеры во взвешенном состоянии. В этом мы убедились при микроскопии отпечатков с фильтров — клетки обнаруживались. То есть часть миоцитов миомы находилась во взвешенном состоянии будучи жизнеспособными.

Уже однократная инъекция крысам-рецепиентам эстрадиола за 24 часа до забоя существенно воздействовала на топографию клеточной поверхности и характер межклеточных взаимоотношений. В культуре клеток интактного миометрия наблюдалось увеличение адгезивных свойств клеток (рис. 30). Клетки сильно расплывались по поверхности фильтра, в результате чего просматривались некоторые внутриклеточные структуры: ядро, ядрышко. Расплывание клеток сопровождалось секретцией материала, обеспечивающего ее крепление к подложке. При снятии части клеток на подложке можно наблюдать зону, занятую секретом. Миграция клеток в радиальном от деплантата направлении усиливается, при этом клетка образует на переднем, «головном» конце широкий и плоский выступ — «язык» ламеллоплазмы. На его дорсальной поверхности имеются выпуклости, свидетельствующие об изменениях цитоскелета. Плазматическая мембрана миоцитов формирует многочисленные инвагинации, ука-



Рис. 30. Гладкомышечная клетка культуры миометрия человека имплантированная в диффузионной камере кастрированной крысе после однократного введения эстрадиола. Клетка плотно прикреплена к подложке (фильтр). У нее четко различаются головной и хвостовой концы (слева вверху и справа внизу). После введения животному эстрадиола клетка не только обрела способность к адгезии, но и получила возможность миграции. Сканирующая электронная микроскопия. Увеличение 1×7500 .

зываются на интенсификацию процессов эндо- и экзоцитоза. Благодаря миграции и образованию межклеточных связей миоциты объединяются в своеобразные колонии (рис. 31). Межклеточные контакты представляют собой тонкие (0,1–0,5 мкм) филоподии, образующие на поверхности соседней клетки «пуповичные» углубления. Под воздействием эстрадиола



Рис. 31. В результате миграции и установления контактов гладкомышечные клетки под влиянием эстрадиола быстро образуют органическую колонию, в которой начинают проявляться морфологические признаки пучка миометрия: организация щелевых контактов, секреция коллагена, образующего сравнительно упорядоченную механическую сеть. Сканирующая электронная микроскопия. Увеличение 1×500 .

клетки интактного миометрия активно начинают секретировать коллаген, образуя волокна, хорошо выявляемые окраской по Маллори. Они образуют на подложке частую сеть с диаметром ячейки около 5–8 мкм. В культуре ткани миоматозного узла эстрадиол, введенный за 24 часа до забора овариоэктомированной крысе-реципиенту, также как и в культуре миометрия резко увеличивает адгезивные свойства клеток. Становится возможным не только их регистрировать, но и изучать их миграционную способность. При распластывании на подложке отдельные части цитоплазмы клетки формируют активную «головную» и ведомую «хвостовую» части миоцита. На «головном» конце клетки появляются специализированные элементы, обеспечивающие направленное ощупывание субстрата и прикрепление к нему — тонкие филлоподии (0,05–0,1 мкм) длиной 8–10 мкм. Пузыреобразные вздутия мембраны (0,2–0,4 мкм в диаметре), указывающие на изменения в состоянии цитоскелета, характерны только для «головного» конца клетки. Хвостовая зона цитоплазмы сильно распластана и удерживается у поверхности подложки тонкими ретракционными фибриллами толщиной до 0,5 мкм и длиной 0,5–1,5 мкм. Интенсивные движение клеток по фильтру иногда приводит к разрыву уже возможных связей между ними. При этом довольно характерные морфологические признаки головного конца клетки позволяют определить направление движения и рассмотреть место разрыва межклеточных контактов. Не мигрирующие клетки, которые стабилизированы множеством образованных межклеточных контактов, имеют значительно более гладкую поверхность, но контуры ядра и ядрышка хорошо просматриваются. Следует отметить, что в культуре клеток миоматозного узла, выращенной у крыс-реципиентов получивших однократное введение эстрадиола, как в мигрирующих, так и в образовавших колониях клетках практически незаметны признаки инвагинации мембраны, которые, как известно, свидетельствуют о наличии экзо- и эндоцитоза. Некоторые клетки секретировать коллагеновые волокна, которые однако, не формируют правильную ячеистую сеть, а веерообразно распределяются по подложке.

Наиболее существенным в реакции культуры ткани миометрия чело века на комбинированное введение крысам-реципиентам эстрадиола и прогестерона явилось значительное увеличение продукции коллагеновых волокон. Мощные сети коллагеновых волокон, переплетающиеся между собой, покрывают значительную часть поверхности фильтра. В некоторых участках культуры видны значительные скопления коллагеновых волокон, собранных в клубки. Следует отметить, что после введения эстрадиола и прогестерона толщина коллагеновых волокон и степень их переплетения в культуре миометрия значительно больше, чем в культуре стимулированной только одной инъекцией эстрадиола. В краевой зоне мощных коллагеновых полей наблюдаются продуцирующие фибриллярный материал клетки. Топография клеточной поверхности изменяется в сторону интенсификации обмена клеток с окружающей средой — на плазматической мембране отчетливо просматриваются многочисленные инвагинации, указывающие на усиление микровезикулярного транспорта.

В культуре ткани миоматозного узла комбинированные воздействия эстрадиола и прогестерона так же приводят к увеличению продукции коллагена, но с более тонкими, чем в культуре миометрия волокнами. В отличие от культуры миометрия в культуре ткани миоматозного узла клетки располагаются не по краю зоны, занятой коллагеновыми волокнами, а формируют колонии с регулярно расположенными клетками, которые образуют частую волокнистую сеть. Описывая клеточную поверхность необходимо отметить, что клетки, продуцирующие фибриллы, имеют округлую форму, на их поверхности видны складки, инвагинации и пузырьреобразные вздутия. Анализируя особенности роста культуры тканей узла миомы в отсутствие гормональных влияний следует отметить, что в диффузионных камерах, так же как при использовании других вариантов культивирования, наблюдается снижение способности миоцитов к росту по сравнению с культурой клеток интактного миометрия. Вероятнее всего это связано в первую очередь с изменением адгезивных свойств клеток миоматозных узлов, так как клетки не прикрепляются к подложке. При оценке влияния половых стероидов на дифференцировку и рост клеток культуры тканей матки женщины представляется необходимым подчеркнуть что введение этих гормонов животным-реципиентам в физиологических дозах, несомненно оказывает значительное влияние на морфологические процессы, происходящие в диффузионных камерах, то есть культура клеток миометрия и особенно миомы матки в высшей степени «гормонзависимы». В этом отношении использованные нами варианты метода культуры тканей выгодно отличаются от других аналогичных методов демонстративно высокой чувствительностью клеточных компонентов культуры к влиянию половых стероидов, которое к тому же несомненно более «физиологично» нежели простое добавление гормонов в питательную среду. Действие эстрадиола в культуре интактного миометрия и миоматозного узла во всех опытах приводило к увеличению адгезивных свойств клеток, а также к увеличению их числа как укрепившихся на подложке, так и активно мигрирующих по ней. Безусловно примечателен тот факт, что клетки миоматозных узлов формируют специализированные производные плазмалеммы — тракционные фибриллы и тонкие филоподии служащие для передвижения клеток по фильтру и для прикрепления к нему даже в тех случаях, когда клетки культуры миометрия передвигаются по его поверхности только за счет широких выступов плазмалеммы на «головном» конце клеток. С другой стороны, в клетках культуры миометрия при стимуляции эстрадиолом, в отличие от культуры клеток миомы, наблюдаются активные процессы экзо- и эндоцитоза. Таким образом, представляется возможным заключить, что при общности происхождения клеток и идентичности условий их культивирования миоциты интактного миометрия и узла миомы обладают рядом отличительных особенностей в их реакции на воздействие эстрадиола в культуре. Миграция клеток, стимулированная эстрадиолом, в большинстве случаев приводит к образованию их организованных скоплений. Элементы

этой организации проявляются в однотипной ориентации клеток относительно друг друга, стыковка их по принципу «конец-в-конец» или соприкосновения боковыми поверхностями, и в какой-то мере воспроизводит картину формирования основной структурно-функциональной единицы миометрия — пучка гладкомышечных волокон. Особая роль в этом процессе принадлежит образованию много численных межклеточных контактов. Эти контакты, обладающие высокой проницаемостью, обеспечивают не только морфологическое, но и функциональное объединение разрозненных клеток в структурно-функциональные ансамбли. В образовании межклеточных контактов в культуре ткани активная роль принадлежит плазмалемме, формирующей микроворсинки, пузырьобразные вздутия и филлоподии, направленные к соседним клеткам. Следует отметить, что если объединение клеток является обычной реакцией культуры на эстрогенное воздействие, то наблюдаемая в культуре клетки миомы высокая миграционная активность, интенсивное образование клеточных колоний и наличие многочисленных межклеточных контактов позволяет предположить наличие у этой популяции миоцитов повышенной чувствительности к воздействию эстрадиола по сравнению с культурой миометрия. Характерно, что будучи явно более чувствительной к воздействию эстрадиола в отношении роста и дифференцировки клеток культура миоматозной ткани в организме кастрированных крыс-реципиентов, то есть в отсутствии гормональных влияний вообще не развивалась. Культура же интактного миометрия в этом отношении представлялась менее зависимой от эстрадиола, так как и в отсутствии этого гормона в организме крысы-реципиента определенное число жизнеспособных клеток на фильтрах диффузионных камер все же обнаруживаются. Очень важной особенностью, отличающей культуру интактного миометрия и миоматозного узла явились демонстративные различия в коллагенообразовательной способности клеток. Коллагенообразовательная функция начинает проявляться только после воздействия эстрадиола в обеих исследованных культурах, но в культуре клеток интактного миометрия этот процесс более организован: волокна коллагена образуют правильную ячеистую сеть, тогда как на препаратах культуры миомы наблюдалось лишь веерообразное распределение более тонких и редких нитей по подложке. В наших исследованиях удалось еще раз подтвердить наличие отчетливо выявляемого синергизма влияния на ткань эстрадиола и прогестерона, в частности их влияния на процессы коллагенообразования в обеих культурах. Введение крысам-реципиентам прогестерона после эстрадиола существенно увеличивало и число и толщину продуцируемых клетками коллагеновых волокон, которые часто сворачивались в многочисленные клубки. Наблюдаемый нами синергизм воздействия половых стероидов на коллагенообразовательную функцию клеток в культуре, возможно отражая ситуацию, происходящую и в организме женщины. Известно, что в зависимости от особенностей гормонального гомеостаза и степени гипертрофии миоцитов миометрия и миомы зависит содержание в тканях коллагена [75, 93]. Осо-

бо следует подчеркнуть, что в культуре ткани мномы коллагенообразовательная функция несколько в большей степени зависит от синергичного воздействия эстрадиола и прогестерона, чем это проявляется в культуре клеток интактного миометрия. В последнем при воздействии только одного эстрадиола секретируется явно больше коллагена, чем это происходит в культуре мномы.

Таким образом, есть все основания полагать, что мноциты миометрия и мноциты мномы имеют ряд существенных отличительных признаков. Вполне вероятно, что эти различия обусловлены именно «внутренними», то есть чисто генетическими особенностями клеток, так как условия внешнего воздействия на них и культивирования каждый раз для каждой «пары» были абсолютно одинаковыми. Эти различия возможно обусловлены тем, что имея общих предшественников мноциты мномы и миометрия принадлежат к разным популяциям. Во всяком случае абсолютно очевидно, что по отношению к воздействию эстрадиола и прогестерона эти клетки, как минимум, ведут себя неодинаково.

Гормонозависимость изменений нервной системы миометрия при миоме матки

С помощью контактного микроскопа мы просмотрели несколько тысяч срезов через мномотазные узлы с целью изучения нервных элементов мномы. Принципиальной особенностью этих исследований являлось изучение нервных элементов энуклеированного из препарата матки, изолированного от миометрия узла. Такой метод исследования исключал трактовку нервных элементов, содержащихся в контактном миометрии, как нервных элементов самой опухоли. Несмотря на хорошую выявляемость нервных стволов и окончаний с помощью разработанной нами и нашими сотрудниками методики окраски при суправитальной контактной микроскопии [29, 30] ни в одном из многих тысяч препаратов узлов мномы мы не смогли обнаружить даже следов нервных стволов и окончаний. Учитывая достаточную серьезность этого вывода, мы перепроверили контактно-микроскопические данные исследованием нервных элементов узла мномы с помощью гистохимического флуоресцентного метода Фалька. В ткани узла мномы адренергических волокон, иннервирующих мышечные клетки или сосуды, или какие-либо другие структурные образования, обнаружены нами не были. Таким образом можно предположить, что фиброматозное перерождение, какого-то участка миометрия сопровождается полной дегенерацией адренергических окончаний, что в конечном счете и ведет к тому, что в любой образовавшейся опухоли полностью отсутствуют элементы адренергической (симпатической) иннервации. С помощью метода выявления холинэстераз было изучено состояние парасимпатической (холинергической) иннервации узла мномы [71, 92].

С целью определения соотношения мышечной и соединительной ткани в образцах часть срезов из каждого препарата окрашивали также по Маллори.

В соответствии с задачей исследования особенностей иннервации мышечного слоя матки и его патологически измененных участков проведено выявление активности фермента, обеспечивающего гидролиз ацетилхолина. Высокая активность холинэстеразы отмечена в миометрии лабораторных животных. Этому соответствуют данные нашего гистохимического исследования. Состояние иннервации миометрии и ткани узла, оцениваемое по количеству содержащих холинэстеразу нервных волокон, можно определить как слабое в миометрии и как полное отсутствие содержащих холинэстеразу волокон в ткани узла. Редкие нервные волокна, располагающиеся в миометрии, принадлежат, в основном, периваскулярным сплетениям, иногда они располагаются свободно в толще мышечных пучков. Следует отметить, что выявление фермента наблюдалось нами в тех случаях, когда в качестве субстрата при инкубации использовали тиохолинйодид. Наряду с распределением фермента по ходу нервных волокон отмечается наличие внутриклеточной локализации ферментативной активности, которая принадлежит мышечным волокнам как в ткани узла, так и в окружающей узел ткани миометрии. Элементы соединительной ткани, разделяющие мышечные пучки, не обнаруживают активности холинэстеразы. Это положение мы смогли обосновать, исследуя параллельные срезы ткани миометрии и узла, окрашенные по Маллори. Дифференциальная окраска мышечных и соединительнотканых элементов не только позволяет сопоставить расположение мышечных элементов и структур, обладающих холинэстеразной активностью, но и представляет данные по количественному соотношению мышечных и соединительнотканых структур то есть позволяет оценить степень фиброзного перерождения, происходящего в каждом конкретном случае. В большинстве случаев увеличение содержания соединительной ткани в образце приводит к уменьшению количества клеточных элементов, обладающих холинэстеразной активностью. Так, при анализе холинэстеразной активности у больных миомой матки выявлено значительное образование продукта реакции в ткани узла, превышающее соответствующий показатель в ткани контактного миометрия. В этих случаях содержание коллагеновых волокон в узле значительно снижалось и составляло менее 1/3 общего объема ткани. При значительном фиброзном перерождении ткани узла и значительном содержании элементов соединительной ткани, достигающем 50 и более процентов, отмечается существенное снижение интенсивности гистохимической реакции. Этим, очевидно, определяется соотношение активности фермента, которое, как правило, в узле и окружающей ткани миометрии значительно различается. Необходимо отметить, что в ткани миометрии в большинстве случаев наблюдается значительная гетерогенность в распределении ферментативности — наряду с интенсивным образованием продукта реакции в отдельных пучках мышечных волокон можно наблюдать участки ткани миометрия, имеющие низкую активность фермента. В ткани узла распределение ферментативной активности более равномерное. Это обстоятельство от-

мечает возможность существования ранних изменений, происходящих в ткани миомерия, предшествующих значительным изменениям структуры мышечного слоя в миоматозном узле.

В ткани узла обнаруживаются существенно измененные сосуды, в стенке которых отсутствует характерное для обычного сосуда разделение на интиму, медию и адвентицию. В ряде случаев холинэстеразная активность выявляется в клетках, выстилающих полость этих сосудов. Следует сказать, что изменение сосудов в патологически измененных участках может происходить также в направлении значительной гипертрофии гладкомышечных элементов стенки сосуда, которые проявляют умеренную активность холинэстераз. И, наконец, можно отметить, что наименее распространенным участком локализации продукта гистохимической реакции являются ядра мышечных волокон в ткани узла. Необходимо отметить, что ингибиторный анализ, проведенный с использованием оксазила, преимущественно блокирующего ацетилхолинэстеразу и ингибитора неспецифической холинэстеразы 306 JS позволяет говорить об увеличенном содержании ацилгидролаз. Это положение подтверждается и при инкубировании срезов с двумя субстратами-ацетилхолином и бутирилтиохолином: интенсивность реакции выше при введении в среду бутирилтиохолина.

Оценивая патогенетическое значение рассмотренных выше показателей, необходимо отметить, что в ткани миомерия женщин, страдающих миомой, отмечаются локальные изменения иннервации, которые выражаются в нарушении структуры периваскулярных и экстраваскулярных нервных сплетениях, волокна которых обладают холинэстеразной активностью. Наряду с нарушением эфферентной иннервации, важно отметить функциональную роль внутриклеточной холинэстеразы, которая, по-видимому, как и в других гладких мышцах тесно связана с плазмолеммой и сократительным аппаратом клеток узла и миомерия. В данном случае необходимо отметить, что в различных органах на начальных стадиях онтогенеза, в период отсутствия эфферентной иннервации отмечается высокая внутриклеточная активность холинэстеразы, как одного из компонентов внутриклеточной холинергической системы, обеспечивающей ритмическую функциональную активность. Примером сохранения ритмической функциональной активности является проводящая система сердца, примечательно, что в ней на всех этапах онтогенеза сохраняется высокая активность холинэстеразы, которая в рабочем миокарде исчезает в период дифференцировки. Целый ряд показателей (уровень метаболических процессов, ультраструктурная организация) сближает клетки с высоким внутриклеточным содержанием холинэстераз с эмбриональными клетками. Эта точка зрения согласуется с данными морфометрии, отмечающими закономерное увеличение объема клеточных ядер в ткани узла. Этот показатель является свидетельством значительной функциональной активности ядра, обеспечивающей интенсивность транскрипции. С высокой

функциональной активностью ядер согласуется и увеличение эстрогеновой рецепции, отмеченное в большинстве образцов миом при использовании методов автордиографии и радиорецепторного метода (в некоторых образцах фиброматозных узлов важно отметить увеличение ядерного связывания гормона, выявляемое методом автордиографии) [2, 92].

Мы хорошо знаем, однако и то, что чем значительнее гипертрофия миометрия при росте узла миомы, тем энергичнее протекает процесс его денервации [29, 30, 75]. То что эти процессы абсолютно взаимосвязаны не вызывает сегодня сомнений. Мы произвели попытку связать эти два процесса с уровнем содержания эстрадиола в периферической крови оперированных нами женщин. Так у 84 женщин, масса миометрия в удаленной матке которых была меньше 150 г, частота реактивно-дегенеративных изменений в нервных проводниках и окончаниях наблюдалась в $45,0 \pm 0,5\%$. Содержание эстрадиола в день операции в периферической крови у этих женщин оказалось равным в среднем $287 \pm 31,1$ пикомоль/л. У 71 женщины, масса миометрия удаленной матки у которых превышала 300 г, частота реактивно-дегенеративных изменений в нервных проводниках и окончаниях миометрия выявилось в $87,0 \pm 0,4\%$. Средний уровень эстрадиола в день операции в периферической крови равнялся у них в среднем $654,3 \pm 44,7$ пикомоль/л. то есть есть основание полагать, что также как процесс гипертрофии миоцитов миометрия, процесс его патологической денервации при росте миомы есть безусловно гормонзависимый процесс.

Гормональная зависимость изменений сосудистой системы миометрия и миомы

Выше мы уже подробно останавливались на тех значительных изменениях, которые претерпевает сосудистая система матки в процессе ее физиологической или патологической гипертрофии. Также подробно мы характеризовали изменения сосудистой системы аномального пласта миометрия-миомы. Не вызывает сомнений, что в патологической ситуации глубина поражения сосудистой системы миометрия, особенно ее микроциркуляторного звена, прямо связано со степенью гипертрофии миометрия. Это достаточно доказательно показали в своих работах В.Г. Павлович [30, 31, 32] и В.В. Морозов [27, 28, 29]. Мы также как и при изучении нервной системы, пытались выявить корреляционные связи между величиной массы миометрия, глубиной нарушений капиллярного кровообращения и содержанием в сыворотке крови больных эстрадиола. В.Г. Павлович [30] четко в свое время описал два основных вида нарушений микроциркуляции в миометрии больных, страдающих миомой матки. Первый вид нарушений — очаговый, когда только в отдельных зонах миометрия наблюдались изменения микроциркуляции, и второй вид — диффузный, когда практически во всех слоях и отделах миометрия определялись значительные изменения

капиллярного кровотока: появлялась хаотичность расположения капилляров, имелись зоны паралистически расширенных сосудов со стазами, или, наоборот резко спазмированные сосуды, появлялись кровоизлияния, отек периваскулярных тканей, местами с отложением фибрина и т.д.

Так вот, в группе женщин, с массой миометрия менее 150 г при среднем уровне эстрадиола 287.4 ± 38.1 пикомоль/л у 78 женщин ($93 \pm 0.3\%$) выявлены очаговые нарушения капиллярного кровообращения. У другой группы женщин (71 наблюдение), у которых масса миометрия превышала 300 г, диффузный тип нарушений микроциркуляции во всех слоях и отделах миометрия был обнаружен в 100% случаев. Средний уровень эстрадиола в периферической крови у них оказался равным 654.3 ± 44.7 пмоль/л. Хорошо известно, что эстрадиол и вообще группа эстрогенов оказывает влияние на состояние и тонус сосудов матки. Но у больных миомой матки женщины, как это видно из приведенных выше данных грубо нарушена структура микроциркуляторного русла со значительными изменениями в ультраструктуре клеток эндотелия и дегерметизацией сосудов [60, 89]. «Сокращения» эндотелиоцитов, ведущие к разрыву связей между ними, пенетрация этих отростков отростками гладкомышечных клеток, стимуляция камбиальных элементов сосудистой стенки, довольно бурный неомиогенез — все это протекает на фоне других гормонзависимых процессов, наблюдаемых в миометрии при развитии миомы матки. И если для сосудов миомы описанная выше картина является характерной, то есть органически присущей, то в сосудах миометрия эти изменения носят очаговый характер. Сегодня уже, пожалуй, можно утверждать, что как и нарушения микро-ангиоархитектоники, как и нарушения микроциркуляции, так и «поломки» внутренней выстилки сосудов могут быть связаны с особенностями локального гормонального гомеостаза матки. Автордиографическое исследование [2, 89], предпринятое нами для выявления рецепторов эстрадиола, позволило установить, что наряду с эозинофилами и моноцитами миометрия и сосудов одной из исключительно интенсивно связывающих метку структур является эндотелий капилляров. Количество зерен восстановленного серебра над эндотелиальными клетками сопоставимо с наиболее интенсивно мечеными эозинофилами. Причем подобная картина встречается в местах близких к зонам роста миомы практически всегда, а в миометрии — много реже. Последнее обстоятельство позволило предполагать, что в сосудах миометрия есть гормонзависимые участки сосудистой выстилки, которые являются как бы потенциальными зонами роста сосудов.

Таким образом, все материалы наших многолетних комплексных исследований позволяют сделать одно, как сегодня представляется, бесспорное утверждение: как возникновение, так и рост миомы матки, так и патологическая трансформация матки, всегда сопутствующая росту миомы являются истинно гормонзависимыми процессами.

РОЛЬ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛОКАЛЬНОГО ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА МАТКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ И РОСТА МИОМЫ МАТКИ

Локальный гормональный гомеостаз матки

Критический анализ сведений, приведенных в предыдущих главах, позволяет сделать два достаточно бесспорных утверждения. Первое — это то, что гладкомышечная и нервная ткани миометрия, а также практически все тканевые компоненты его сосудистой системы-эндотелий, мышечная оболочка, адвентиций и периадвентиций сосудов — безусловно гормонзависимы. То есть особенности морфофункционального состояния этих тканевых структур в первую очередь зависят от влияния половых гормонов, в особенности эстрадиола и прогестерона. Абсолютно бесспорным является также факт регулирования величины функциональной массы миометрия сочетанным воздействием концентраций этих же стероидов. И эта зависимость в определенных пределах прямая — чем выше концентрация этих гормонов в крови тем больше функциональная масса миометрия. Разумеется речь идет не о одномоментном воздействии высоких концентраций половых стероидов. Необходимо оценивать реакцию на весь «тотальный регулирующий импульс», складывающийся как интегральное производное из дозы (концентрации) гормона, действующего в определенный промежуток времени. О величине «тотального регулирующего импульса» мы в конкретной ситуации можем судить по двум показателям — характере и длительности фаз менструального цикла и концентрациям половых стероидов в каждом из этих промежутков. Важно то, что свойственная нормальной, здоровой, половозрелой женщине масса миометрия тела матки (в среднем она составила $41,4 \pm 0,4$ г) увеличивается только тогда, когда в определенные промежутки времени на миометрий воздействуют большие концентрации половых стероидов в определенных соотношениях. Рост функциональной массы миометрия — это гормонзависимый процесс, морфологической основой которого является индуци-

руемая половыми стероидами гиперплазия и гипертрофия миоцитов. Вторым, столь же бесспорным обстоятельством является то, что как физиологическая, так и патологическая трансформации миометрия, в том числе и гипертрофия миометрия и образование и рост миоматозных узлов, наблюдаются при колебаниях концентраций половых стероидов в общем кровотоке близких или идентичных тем, которые свойственны и здоровым женщинам соответствующих возрастных групп. Например, у большинства женщин, имеющих быстро растущую миому матки, содержание половых и гипофизарных гормонов в периферической крови соответствуют колебаниям, свойственным овуляторному менструальному циклу [10, 11]. Наши многолетние исследования подтверждают бесспорность этого обстоятельства [49, 53, 54, 50, 64, 67, 74, 75, 80].

Возникает казалось бы неразрешимое противоречие. С одной стороны абсолютно бесспорно, что все этапы возникновения и роста миомы и сопутствующих изменений в миометрии гормонзависимы, а с другой, все эти изменения и процессы выявляются при режимах общей гормональной, свойственных здоровой фертильной женщине. Позиции ученых, считавших основной патогенеза развития миомы матки некомпенсированные прогестероном гиперэстрогенные влияния, казалось были серьезно поколеблены. Столь же сильно поколеблены были позиции и тех ученых, которые искали основы патогенеза миомы в пресловутых «гипоталамо-гипофизарно-яичниковых нарушениях». В этой, внешне «тупиковой» ситуации оказалось и много полезного — начали генерироваться новые идеи и предположения. Одни стали утверждать, что на современном этапе можно говорить о многообразии факторов патогенеза миомы и о том, что гормональные нарушения не являются «ведущими или основными» причинами, обуславливающими развитие и рост этой опухоли [10, 11]. Другие исследователи начали связывать процесс роста и развития миомы либо с избыточным накоплением в ткани опухоли эстрогенов или даже производством их самой тканью опухоли, равно как секретацией самой опухолью новых факторов роста [115, 117, 119]. Третьи оценивают роль ростковых факторов, например, гормона роста [113]. Подобная позиция в конечном счете позволила признать гиперпластический процесс в миометрии, заканчивающийся развитием миомы «неспецифическим», а факторы патогенеза возникновения и роста миомы матки «многообразными» [10, 11]. Практическим «выходом» из этих теоретических вариантов миомы матки. Например, Л.Н. Василевская [10] смогла выделить три патогенетических варианта миомы: с преимущественным поражением гипоталамо-гипофизарной системы, с преимущественным поражением функции яичников и с преимущественным поражением функции матки. Е.М. Вихляева [11] различает два основных патогенетических варианта миомы матки: «первичные» и «вторичные». «Первичные» миомы развиваются у женщин, имеющих первичные, нередко наследуемые нарушения гипоталамо-гипофизарных функций, обуславливающих развитие у них

миомы. «Вторичные» миомы развиваются у ранее здоровых, фертильных женщин, которые в репродуктивном периоде приобрели разнообразную патологию матки, оказавшую влияние на состояние гормональной системы миометрия. Однако, надо отметить, что признание наличия патогенетических вариантов миомы матки не сопровождается приведением данных, которые позволили бы выявить наличие каких-либо морфологических или биохимических различий структурных элементов самой опухоли при ее различных патогенетических вариантах. Например, в настоящее время признается наличие двух патогенетических вариантов рака эндометрия [7]. Известно, однако, что рак при этих патогенетических вариантах имеет ряд морфологических (степень дифференцировки), биохимических и даже молекулярно-биологических различий (характер гормон-рецепторного аппарата, особенности обмена клетки и т.д.). Если существуют патогенетические варианты миомы матки, то можно было бы ожидать, что, например, «первичная» миома должна иметь существенные морфологические, биохимические и другие отличия от «вторичной». Однако этого нет.

Собственные исследования патогенеза возникновения и роста миомы матки мы начали, опираясь на несколько иные методологические принципы. Прежде всего мы полагали, что миома матки есть продукт очаговых нарушений генетически детерминированного гормонзависимого процесса гиперплазии и гипертрофии миоцитов миометрия. Это позволило сформулировать рабочую гипотезу, по которой в основе собственно патогенеза миомы матки должны лежать факторы, прямо связанные с поломками механизмов, обеспечивающих и контролирующих течение гиперплазии и гипертрофии миоцитов миометрия. И поскольку существование и рост миомы матки у женщин, имеющих овуляторный цикл, никак не зависит от первичных гипоталамо-гипофизарных нарушений, мы предположили, что патогенез миомы матки в большой степени связан с нарушениями в системе местной регуляции: гормончувствительностью клеток, особенно их иннервации, трофики, кровоснабжения, содержания гормонов в локальном кровотоке и т.д. То есть, не отрицая влияния на особенности патогенеза миомы матки, нарушений в системах экстрагенитальной регуляции, мы тем не менее считали, что формальный патогенез миомы матки един и его ведущими основными факторами являются очаговые нарушения в системе обеспечения и контроля процессов физиологической гиперплазии и гипертрофии специализированных гормонзависимых тканевых структур миометрия. Материалы наших исследований и многосторонний анализ данных литературы, которые изложены в предыдущих главах, позволяют выделить ряд основных положений, важных для построения новой теории патогенеза роста и развития миомы матки.

Одним из этих положений является выявление факта сопряжения процессов роста узла миомы и гиперплазии камбиальных элементов сосудов с гипертрофией миоцитов миометрия, пораженной опухолью матки. При этом увеличение массы растущей опухоли и сопряженное с этим

возрастание массы миометрия миоматозной матки могут рассматриваться как своеобразный эквивалент изменения и числа и объема гладкомышечных клеток обеих тканевых структур.

Вторым, на наш взгляд очень важным положением является то, что морфология и биохимия первичного (материнского) зачатка миомы матки не имеет никаких принципиальных отличий от морфологии и биохимии «дочерних» зон роста, обеспечивающих рост уже возникшей опухоли. Это может свидетельствовать о наличии единства патогенеза роста и возникновения миомы (появление первичных и затем дочерних зон роста). В пользу этого положения свидетельствуют широко известные факты об одновременном возникновении в миометрии новой материнской зоны роста, которая станет зачатком нового узла, и дочерних — в интенсивно растущих, ранее уже существовавших узлах миомы. Однонаправленность эволюции материнской и дочерних зон роста, одновременно возникающих в одной и той же миоматозной матке, связана с воздействием на ткани миометрия и опухоли одних и тех же патологических факторов. Третьим, на наш взгляд не менее важным положением является факт безусловно большей чувствительности тканей миомы по сравнению с чувствительностью тканей миометрия к воздействию эстрогенов. И, наконец, последним, но отнюдь не по значению, положением является то, что все материалы наших многолетних исследований свидетельствовали о том, что возникновение как материнской зоны роста в миометрии, так и дочерних в поверхностной зоне миомы происходит на фоне явных дегенеративно-дистрофических изменений в тканевых структурах сосудистой и нервной систем миометрия. То есть одно из основополагающих условий индукции гормонзависимых опухолей, а именно повреждение специализированных гормонзависимых структур, которые декларируются в нашей гипотезе, мы обнаружили и достаточно подробно характеризовали при морфогенезе миомы и патологической трансформаций матки. Второе условие — режим гормональной гиперстимуляции этих поврежденных структур необходимо было обнаружить.

Ткани миоматозной матки как и матки здоровой женщины подчинены закону соответствия величины функциональной массы миометрия концентрациям половых стероидов, ответственных за этот процесс. Иначе говоря, увеличение массы матки может происходить только в том случае, если концентрации эстрадиола и прогестерона в крови способны обеспечить перманентное, выходящее за рамки одного менструального цикла течение процессов гиперплазии камбиальных элементов сосудов и гипертрофии гладкомышечных клеток миометрия. В предыдущих главах мы подчеркивали, что переход дискретного характера гиперплазии и гипертрофии тканевых структур миометрия в перманентный, видимо, возможен только при содержании эстрадиола и прогестерона в периферической крови, сопоставимого с содержанием этих гормонов в самые ранние сроки беременности. Однако, при изучении содержания эстрадиола и прогестерона в крови локтевой вены у 600 женщин, оперированных по поводу

миомы матки в разные дни менструального цикла, было установлено следующее (табл. 6). Без учета особенностей менструального цикла, характера роста и размеров миомы матки, возраста оперированных больных,

Таблица 6.

Содержание ($M \pm m$) эстрадиола (нмоль/л) и прогестерона (нмоль/л) в крови локтевой и маточной вены в разные дни менструального цикла у оперированных по поводу миомы матки женщин

Промежутки менструального цикла, дни	В крови локтевой вены		В крови маточной вены	
	эстрадиол	прогестерон	эстрадиол	прогестерон
1-4	158,7±6,1	1,34±0,3	731,1±42,1	4,7±0,9
5-7	385,4±52,1	3,1±0,3	1018,7±101,3	9,1±1,1
8-10	1397,1±62,4	3,2±0,3	1978,3±271,8	11,2±1,6
11-13	384,0±102,3	7,71±0,6	1911,2±371,4	17,2±2,4
14-16	472,1±78,3	14,1±0,9	2093,4±271,2	19,1±4,2
17-19	382,0±42,4	20,7±2,2	1983,7±118,4	22,1±5,3
20-22	508,3±62,1	15,3±4,1	2433,1±518,4	21,1±8,7
23-25	267,1±42,3	14,6±5,2	1142,1±322,4	16,7±4,9
26-28	258,4±81,3	11,2±4,7	911,2±153,2	9,7±6,1

среднее содержание эстрадиола и прогестерона в крови локтевой вены представляется практически идентичным тому, которое наблюдается у женщин, не имевших миомы матки. Однако, изучение величины массы миометрия у указанной группы женщин показало, что только приблизительно у 8% обследованных она превышала среднестатистическую величину в 3 раза. У 92% обследованных масса миометрия миоматозной матки была много большей. Средняя масса миометрия, определенной после энуклеации из препарата удаленной матки всех видимых миоматозных узлов у обследованных женщин равнялась $381, \pm 128,9$ г, то есть почти в 8 раз превышала величину массы миометрия тела матки ($41,4 \pm 0,4$), которая была определена нами у здоровых женщин [19, 75]. Поскольку концентрации основных половых стероидов в общем кровотоке были у обследованных женщин близки к тем, которые выявляются у женщин, имеющих нормальную функциональную массу миометрия, мы сделали предположение, что в организме женщины должна существовать система регуляции локального гормонального гомеостаза матки, в результате функционирования которой на миометрий воздействуют иные, несомненно более высокие концентрации половых стероидов, нежели те, которые выявляются в общем кровотоке. Впервые с этой целью мы обследовали довольно большое количество больных, сопоставляя у них содержание половых стероидов в локтевой и маточной венах [53, 64, 67, 74, 75, 78, 79, 80]. Были получены факты (таблица 6), свидетельствующие о том, что такая система регуляции существует. При изучении особенностей кровоснабжения матки при миоме мы установили следующее. Увеличение массы миома-

тозной матки сопровождается (как и при беременности) увеличением диаметра маточных и яичниковых артерий. Особенно значительной гипертрофии подвергаются яичниковые артерии. Создается впечатление, что степень их гипертрофии, особенно у женщин с большой массой опухоли и матки, явно превышает потребности кровоснабжения самих яичников. В организме женщины существует генетически детерминированный механизм, который во время беременности меняет структуру кровоснабжения матки [52]. Только около 35–40% общего объема крови доставляют к матке маточные артерии. Рост узла миомы и сопряженная с ним гипертрофия миометрия также ведет к перестройке кровоснабжения матки по аналогичному «сценарию» [75, 80]. При наличии миомы матки четко удается выявить два артериальных контура в маточно-яичниковой циркуляции. Основной ствол маточной артерии дает яичниковую ветвь, которая напрямую анастомозирует с овариальной артерией — это нижний контур маточно-яичниковой артериальной циркуляции. Восходящая ветвь маточной артерии переходит в трубно-яичниковую ветвь, которая также анастомозирует с яичниковой артерией — это верхний контур маточно-яичниковой артериальной циркуляции. Вены яичника широко анастомозируют как с венами широкой связки, маточной трубы, собственной связки яичника, так и с венами матки, и венами подвешивающей связки яичника. Сосудистая сеть самого яичника также полна своеобразия — по сути яичник можно сравнить с кавернозным телом, в котором огромное количество артериоло-венулярных анастомозов и шунтов. Теоретически можно себе представить, что особенности маточно-яичниковой циркуляции могут обуславливаться двумя факторами. Первый — это величина давления в основных сосудах контура — маточной и яичниковой артериях, второй — это величина объемного кровотока в этих артериях. Например, если в артериолах яичниковой ветви маточной артерии и яичниковой артерии давления одинаковы, то можно представить; ситуацию, когда кровь, попавшая через артериолы в ткань яичника по трубно-яичниковым артериолам, будет устремляться в верхний артериальный контур и через него попадет в матку. Мы несколько раз определяли содержание эстрадиола и прогестерона в крови из трубно-яичниковых артериол. Содержание половых гормонов в этих порциях крови было всегда выше в 2–8 раз, чем их содержалось в крови локтевой вены. Hunter и др. [105] показали, что у свиный в артериях трубно-яичниковой связки обнаруживается в 8–12 раз больше эстрадиола и прогестерона, чем его содержится в периферической венозной крови (в ушной вене). С их точки зрения обнаруженные различия концентрации половых стероидов в разных сосудистых контурах являются доказательствами существования механизма противоточного «переноса» гормонов из вен яичника в артериальные сосудистые контуры и яичника и маточной трубы, что обеспечивает поступление высоких концентраций гормонов к определенным областям внутренних гениталий.

При длительном спазме маточных артерий и активации кровотока через яичниковые артерии, кровь, обогащенная гормонами яичника, может попадать в матку через оба — верхний и нижний артериальный контуры. Существующие методические трудности не позволяют пока провести широко поставленные исследования в клинике по изучению механизмов «переноса» гормонов у женщины. Однако материалы наших исследований все же дают основание для некоторых предположений. Обращает на себя внимание еще одно чрезвычайно важное обстоятельство. Артериальная система яичника и приводящие артериальные сосуды матки, расположенные в ее связочном аппарате, буквально окутаны венозными сплетениями и лимфатическими сосудами. Многие исследователи, видимо, могли убедиться сами в том, что сосуды, питающие матку и яичник, иногда окружены отечной, содержащей небольшие кистозные лакуны, клетчаткой. Особенно часто такую картину можно наблюдать при быстрорастущих, «отечных» миомах матки. То есть в структуре сосудистой сети как матки, так и яичников есть одна важная и, видимо, имеющая огромное значение в регуляции гомеостаза этих органов особенность — приводящие и отводящие кровь сосуды очень близко контактируют как между собой, так и с межклеточной жидкостью, подчас буквально «плавают» в ней. Хорошо зная, что «пропотевание» жидких сред крови из сосудистого русла в межклеточную жидкость может быть связано с нарушениями микроциркуляции и то, что сосудистая сеть матки и яичников является единым функциональным целым [75], мы предположили, что в условиях грубых нарушений циркуляции и оттока от матки (а это присущий матке феномен при развитии в ней миомы) из ее венозного русла может «пропотевать» жидкость, содержащая очень высокие концентрации половых стероидов, которая, в свою очередь, может накапливаться в межклеточной жидкости. У 22 женщин, оперированных по поводу быстрорастущих миом матки в толще широких связок вокруг венозных сплетений были обнаружены лакуны со светлой межклеточной жидкостью. Одновременно из маточной вены и из этих лакун взята проба крови и межклеточной жидкости, в которых определено содержание эстрадиола и прогестерона. В крови из маточных вен в среднем содержалось $1994,3 \pm 371,3$ пмоль/л эстрадиола и $73,4 \pm 11,8$ нмоль/л прогестерона, в содержащем «лимфокист» — $3137,2 \pm 782,4$ пмоль/эстрадиола и $65,3 \pm 17,2$ нмоль/л прогестерона. В физиологической литературе существует термин — «противоточный обменник». Речь идет о том, что при наличии пассивного или активного механизма переноса биологически активных веществ через стенки сосудов может происходить обмен ими между системами с разнонаправленными токами жидкости. В нашем случае притекающая к яичнику или матке артериальная кровь может «заранее», еще до ее входа в муральную систему органов быть обогащена веществами, которыми насыщена кровь, оттекающая от этих же органов. То есть кровь, циркулирующая во всей артериальной маточно-яичниковой дуге может обогащаться половыми стероидами, в изобилии содержащемся в маточно-яичниковых венозных системах и межклеточной жидкости.

Если это так, то можно предположить, что в артериальной крови, притекающей к матке и яичнику, концентрации половых стероидов должны быть существенно более высокими, чем в общем кровотоке. Проверить это предположение мы смогли, изучая содержание эстрадиола и прогестерона в различных пробах крови у оперированных по поводу миомы матки женщины. Кровь забиралась для исследования с их согласия и суммарная величина объема такой «экзфузии» не превышала 50 мл. Прежде чем перейти к анализу собственного материала, хотелось бы остановиться на следующем. В литературе с середины 70-х годов стали появляться сведения об экспериментальных исследованиях на различных животных, в которых предпринимались попытки выявить феномен противоточного обмена в сосудистой системе половых желез. Очень сложные в техническом и технологическом отношении эксперименты, предпринятые на половых железах самых разнообразных животных, показали, что противоточный обменник, обогащающий артериальную кровь, притекающую к яичнику или яичку, существует [108, 109, 110, 111, 112]. То есть в живой природе, в частности у млекопитающих в системе кровоснабжения половых желез такой обменник функционирует. Однако, каковы физиологические механизмы переноса гормонов из оттекающей от гонад крови в кровь, притекающую к ним, остается неясным. Обсуждаются два механизма — простая диффузия гормонов и других биологически активных веществ по градиенту концентраций и «особое» морфофункциональное состояние сосудистых стенок в местах их тесного прилегания друг к другу. Каких либо данных о наличии артериально-венозных шунтов в зонах, где происходит прототочный обмен или биохимических переносчиков в цитоплазме клеток сосудистой стенки выявлено не было. Существуют достаточно убедительные данные, которые свидетельствуют о том, что в обменниках переносятся не только гормоны, в частности половые стероиды, но и многие из биологически активных веществ, содержащихся в фолликулярной жидкости [75]. Например, было показано, что в трубно-яичниковых артериях самки свиньи, которые питают ампулярный конец трубы, половые стероиды и простагландины находятся в концентрации в 8–12 раз более высокой, чем в ушных венах [105]. Наши многолетние исследования в клинике [75, 78, 79, 80] и многочисленные экспериментальные данные последних лет позволяют утверждать, что в организме женщины также существует относительно независимая субовариальная система регуляции трубно-маточного гомеостаза, в частности, гормонального гомеостаза, оказывающего существенное влияние на морфофункциональное состояние тканевых структур миометрия и эндометрия. Ранее мы уже показали, что в яичниковых и маточных венах концентрации E_2 и P в несколько раз превышают их содержание в крови локтевой вены [75, 80]. У человека противоточный обменник может функционировать в районе терминальной части яичниковой артерии на протяжении восходящей и яичниковой ветви маточной артерии. Теоретически можно допустить, что концентрация половых стероидов в маточном кровотоке может зависеть от функци-

онирования противоточного обменника в районе восходящей ветви маточной артерии, от размеров доли артериального притока из системы яичниковых артерий, достигающей ткани матки, и от функционирования «наружного обменника», расположенного в районе терминальной части яичниковой артерии, действие которого обуславливает повышение концентрации половых стероидов в артериальной крови, попадающей в артериальную дугу, минуя яичник и косвенно обуславливает концентрацию половых стероидов в маточной вене. Много лет, занимаясь патогенезом миомы матки, мы пришли к убеждению, что обязательная при росте миомы гипертрофия артериальной сети яичниковых артерий не столько связана с возрастающими трофическими потребностями самого яичника, сколько со всё большим и большим участием системы яичниковой артерии в питании увеличивающейся матки и опухоли. Видимо этот механизм генетически детерминирован, поскольку в конце беременности маточная артерия несёт только около 40% крови, необходимой матке, а доля артериального снабжения матки через яичниковую артерию увеличивается во время беременности в несколько раз. И мы уже не раз обращали внимание на то, что феномен локальной гипергормонемии чаще всего выявляется у тех женщин, у которых имеет место гипертрофия миометрия, обязательно сопровождающаяся развитием в матке патологического гормонпотребляющегося субстрата, будь то в эндометрии или в миометрии. Итак, если механизм концентрирования половых стероидов в локальном кровотоке матки, действующий по типу противоточного обменника, существует, то его можно выявить, изучая содержание половых стероидов в крови тканей матки, маточной трубы и маточной вены. Если оба обменника не функционируют, то в смешанной артериально-венозной крови, взятой из толщи дна матки, будет обнаруживаться то же содержание половых стероидов, что и в крови локтевой вены. Если не функционирует обменник в районе восходящей ветви маточной артерии и доля артериальной крови, попадающей из яичниковой артерии в матку, невелика, то содержание половых стероидов в смешанной артериально-венозной крови дна матки будет таким же, как в периферической крови, несмотря на то, что их содержание в крови маточной вены и маточной трубы будет очень высоким. Если функционируют оба обменника, то содержание E_2 и П в крови дна матки будет большим, чем в периферической крови, а в крови марочной трубы и маточной вены очень высоким. С целью проверки этих предположений у 140 женщин в возрасте от 27 до 49 лет, оперированных по поводу быстрорастущих миом матки больших размеров (соответствующим 12–22 неделям беременности) сразу же после вскрытия брюшной полости забирались порции крови для радиоиммунологического исследования содержания E_2 и П: 1) из локтевой вены; 2) из маточной вены в районе места перехода восходящей ветви маточной артерии в яичниковую; 3) из надреза тканей в области дна матки; 4) из надреза тканей центральной части маточной трубы с той же стороны, где пунктировалась маточная вена (рис. 32). Область забора крови для исследования (справа

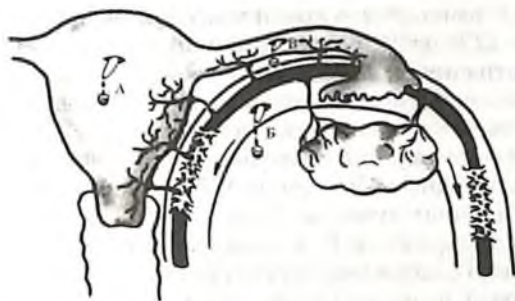


Рис. 32. Схема функционирования противоточных обменников, обеспечивающих режим локальной гормонемии матки. А — место забора крови для исследования из тела матки. Б — место забора крови из маточной вены. В — место забора крови из маточной трубы. Темная дуга на рисунке — схематизированное изображение артериальной дуги: восходящая ветвь маточной артерии (левая вертикальная часть дуги), яичниковая ветвь маточной артерии (средняя часть дуги) и яичниковая артерия (правая вертикальная часть дуги). Разреженные участки на схеме артериальной дуги, обозначающей место наиболее вероятной локализации противоточных артерио-венозных обменников.

или слева от матки) выбирали с учетом функционального состояния яичника: наличия зреющих фолликулов или желтых тел. Средняя концентрация E_2 в крови локтевой вены у обследованных женщин равнялась $602,5 \pm 137,5$ пмоль/мл, маточной вены — $4038,66 \pm 1959,4$, в матке — $957,7 \pm 365,1$, в маточной трубе — $3476,3 \pm 888,8$ пмоль/л; П — $14,6 \pm 1,9$, $65,9 \pm 31,6$, $24,1 \pm 6,2$ и $30,4 \pm 4,4$ нмоль/л соответственно. Если концентрация половых стероидов в локтевой вене принять за 100%, то содержание E_2 в маточной вене в среднем составило $1377,2 \pm 369,9\%$, в матке — $156,7 \pm 22,1\%$, в маточной трубе $1200,6 \pm 329,3\%$, П — $416,8 \pm 92,7\%$, $181,5 \pm 48,7\%$ и $345,3 \pm 76,2\%$ ($P < 0,01$ для всех групп). Корреляционное отношение [2], отражающее нелинейную зависимость между концентрациями гормонов, оказалось значимым — 0,6 только для концентрации E_2 в крови матки в зависимости от концентрации E_2 в крови маточной вены. В то время, как для концентрации прогестерона корреляционные отношения оказались следующими: 0,9 для концентраций гормона в крови маточной вены и матки, 0,8 — маточной вены и маточной трубы и 0,6 — в крови матки и маточной трубы. То есть, безусловно существует определенная связь между концентрацией половых стероидов в локальном кровотоке матки и деятельностью противоточных обменников. Индивидуальный анализ зависимости концентраций E_2 в локальном кровотоке матки и маточной трубы от его содержания в крови маточной вены показал следующее. У 122 женщин концентрация E_2 в смешанной артериально-венозной крови матки и маточной трубы была как минимум в 1,5–8 раз большей, чем содержание E_2 в крови локтевой вены. У этой группы женщин средняя концентрация E_2 в крови локтевой вены оказалась

равной $672,6 \pm 154,4$ пмоль/мл, в крови маточной вены — $4958,9 \pm 1281,8$, в крови матки — $1228,0 \pm 2136,1$ и маточной трубы — $4832,4 \pm 1085,2$ пмоль/мл. Концентрация E_2 в крови матки, маточной трубы и маточной вены достоверно отличается от его содержания в крови локтевой вены, то есть, действительно, в момент взятия порции крови для исследования функционировали и внутренний (маточная вена) и наружный (яичниковая артерия) противоточные обменники. У 7 женщин различий в концентрации E_2 во всех порциях крови не было существенным. У 11 женщин при значительном содержании E_2 в крови маточной вены, более чем в 3 раза превышающего содержание этого гормона в крови локтевой вены, содержание E_2 в крови из матки (4 наблюдения) и маточной трубы (7 наблюдений) было меньшим, чем в крови локтевой вены. То есть в этих случаях можно было думать о том, что либо наружный (7 наблюдений) либо внутренний (4 наблюдения) противоточные обменники не функционировали. По различиям концентрации прогестерона 23 больных могли быть отнесены к первой, 6 больных ко второй и 11 — к третьей группе. Пожалуй уместно будет подчеркнуть, что содержание эстрадиола в маточном кровотоке у больных с быстрорастущей миомой больших размеров было близко к тем, которые мы обнаруживали в периферической крови при ранних сроках беременности [75]. Проведенные нами исследования [75], в которых достаточно четко выявлены взаимосвязи между морфофункциональным состоянием сосудистой сети и микроциркуляции матки и уровнем локальной гормонемии дают основания предполагать, что деятельность противоточных обменников может зависеть как от фаз цикла, так и от их гормоналогических особенностей, связанных с деятельностью яичников. В таблице 7 изложены данные обследования 100 женщин, которые

Таблица 7.

Изменение средних концентраций эстрадиола и прогестерона в крови локтевой вены (ЛВ) маточной вены (МВ), капиллярной крови дна матки (М) и маточной (Тр) у женщин с миомой матки в разные фазы менструального цикла

Число наблюдений	Концентрация эстрадиола, пмоль/л				Концентрация прогестерона, нмоль/л			
	ЛВ	МВ	М	Тр	ЛВ	МВ	М	Тр
	Фолликулярная фаза (1—14-й дни цикла)							
28	596 ± 84	2179 ± 473 $p_{1-2} < 0,001$	874 ± 102 $p_{1-3} < 0,05$	3129 ± 1020 $p_{1-4} < 0,02$	$2,5 \pm 0,2$	$11,6 \pm 2,4$ $p_{1-2} < 0,001$	$4,6 \pm 0,3$ $p_{1-3} < 0,001$	$9,3 \pm 2,2$ $p_{1-4} < 0,01$
	Секреторная фаза							
54	531 ± 52	2826 ± 594 $p_{1-2} < 0,001$	973 ± 380 $p_{1-3} < 0,05$	1779 ± 229 $p_{1-4} < 0,01$	$16,8 \pm 1,1$	$55,4 \pm 16,4$ $p_{1-2} < 0,005$	$21,5 \pm 2,5$ $p_{1-3} < 0,05$	$27,7 \pm 3,0$ $p_{1-4} < 0,001$
	Вторая половина ановуляторного цикла							
18	584 ± 87	3385 ± 1141 $p_{1-2} < 0,05$	1160 ± 174 $p_{1-3} < 0,01$	5724 ± 2253 $p_{1-4} < 0,05$	$3,5 \pm 0,5$	$15,0 \pm 3,4$ $p_{1-2} < 0,001$	$5,7 \pm 1,0$ $p_{1-3} < 0,05$	$14,4 \pm 4,7$ $p_{1-4} < 0,05$

оперированы в разные дни 28-дневного менструального цикла по поводу быстрорастущей миомы больших размеров (больше 14 недель беременности). Обращает на себя внимание довольно выраженная гиперэстрадио-

лемия матки и маточной трубы не «компенсированная» влиянием прогестерона во второй половине ановуляторного цикла. Важно помнить, что наружный противоточный обменник безусловно всегда, а внутренний, видимо, в большинстве случаев действительно обеспечивают перенос гормонов. Детализация этого положения понятна из данных таблицы 8. Хорошо видно, что при сравнительно низких концентрациях половых стеро-

Таблица 8.
Изменение средних концентраций эстрадиола (Е₂) и прогестерона (П) в крови локтевой (ЛВ) и маточной (МВ) вен и капиллярной крови фаллопиевой (М) и маточной трубы (Тр) в зависимости от колебаний концентраций Е₂ и П в общем кровотоке (ЛВ) у женщин с миомой матки

При колебании концентрации в общем потоке	n — число наблюдений	Концентрация в крови			
		ЛВ	МВ	М	Тр
Е ₂ в ЛВ:		Е ₂ , пмоль/л			
150	18	86±8	1064±258	251±26	787±291
			p ₁₋₂ <0,0001	p ₁₋₂ <0,0001	p ₁₋₂ <0,02
150—300	15	246±7	2293±1013	401±48	1446±554
			p ₁₋₂ <0,05	p ₁₋₂ <0,01	p ₁₋₂ <0,05
301—600	26	403±10	3271±1256	658±105	1182±575
			p ₁₋₂ <0,05	p ₁₋₂ <0,05	p ₁₋₂ >0,05
601—1000	19	745±20	1921±680	785±105	2402±956
			p ₁₋₂ >0,05	p ₁₋₂ >0,05	p ₁₋₂ >0,05
>1000	22	1404±88	3383±1496	1540±120	3103±467
			p ₁₋₂ >0,05	p ₁₋₂ >0,05	p ₁₋₂ <0,01
П в ЛВ:		П, пмоль/л			
3,5<	20	2,1±0,2	10,8±3,8	4,0±0,3	9,5±2,8
			p ₁₋₂ <10,05	p ₁₋₂ <10,0001	p ₁₋₂ <10,01
3,51±9,0	19	5,5±0,2	17,0±1,9	9,5±1,1	9,6±1,0
			p ₁₋₂ <0,001	p ₁₋₂ <0,001	p ₁₋₂ <0,05
9,1±15,0	19	11,9±0,3	47,0±9,0	21,4±9,9	23,3±3,2
			p ₁₋₂ <0,001	p ₁₋₂ >0,05	p ₁₋₂ <0,01
15,1±25,0	21	19,8±0,5	50,9±8,2	22,5±3,9	29,8±2,8
			p ₁₋₂ <0,001	p ₁₋₂ >0,05	p ₁₋₂ <0,001
>25,0	21	32,9±1,3	56,2±7,5	44,6±12,3	48,2±8,4
			p ₁₋₂ <0,01	p ₁₋₂ >0,05	p ₁₋₂ <0,05

идов в общем кровотоке и внутренний и наружный противоточный обменники функционируют особенно интенсивно. Так при концентрации эстрадиола в общем кровотоке ниже 150 пмоль/л его концентрация в матке была почти в 3, а в маточной трубе в 9 раз выше. В то же время при его содержании в общем кровотоке, превышающем 1000 пмоль/л концентрация гормона в матке практически не отличаясь от его содержания в общем кровотоке, а в маточной трубе была выше только в 2 раза. Что касается прогестерона, то его концентрация в маточном и трубном кровотоке независимо от его содержания в общем кровотоке всегда превышает ее в 1,5—

2,5 раза. Если исходить из представлений, что содержание половых стероидов в маточной вене в определенной степени характеризует их содержание в маточном кровотоке [75, 80], а это видимо так, поскольку даже содержание некоторых биологически активных веществ, например, простагландинов в эндометрии прямо коррелирует с содержанием эстрадиола в маточной вене [75, 80], то, ориентируясь на содержание половых стероидов в маточной вене, можно судить как о их возможном содержании в маточном кровотоке, так и о деятельности внутреннего противоточного обменника. У 30 женщин, страдающих трубным бесплодием в качестве меры подготовки к экстракорпоральному оплодотворению мы удаляли обе маточные трубы. В момент выполнения этой манипуляции были взяты пробы крови из локтевой и маточной вен и капиллярной из удаленной маточной трубы до начала каких-либо манипуляций по ее мобилизации. Кровь из ткани матки мы, естественно не могли взять по этическим соображениям. Фазы цикла были верифицированы использованием биопсии эндометрия и детальной характеристикой функции яичников. Как видно из таблицы 9 есть основание утверждать,

Таблица 9.

Содержание эстрадиола и прогестерона в пробах крови из локтевой, маточной вены и маточной трубы у больных, оперированных по поводу трубного бесплодия

Место взятие пробы крови	В дни менструального цикла	
	5-14	15-28
Эстрадиол, пмоль/л		
Локтевая вена	268,44±51,33	332,22±41,35
Маточная вена	349,84±64,84	1213,10±303,14
Маточная труба	455,07±75,02	1467,52±380,55
Прогестерон, нмоль/л		
Локтевая вена	2,47±0,64	14,70±2,84
Маточная вена	3,47±0,5	80,71±35,27
Маточная труба	4,16±0,53	102,20±41,85

что у женщин, страдающих трубным бесплодием противоточный обменник функционирует достаточно энергично. Различие в концентрации эстрадиола и прогестерона в маточной и локтевой венах, а также в кровотоке маточной трубы достоверно в обоих фазах цикла. Однако, если сравнивать особенности локальной гормонами у женщин с миомой матки и трубным бесплодием (таблицы 7 и 9), совершенно очевидны и очень существенные различия. Из представленных в таблице 9 результатов видно, что уровень гормонов в крови из локтевой вены и маточной трубы достоверно выше, чем в локтевой вене ($P < 0,05$), что, вероятно, характерно для всех женщин репродуктивного периода. Безусловно, у больной миомой матки содержание эстрадиола и в маточной вене и в кровотоке маточ-

ной трубы значительно, выше в фолликулиновой фазе цикла. Хотя в секреторной фазе цикла содержание эстрадиола в кровотоке маточной трубы оказалось практически одинаковым. Однако что бросается в глаза — это существенно более низкая насыщенность прогестероном крови в маточной трубе и маточной вене у больных миомой матки. То есть помимо чисто количественных различий локальной гормонемии матки и маточной трубы, у этих групп больных выявлены и существенные качественные различия в соотношении эстрадиол : прогестерон. Это положение хорошо иллюстрируется данными таблицы 10. Видно, сколь существенно различаются соотношения E_2 : P у больных миомой матки и трубным бесплодием, осо-

Таблица 10.

Соотношение эстрадиола E_2 и прогестерона П в крови локтевой (ЛВ) и маточной (МВ) вен, а также в кровотоке матки (М) и маточной трубы (Тр) в разные фазы цикла у обследованных групп больных

Время забора пробы крови	Число наблюдений	Отношение E_2 (нмоль/л) к П (нмоль/л)			
		ЛВ	МВ	М	Тр
Фолликулярная фаза цикла:					
миома матки	28	0,21±0,02	0,19±0,01	0,20±0,02	0,33±0,06
тубное бесплодие	14	0,10±0,001	0,10±0,003	—	0,10±0,04
Секреторная фаза цикла:					
миома матки	54	0,029±0,003	0,05±0,01	0,039±0,001	0,03±0,004
тубное бесплодие	16	0,021±0,006	0,01±0,003	—	0,01±0,002
Вторая половина ановуляторного цикла:					
миома матки	18	0,15±0,1	0,24±0,03	0,22±0,03	0,41±0,07
Ранние сроки беременности (до 12 недель) у больных миомой матки	14	0,06±0,01	0,06±0,01	0,05±0,009	0,06±0,02

бенно когда речь идет о соотношении этих гормонов в локальном кровотоке матки и маточной трубы. Эти различия высокодостоверны и они являются прямым доказательством того, что при развитии миомы матки в организме женщины, функционирование наружного и внутреннего противоточных обменников приобретает такой характер, что миометрий и эндометрий находятся не только в условиях абсолютной гиперэстрадиолии, но и в условиях нарушенного соотношения в локальном кровотоке эстрадиола и прогестерона. Особенно резко эти, безусловно патологические проявления особенностей локального гормонального гомеостаза, обозначились у женщин с ановуляторным циклом.

Несомненно и то, что именно режим локальной гормонемии матки определяет последовательность синтеза связывающих мест в гормонзависимых тканях матки, пораженной миомой, что и определяет в конечном счете их «гормончувствительность» и особенности их морфофункционального состояния (таблица 11). Столь явная зависимость локальной гормонемии дает основание полагать, что именно режим содержания гормонов

Таблица 11.

Содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона (в фмоль/мг белка) в эндометрии, миометрии и миоме, эстрадиола и прогестерона в маточной вене у женщин, имеющих миому матки, в разные дни менструального цикла (n=12)

Место содержания рецептора	В дни менструально цикла					
	1-5	6-10	11-14	15-19	20-24	25-28
	Содержание эстрадиола E ₂ в маточной вене pmol/ml					
	230,4±38,2	1731,5±123,8	1283,4±89,2	5956±72,1	792,4±80,3	249,2±41,9
	Содержание рецепторов E ₂					
В тканях эндометрий	60,55±15,4	89,38±40,0	49,5±14,3	44,68±10,4	65,4±14,3	44,36±18,3
миометрий	32,98±5,4	25,28±3,6	3,62±10,0	30,49±9,1	44,08±24,53	15,7±5,0
миома	28,25±13,3	54,22±24,0	26,42±10,0	11,86±2,8	35,73±20,13	19,1±6,0
	Содержание прогестерона П в маточной вене pmol/ml					
	6,9±0,1	6,9±0,2	12,4±0,9	19,4±1,2	21,6±1,3	10,2±0,7
	Содержание рецепторов П					
В тканях эндометрий	206,4±70,1	215,1±63,0	359,1±44,0	128,1±36,1	92,0±24,7	159,25±55,9
миометрий	109,5±34,5	96,25±30,6	187,1±26,1	44,38±8,8	96,55±55,0	50,11±19,5
миома	143,9±30,2	228,9±54,3	317,4±27,5	72,9±16,8	78,55±44,0	161,75±42,9

в локальном кровотоке может стать одним из главных факторов, регулирующих интенсивность течения процессов гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток миомы и миометрия. Например, у женщин, оперированных в середине второй половины менструального цикла, при концентрации прогестерона в маточном кровотоке ниже 4 нмоль/л, эстрадиола в локальном кровотоке содержалось в среднем 692,3±118 пмоль/л (n=48). В большинстве миоматозных узлов в удаленных препаратах матки при гистологическом исследовании зон роста не обнаружилось, узлы имели компактное строение, отека узлов не наблюдалось. Клинически интенсивного роста миомы в последние 5-6 месяцев до операции не наблюдалось. У другой группы женщин (n=37), оперированных в середине второй фазы менструального цикла содержание прогестерона в крови маточной вены колебалось в пределах от 8 до 14 нмоль/л. Эстрадиола в маточной вене у этих больных в среднем содержалось 1214,2±29,8 пмоль/л. Клинически у всех больных этой группы в последние месяцы перед операцией наблюдался рост матки, пораженной миомой, который можно было рассматривать как «рост миомы» среднего темпа. При гистологическом исследовании почти все миомы расценивались как «пролиферирующие», то есть во всех препаратах обнаруживались характерные зоны роста, свидетельствующие о довольно интенсивном течении процессов гиперплазии гладкомышечных клеток в зонах роста. Дегенеративных изменений в узлах миомы не наблюдалось. В третьей группе женщин (n=107), оперированных в середине второй фазы цикла, содержание прогестерона в маточной вене было большим 14 нмоль/л. Содержание эстрадиола в крови марочной вены в среднем составило 1431,2+171,8 пмоль/л.

Клинический «рост опухоли» у этой группы больных расценивался как «быстрый». При гистологическом исследовании у большей части женщин наблюдался резко выраженный отек узлов миомы и миометрия, появление множественных очагов нарушения микроциркуляции в виде зон стаза и кровоизлияний в ткань, зоны роста по периферии узлов выявлялись больше, чем в половине препаратов. Таким образом, удалось выявить три варианта «роста опухоли», связанных именно с особенностями локальной гормонаемии. При наличии у женщины сравнительно низкого содержания эстрадиола и прогестерона в локальном кровотоке, выявляется низкий темп роста узлов с обильным развитием его стромы (фиброзирование узла). Можно допустить, что, если и есть пролиферация в этих узлах, то она касается, в основном, трансформации низкодифференцированных стволовых клеток в фибробласты. Во второй группе женщин при сравнительно высоком содержании эстрадиола и невысоком содержании прогестерона в маточной вене и имеют место развитие типичного для миомы процесса гиперплазии гладкомышечных элементов сосудистой популяции, протекающего в основном за счет трансформации стволовых клеток периадвентициальной клетчатки, что проявляется в образовании и интенсивном развитии зон роста, а также полным ее замещением гладкомышечными клетками. Наконец, третья группа характеризуется высоким содержанием эстрадиола и прогестерона в локальном кровотоке и «быстрым ростом опухоли». При контактной микроскопии части этих препаратов было обнаружено, что увеличение массы узлов миомы в этих случаях происходит, в основном, за счет переобводнения узлов — развития отека в результате грубых нарушений кровообращения не только в ткани узла, но и всего миометрия, появления очагов некролиза в опухоли. Гладкомышечные клетки опухоли резко гипертрофируются (что подтверждалось морфометрическим исследованием ядер миоцитов). Зоны роста встречаются, но не так часто, как во второй группе наблюдений и имеют меньшие размеры, то есть, видимо, процесс «созревания» зон роста идет быстрее. Создается, таким образом, впечатление, что процесс эволюции узла миомы с момента образования материнской зоны роста в значительной мере обусловлен именно особенностями локальной гормонаемии матки. При наличии умеренной локальной гиперэстроэдиолемии и при практическом отсутствии в локальном кровотоке физиологически активных концентраций прогестерона феномен пролиферации, зависящий от «гиперэстрогении» протекает, в основном, по тому же типу, который наблюдается в экспериментальных условиях [75, 80]. Мобилизация и размножение камбиальных элементов сосудистой популяции происходит в силу срабатывания эффекта «доза-время», но в результате недостатчи прогестерона процесс дифференциации миоцитов не завершается — в опухоли преобладает соединительная ткань. При наличии в маточном кровотоке умеренных или высоких концентраций эстрадиола и сравнительно низких концентраций прогестерона возникает феномен пролиферации гладкомышечных клеток в поверхностных зонах опухоли с интенсивным развитием сливных зон роста. Причем, что крайне важно, речь идет не о процессах деления уже существующих гладко-

мышечных клеток, а о процессах интенсивной трансформации стволовых клеток периадвентициальной клетчатки в новообразованные гладкомышечные клетки. Поскольку индивидуальный анализ наблюдений показал, что у многих больных первой и второй групп уровень эстрадиола в маточном кровотоке существенно не различался, различия в развитии узла миомы можно было связать только с наличием неодинаковых концентраций прогестерона. Патологической интерпретации этого феномена может помочь анализ основательной экспериментальной работы Fujii и др. [101]. Авторы этой работы показали, что при введении одних эстрогенов морским свинкам в течение трех месяцев возникают множественные опухоли матки экстрагенитальной локализации, имеющие соединительнотканное строение. Световая и электронная микроскопия узлов выявила пролиферацию веретенообразных клеток под целомическим эпителием. Эти веретенообразные клетки и коллагеноподобный материал составляли основу возникших опухолевых узлов. Электронная микроскопия веретенообразных клеток этих узлов позволила авторам исследования прийти к заключению, что эстрогены продуцировали узлы из клеток, похожих на фибробласты. В другой группе животных после индукции опухолевых узлов эстрогенами им продолжали вводить эстрогены и небольшие дозы прогестерона. Веретенообразные клетки в подобных узлах были вытянуты больше и были длиннее, чем в узлах, которые индуцированы введением эстрогенов. Эти клетки интенсивно окрашивались по Гомори. Они больше напоминали гладкомышечные клетки. Серийные срезы позволили уточнить, что эти гладкомышечные клетки не происходят из гладкомышечных клеток сосудов. Электронная микроскопия позволила выявить внутреннюю структуру этих клеток, характерную для гладкомышечных веретен. То есть авторы этой работы показали, что при экспериментальной гиперэстрогении добавление небольших доз прогестерона ведет к образованию опухолевых узлов из стволовых клеток, которые дифференцируются в клетки, похожие на гладкомышечные. При введении одних эстрогенов узлы содержат, в основном, фибробласто-подобные клетки. При введении животному больших доз прогестерона вместе с эстрогенами узлы не возникают вовсе, а после их индукции большие дозы прогестерона ведут к рассасыванию экспериментальных опухолей. Последнее обстоятельство было известно и ранее [101, 116]. Данные наших исследований и приведенные выше материалы экспериментальных работ дают основание связать морфологическую основу роста узла миомы матки с характером локальной гормонемии, которая в свою очередь определяется особенностями функции яичников и регулирующих его деятельность систем. Это положение имеет важное практическое значение.

Факторы, влияющие на особенности локальной гормонемии матки

Безусловно, характерные особенности локальной гормонемии матки, свойственные физиологическим и патологическим состояниям, прежде

всего зависят от особенностей функционирования гормонпродуцирующих тканей яичника. Видимо существуют определенные физиологические параметры концентрации основных половых стероидов в общем кровотоке, при которых функционирование противоточных обменников либо ингибируется, либо не стимулируется, либо они функционируют в каком-то физиологическом режиме. Речь разумеется идет о локальной гормонемии матки, поскольку в маточной трубе содержание половых стероидов в локальном кровотоке намного превышающее их содержание в общем кровотоке — состояние физиологическое. Именно поэтому, говоря о значении функции яичников для организации режима локальной гормонемии матки мы не можем не учитывать и того, что в конечном счете режим локальной гормонемии этого органа регулируется все же особенностями функции противоточных обменников. Если принять величину функциональной массы миометрия за достоверный маркер такой организации локального гормонального гомеостаза матки, которая обуславливает либо увеличение числа миоцитов в миометрии, либо их гипертрофию, либо и то и другое, то оценивая динамику изменений функциональной массы и ее абсолютную величину можно с достаточно высокой степенью приближения к истине судить о характере локального гормонального гомеостаза у конкретной женщины за конкретный промежуток ее существования. Поясним это положение конкретным примером. Больная С., 31 года, повторно беременная, повторно родящая. Через 4 недели после задержки менструации обратилась в врачу, который установил наличие беременности и дал соответствующие рекомендации. Несмотря на то, что размеры живота у больной не соответствовали течению беременности, она повторно обратилась к врачу только через 18 недель после задержки менструации. В крайне тяжелом состоянии женщине произведено было опорожнение матки от пузырного заноса. Через 2 часа после этой операции больная погибла при явлениях массовой эмболии легочной артерии малигнизированными массами трофобласта. В крови из локтевой вены, взятой у больной, эстрадиол содержалось 92,2 нмоль/л, прогестерона 682,4 нмоль/л. Масса миометрия тела матки составляла 1118 г, то есть за 18 недель развития пузырного заноса при наличии соответствующих параметров локального гормонального гомеостаза масса миометрия у этой женщины произвела 5 или 6 циклов удвоения своей величины. Еще один пример — женщина 25 лет, не имевшая беременности. При профилактическом осмотре на предприятии обнаружена миома матки размером до 8 недель беременности. Ровно через год в связи с быстрым ростом миомы произвели миомэктомию одиночного интерстициально-субмукозного узла массой 525 г. Если ориентироваться на наши данные [49, 75, 80], то размер массы миометрия у нее в этот момент соответствовал приблизительно 300 г, то есть за год наблюдения масса миометрия могла пройти 2,5 цикла удвоения. Содержание эстрадиола в маточной вене в момент операции у этой больной составляло 3281 пмоль/л, прогестерона 21,4 нмоль/л. Больная оперирована на 21 день менструального цикла.

Наконец еще одно наблюдение. Больная 56 лет, 3 года менопаузы. В течение 15 последних лет наблюдалась по поводу миомы матки небольших размеров (около 7–8 недель беременности). После наступления менопаузы регрессии опухоли не отмечено. При гистологическом исследовании соскоба обнаружен аденоматоз. Произведена экстирпация матки с придатками. Масса миометрия оказалась равной 124 г, миомы 28 г. Эстрадиола в локтевой вене в момент операции оказалось 58 пмоль/л, в маточной вене — 386,4 пмоль/л, прогестерона в локтевой вене — 1,2 пмоль/л, в маточной — 1,8 нмоль/л. Из этих примеров видно, что ориентируясь именно на массу миометрия можно судить о характере локальной гормонемии матки. Причем, если еще учитывать особенности клинической картины заболевания, при котором фиксируется та или иная динамика функциональной массы миометрия, можно с достаточной вероятностью судить и о характере качественных ее параметров, например, о соотношениях эстрадиола и прогестерона. Констатация этого факта позволила нам провести экспертную оценку величины массы миометрия при различных патологических состояниях и таким образом получить косвенные свидетельства о факторах, оказывающих влияние на формирование количественных и качественных параметров локальной гормонемии матки. Одной из интересных в познавательном отношении групп больных оказались женщины, страдающие синдромом тазовых болей [47, 76]. Много лет, занимаясь этой проблемой, мы в конце концов пришли к пониманию того, что в основе патогенеза этого тяжелого и для больной и для врача страдания лежит формирование порочного круга, обуславливающего стойкое нарушение микро- и макроциркуляции в органах малого таза [47, 76]. Локальная нейро-циркуляторная дистония таза, существующая длительное время, сопровождается не только нарушениями в области организации тазового кровообращения, но, что не менее важно, и нарушениями в области проницаемости сосудистой стенки. Так вот, функциональная масса миометрия у 28 женщин, страдавших тяжелыми формами синдрома тазовых болей, потребовавших радикального удаления матки, оказалась равной $117,2 \pm 4,6$ г, то есть почти в 3 раза превышала свойственную норму ($41,4 \pm 0,4$ г). Никакой патологии миометрия и эндометрия в этих, специально отобранных нами для анализа случаях не отмечено. У 14 из них было исследовано содержание эстрадиола и прогестерона в локальном кровотоке матки — эстрадиола в локтевой вене в среднем содержалось $346,6 \pm 121,2$ гмоль/л, прогестерона — $12,2 \pm 0,7$ нмоль/л, в маточной вене — $1281,3 \pm 314,3$ и $48,6 \pm 1,2$ соответственно. У 23 из 28 женщин этой группы размеры яичников были увеличены в 1,5–2 раза и они были «поликистозными». Оперативные вмешательства произведены во второй половине овуляторного цикла, о чем свидетельствовало наличие желтых тел в яичниках и секреторных преобразований разной степени выраженности в эндометрии. Вторым, имеющим уже некое принципиальное значение, фактом явилось то, что миома матки, которая выявлялась у женщин с синдромом тазовых болей минимум на порядок чаще, чем в популяции,

всегда развивалась на фоне уже увеличенной функциональной массы миометрия. Поскольку миоматозные узлы при исследовании препаратов часто бывали размером менее 3 мм в диаметре — это размеры критической» массы первичного многогенного пролиферата перед его «одеванием» в собственную капсулу — мы полагаем, что параметры локальной гормональной, приведшие к увеличению функциональной массы миометрия, сформировались раньше, чем видимые узлы миомы.

У ряда больных с синдромом тазовых болей в основе патогенеза заболвания лежит травматический разрыв фиксирующего положение матки кардинальных и крестцово-маточных связок. Разрывы этих связок приводят к аномальной подвижности матки и длительной фиксации ее в положениях, резко затрудняющих венозный отток от органа. Заднее положение не флексированной матки просто «перекручивает» вены параметрия. Длительное «стояние» матки в подобном положении нарушает микро- и макроциркуляцию органа, способствует не только появлению изменений в тканях, которые можно квалифицировать как дистрофические, но и появлению признаков явной мобилизации камбиальных элементов в тканях околососудистой зоны. И на этом фоне четко выявляются увеличение коллагенообразования и гипертрофия миоцитов «силового» миометрия. Современные методы ультразвукового сканирования позволяют довольно точно определить объем полости матки и объем ее тела. Разница этих объемов позволяет судить о функциональной массе миометрия. Удельная масса миометрия близка к 1,0. Определив с помощью ультразвукового сканирования объем матки до и после хирургического исправления ее положения, можно судить об изменениях функциональной массы миометрия. Так у 36 женщин, у которых при диагностической лапароскопии были выявлены разрывы широких и (или) крестцово-маточных связок средний предполагаемый объем миометрия составил по данным ультразвукового сканирования $94,2 \pm 11,4$ см³ через 3 суток после лапароскопической фиксации матки круглыми связками (созданные антепозиции) — $84,3 \pm 14,7$ см, через 8 недель после операции — $61,7 \pm 4,9$ см. То есть действительно столь значительное снижение функциональной массы миометрия в конкретной ситуации нельзя объяснить только улучшением ее гемодинамики. Самым замечательным оказалось, однако, следующее наблюдение. У трех женщин из этой группы объем матки и после процедуры ее подвешивания длительное время оставался большим. Через 4 месяца после операции на фоне увеличивающегося объема матки стали четко выявляться узлы миомы.

Ранее мы уже много раз обращали внимание на то, что резко увеличенная функциональная масса миометрия после миомэктомии в течение 8 недель нормализуется. Если размеры матки после миомэктомии продолжают оставаться увеличенными — это один из наиболее достоверных клинических признаков, указывающих на продолжающееся формирование новых и развитие «старых», необнаруженных во время операции узелков миомы. Мы произвели надвлагалищную ампутацию матки у 21 женщины.

в связи с заболеванием придатков, которые до этого вмешательства перенесли миомэктомию при размерах матки от 12 до 18 недель. Субтотальное удаление матки произвели через 6–14 лет после миомэктомии при отсутствии рецидива опухоли. Средняя масса миометрия определенная по нашей методике [19, 30, 75] и у этой группы больных равнялась $44,8 \pm 4,1$ г. Эти данные в свое время позволили нам считать локальную гипергормонию «вторичным» феноменом, количественно-качественные показатели которой в определенной степени регулируются наличием в матке «постороннего» «эстрадиол-прогестерон-потребляющего» субстрата по принципу «стимуляции потреблением» [99, 50, 54, 55, 56, 64, 67, 70]. В самом деле, появление узла миомы в матке всегда сопровождается увеличением функциональной массы миометрия, удаление узла — ее нормализацией. В данной конкретной ситуации узел опухоли действует как триггер, обеспечивающий комплексное влияние на особенности локального гормонального гомеостаза матки. Важно то, что нормализация функциональной массы миометрия сопровождается не только морфологическими признаками субинволюции матки, но и приводит к нормализации состояния ее нервной и сосудистой систем. А может ли гиперпластический процесс в эндометрии обладать столь же выраженным триггерным эффектом «организуя» столь же разительные изменения в локальном гормональном гомеостазе матки?

Полноценность морфофункциональных преобразований эндометрия во время различных фаз менструального цикла как известно обусловлена специфическим воздействием на слизистую матки эстрадиола и прогестерона, концентрации которых в крови меняются на протяжении цикла по определенной, генетически детерминированной программе, характерной для каждого возрастного периода женщины. Известно, что в фолликулярную фазу цикла оптимальные концентрации эстрадиола не только обеспечивают физиологическое течение процесса пролиферации клеточных элементов эндометрия, но и повышает уровень его чувствительности к последующему воздействию прогестерона. Полноценность секреторных преобразований эндометрия, таким образом зависит не только от концентрации прогестерона их вызывающей, но и от качества и полноценности эстрогенной стимуляции слизистой матки в фолликулярную фазу цикла. То есть оптимальная по концентрационно-временным параметрам эстрогенная стимуляция эндометрия создает молекулярную основу «синергизма последовательности» при воздействии на эндометрий эстрадиола и прогестерона, регулируя, в частности, интенсивность синтеза специфических гормональных рецепторов клетки.

У 243 оперированных нами по поводу миомы матки женщин в предыдущие операционному два менструальных цикла не применялись какие-либо экзогенные гормоны, которые могли бы оказать влияние на состояние эндометрия. Эти больные оперированы во все дни (с 1 по 30) менструального цикла и наряду с исследованием особенностей локальной гормонемии у них производилось тщательное исследование всего эндо-

метрия. У 158 из них состояние эндометрия во всей матке соответствовало тому временному промежутку менструального цикла, в котором производилось оперативное вмешательство. Эти больные составили первую группу наблюдений. Во вторую группу включены остальные 85 наблюдений, отличавшиеся тем, что состояние эндометрия у них не соответствовало фазе цикла или имелись патологические его изменения. Так у 33 женщины этой группы, оперированных во второй половине менструального цикла (после 15 дня) секреторных преобразований в эндометрии не было обнаружено; эндометрий находился в состоянии пролиферации той или иной степени выраженности. У остальных 52 больных второй группы при гистологическом изучении состояния эндометрия было выявлено: у 10 крупные железистые полипы эндометрия, у 33 железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия и у 9 аденоматоз эндометрия. Особенности гормонемии у обследованных групп больных представлены в таблице 12. Как видно из таблицы 12 особенности общей и локальной

Таблица 12.

Содержание ($M \pm m$) эстрадиола (в пмоль/л) и прогестерона (в пмоль/л) в пробах крови из локтевой (ЛВ) и маточной (МВ) вен у больных миомой матки, оперированных в разные дни менструального цикла, в зависимости от функционального состояния эндометрия

Содержание половых стероидов в пробах крови	В дни менструального цикла			
	1-4	5-14	15-25	26-28
Первая группа больных (n=158)				
Эстрадиол:				
ЛВ	191,2±32,2	797,3±59,4	509,7±42,2	187,9±64,2
МВ	262,8±44,7	1772,9±91,3	2183,4±126,2	241,3±59,4
Прогестерон:				
ЛВ	1,35±0,3	7,18±1,1	25,81±1,62	11,82±3,4
МВ	2,86±0,7	15,6±1,8	32,37±1,81	12,17±5,4
Вторая группа больных (n=85)				
Эстрадиол:				
ЛВ	102,4±15,2	430,2±40,8	467,5±82,3	258,0±72,4
МВ	112,8±40,3	859,1±128,4	561,4±72,3	339,1±74,6
Прогестерон:				
ЛВ	1,39±0,9	8,84±1,3	15,26±2,1	12,8±3,8
МВ	2,92±1,5	8,99±2,1	17,49±3,2	13,38±5,2

гормонемии у первой группы больных свидетельствуют о том, что нормальному морфофункциональному состоянию эндометрия соответствуют режимы общей и локальной гормонемии, свойственные женщинам с миомой матки при наличии у них овуляторного цикла, но с признаками лютеиновой недостаточности. Реальная локальная гиперэстрадиолемия наблюдалась у этих больных с 5 по 25 день цикла ($p < 0,05 - 0,001$), а реальная локальная гиперпрогестеронемия с 5 по 14 дни цикла ($p < 0,001$). Индивидуальный анализ показал, что, например, у молодых женщин

(моложе 37 лет) с «быстрорастущими» миомами содержание эстрадиола в маточной вене довольно часто было в 5–10 раз, а прогестерона в 3–4 раза выше, чем в локтевой вене и в первую и вторую половину менструального цикла. Если ориентироваться на приведенные в таблице 12 данные, то можно судить что локальная гормонемия у больных первой группы характеризовалась довольно высоким уровнем содержания эстрадиола в маточной вене в пролиферативную фазу и в первую половину секреторной фазы цикла. Пролиферация эндометрия начиналась и завершалась, как показал индивидуальный анализ наблюдений, при содержании эстрадиола в маточном кровотоке не ниже 650 пмоль/л, а прогестерона не выше 12,0 нмоль/л. Полноценные секреторные преобразования эндометрия происходили при содержании прогестерона в локальном кровотоке не ниже 18–20 нмоль/л и эстрадиола не ниже 800–1000 пмоль/л. Явления регрессии секреторных преобразований эндометрия отмечались при концентрации прогестерона во второй фазе цикла около 12–15 нмоль/л, а эстрадиола ниже 400 пмоль/л. Можно думать, что минимальная концентрация прогестерона в маточном кровотоке, способная блокировать процесс пролиферации эндометрия, должна быть выше 15 нмоль/л. Как видно из таблицы 12 режим общей и локальной гормонемии у больных второй группы имеет ряд отличительных особенностей. Главная из них та, что содержание эстрадиола в пролиферативной и первой половине второй фазы цикла в локальном кровотоке у этих больных достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у больных первой группы. То есть действительно, неполноценность эстрогенной стимуляции эндометрия в первой половине цикла видимо приводила к неадекватному синтезу рецепторов прогестерона. Проведенные нами исследования показали, что динамика содержания рецепторов эстрадиола и прогестерона также, как в узле миомы и миометрии зависит от режима локальной гормонемии матки [11]. Судя по изучению содержания эстрадиола и прогестерона по фазам цикла, можно думать, что у больных второй группы часто имелись ановуляторные циклы. У 33 женщин, у которых во второй половине цикла были выявлены пролиферативные изменения в эндометрии, содержание эстрадиола в маточной вене колебалось от 150 до 600 пмоль/л, а содержание прогестерона у всех больных в маточной вене было ниже 8 нмоль/л несмотря на то, что у 8 больных в яичнике были обнаружены желтые тела. Наибольший интерес, однако, представил анализ 52 наблюдений, при которых выявлена патология эндометрия. У 26 женщин этой группы, оперированных в первую половину менструального цикла, содержание эстрадиола в маточном кровотоке колебалось в пределах от 70 до 1200 пмоль/л, а прогестерона от 1,2 до 15 нмоль/л. Судя по разбросам концентраций эстрадиола в маточном кровотоке в первой половине цикла можно было думать, что у женщин с низким содержанием этого гормона овуляция, вероятно, не произошла бы. У остальных 26 женщин этой же подгруппы, оперированных во второй половине менструального цикла, выявлена довольно пестрая картина. У 3-х больных с аденоматозом эндометрия, у 4-х с железистыми полипами и у

4-х с железистой гиперплазией эндометрия содержание эстрадиола в локальном кровотоке во вторую половину цикла колебалось от 25 до 550 пмоль/л, а прогестерона от 0,6 до 3,4 нмоль/л, что характерно для ановуляторного цикла. Ановуляция была подтверждена специальным исследованием яичников во время операции. (отсутствие желтых тел). У остальных 15 больных (из 26), оперированных во второй половине цикла, выявлено, что аденоматоз эндометрия (2) и его железистая гиперплазия (13) наблюдались при содержании эстрадиола в маточной вене от 500 до 2200 пмоль/л, а прогестерона от 15 до 63 нмоль/л. У части этих больных (7) участки патологически измененного эндометрия сочетались с участками, имевшими нормальное строение и выраженные секреторные преобразования. У всех этих женщин (15) в яичниках были обнаружены желтые тела. У 8 из них при наличии желтых тел в яичнике и параметрах локальной гормональной, свойственных овуляторному циклу, секреторных преобразований в эндометрии тем не менее обнаружено не было, однако не было обнаружено и участков эндометрия с нормальным строением. Анализируя изложенные выше факты, можно допустить, что индуцировать и обеспечить физиологически полноценное течение процесса пролиферации эндометрия в сроки, характерные для нормальной продолжительности этой фазы менструального цикла, могут концентрации эстрадиола в маточном кровотоке, близкие 800–2000 пмоль/л при одновременном содержании прогестерона, не превышающем 15 нмоль/л. Индуцировать и поддерживать перманентное течение пролиферативных процессов эндометрия, видимо, могут и низкие концентрации эстрадиола в маточном кровотоке, даже такие, как 80–200 пмоль/л при одновременном содержании прогестерона не выше 12 нмоль/л. Наш опыт показал, что, например, у больных с гонадальным дистенезом гиперпластические процессы эндометрия возникают после длительного, более 3–4 лет применения синтетических эстрогенов, когда их суммарная доза достигает 2000–2500 мг [42, 45, 48, 55, 56]. Можно предполагать, что длительное существование условий, при которых небольшие концентрации эстрогенов обуславливают явно не физиологическое течение процесса пролиферации эндометрия, много «опаснее» в плане возникновения гиперпластического процесса слизистой матки, который переводит ее в новое качественное состояние, в том числе и в плане чувствительности эндометрия к последующему воздействию прогестерона. Индуцировать и поддерживать развитие секреторных преобразований в нормально пролиферирующем эндометрии могут концентрации прогестерона в маточном кровотоке, превышающие 15–20 нмоль/л при одновременном содержании эстрадиола не ниже 200–800 пмоль/л. Если концентрации эстрадиола в маточном кровотоке в фолликулярной фазе цикла низкие (ниже 800 пмоль/л), то процесс пролиферации эндометрия завершается неполноценно (видимо не синтезируются в достаточном количестве рецепторы прогестерона) и даже при наступлении овуляции и поступлении в маточный кровоток «средних» концентраций прогестерона 15–20 нмоль/л

секреторных преобразований в эндометрии не происходит, либо, если они наступают, то совершаются неполноценно. Тот факт, что при соответствующих овуляторному циклу концентрациях эстрадиола и прогестерона в маточном кровотоке в эндометрии нередко обнаруживаются участки с нормальными секреторными преобразованиями и железистой гиперплазией эндометрия различной степени выраженности (вплоть до аденоматоза) свидетельствует о том, что на определенной фазе своего развития гиперпластический процесс эндометрия перестает контролироваться физиологическими концентрациями прогестерона. Анализ изложенных выше фактических данных позволяет высказать ряд предположений. Видимо пролиферирующий и патологически гиперплазированный эндометрий находится в качественно различных функциональных состояниях и различия эти имеют глубокую, вероятно уже молекулярно-биохимическую основу. В частности, имеют место нарушения синтеза рецепторных комплексов эстрадиола и прогестерона при развитии гиперпластических процессов в слизистой матки, что несомненно оказывает влияние на ее чувствительность к воздействию этих гормонов. Физиологическая пролиферация также как и ее патологические варианты — различные степени железистой гиперплазии эндометрия являются продуктом воздействия на слизистую матки определенных концентраций эстрадиола в определенные промежутки времени. Гиперэстрогенный эффект эстрадиола, таким образом, нельзя рассматривать только как следствие отсутствия воздействия на эндометрий определенных концентраций прогестерона. Физиологические концентрации прогестерона не смогут обусловить полноценные секреторные преобразования в эндометрии «неправильно» подготовленного низкими концентрациями эстрогенов. Видимо именно таков генез «парадоксальных» состояний эндометрия при миоме матки, когда при наличии в яичнике свежего желтого тела обнаруживают пролиферацию эндометрия. Между тем известно, что фармакологические концентрации прогестерона оказывают влияние и на гиперплазированную слизистую. Следовательно, снижение концентрации эстрадиола в маточном кровотоке в фолликулярную фазу цикла также является одним из патогенетических механизмов развития гиперпластических процессов эндометрия. Снижение содержания эстрадиола в фолликулиновую фазу цикла часто является следствием неполноценности течения процесса фолликулогенеза. Мы [57, 61, 62, 63] располагаем данными, позволяющими выявить наличие связей между нарушением функции гемато-фолликулярного барьера в яичнике, нарушением процесса фолликулогенеза и развитием гиперпластических процессов в эндометрии. Проведенные нами исследования позволили выявить наличие прямой связи между способностью фолликула яичника сохранять селективную проницаемость его стенки и конечным итогом его развития, т.е. фолликул с нормальной структурой непроницаем для «нежелательных» веществ. В то же время потеря барьерной функции гарантирует, что итогом развития фолликула (независимо от реальной стадии его развития, на которой произошло на-

рушение барьерной функции) будет либо дегенерация, либо атрезия. Можно предполагать, что сохранение барьерной системы фолликула яичника есть один из признаков его нормального функционального состояния и является гарантией его отбора для дальнейшей стадии развития или даже его участия в овуляции. Следовательно возможно, что помимо трофической и защитной функции, гематофолликулярный барьер обладает еще одной — регулирующей, определяющей выбраковку неполноценных ооцитов из репродуктивного фонда. Не исключено, что подобным способом осуществляется (наряду с другими протекторными механизмами) защита вида: при наличии неблагоприятных воздействий на фолликулярный аппарат, могущих повредить состояние яйцеклетки, происходит нарушение гематофолликулярного барьера и массовая выбраковка фолликулов из репродуктивного фонда и перевод их развития в атрезию. Однако этот биологически целесообразный феномен массовой выбраковки фолликулов из репродуктивного фонда может стать одной из причин развития ановуляции вследствие массовой атрезии фолликулов. При инфекционных, токсических, температурных, стрессовых и других влияниях на организм женщины гонадотропный эффект патологического агента может повреждать гемато-фолликулярный барьер непосредственно или опосредованно воздействуя на кровообращение фолликула. Таким образом, самые разнообразные факторы, воздействуя на организм женщины в определенных ситуациях, могут вести к нарушению функции гематогематического барьера фолликулов яичника, массовой атрезии фолликулов, развитию ановуляции, нарушениям процесса пролиферации эндометрия и индукции гиперпластических процессов слизистой матки. Клинико-гормоналогические сопоставления, проведенные у всей группы обследованных женщин, позволили предположить, что существуют диапазоны концентраций эстрадиола и прогестерона в локальном кровотоке матки, которые обуславливают развитие тех или иных функциональных состояний эндометрия. При концентрациях эстрадиола в локальном кровотоке ниже 150 пмоль/л и прогестерона ниже 0,6 нмоль/л наблюдается развитие атрофических процессов эндометрия; при концентрациях эстрадиола в локальном кровотоке матки, колеблющемся в пределах 200–600 пмоль/л и прогестерона в пределах до 12 нмоль в первую половину цикла возникает anomальное течение процесса пролиферации эндометрия с недостаточным синтезом рецепторов прогестерона, что при длительном поддержании таких параметров локального гормонального гомеостаза может привести к развитию гиперпластического процесса, особенно в условиях длительной ановуляции; при концентрациях эстрадиола в маточном кровотоке порядка 800–2000 пмоль/л и прогестерона не выше 15 пмоль/л в первую половину цикла процесс пролиферации завершается полноценно-слизистой матки подготовлена к воздействию физиологических концентраций прогестерона. При развитии полноценных секреторных преобразований в эндометрии даже высокие концентрации эстрадиола в маточном кровотоке (мы наблюдали

концентрации порядка 4–12 нмоль/л не вели к изменению физиологического состояния эндометрия. Между тем при низких концентрациях эстрадиола в маточном кровотоке во вторую фазу цикла (ниже 400 пмоль/л) секреторные преобразования эндометрия совершаются неолтоценно даже при относительно высоком содержании прогестерона.

В предыдущих главах мы уже рассматривали вопросы связи массы миометрия и режимов локальной гормонемии матки. Было показано, что масса миометрия контролируется локальной гормонемией [75, 80]. Увеличенная масса миометрия является объективным свидетельством наличия у женщины перманентной локальной гипергормонемии матки за сравнительно длинный промежуток времени. Если ориентироваться на продолжительность инволюционного процесса, то можно полагать, что при увеличении размера массы миометрия минимальный промежуток времени, во время которого в локальном кровотоке матки содержалось повышенное количество половых стероидов, может равняться 3 месяцам. У 33 женщины, оперированных в связи с наличием рецидивирующей железистой гиперплазии эндометрия и аденоматоза, сопровождавшихся метрорагией и не поддавшихся консервативной терапии, средний размер массы миометрия составил $96,4 \pm 21,2$ г, то есть был больше «нормального» для женщин этой возрастной группы в 2 раза. Поскольку ни у одной из этих женщин при исследовании содержания гормонов в периферической крови не было выявлено гиперэстрогении, можно полагать, что локальная гиперэстрадиолемия (среднее содержание эстрадиола в маточной вене у 14 из них составило $788,3 \pm 121,4$ пмоль/л), приводящая к гипертрофии миометрия, была связана с возникновением в эндометрии длительной существующего эстрадиолотребляющего субстрата определенной массы. Следовательно, раз возникнув и получив определенное развитие гиперпластический процесс эндометрия также как и узел миомы способен стать индуктором и стимулятором локальной гипергормонемии. Однако важно то, что увеличение массы миометрия при гипергормонемии «эндометриального происхождения» в тех случаях, когда практически полностью исключена овуляция (например, у женщины пожилого возраста) связано в основном с приростом массы соединительной ткани и коллагена, а не гладкомышечных элементов — преобладает фиброз миометрия. Недостаточно высокое содержание эстрадиола и прогестерона в локальном кровотоке не позволяет полностью завершаться процессу дифференцировки стволовых клеток в миоциты. Увеличение объема и массы новообразованного гиперпластического эндометрия является стимулом для усиления синтеза яичниковых гормонов, в частности, эстрадиола, и увеличения их переноса в локальные кровотоки матки. То есть, также как и при миоме матки создается типичный порочный круг на основе принципа «стимуляция потреблением». Следовательно, длительное существование гиперпластического процесса эндометрия является фактором риска его дальнейшего прогрессирования. Исходя из изложенного, можно предположить, что терапия выявленного у женщины гиперпластического процесса эндометрия

должна быть комплексной. В этот комплекс необходимо включить тщательное, максимально полное удаление гиперплазированной слизистой матки (тщательное выскабливание, крио-воздействие). В последующем целесообразно применение фармакологических доз гормона желтого тела в течение трех месяцев (физиологические дозы не действуют) вводя их циклично у женщин молодого и непрерывно у женщин климактерического и постклимактерического возрастов. В дальнейшем в зависимости от возраста больной необходимо стимулировать овуляцию или прибегать к поддерживающей терапии гестагенами. В связи с выявленной ролью локальной гипергормонемии матки в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия чрезвычайный интерес представляет рассмотрение вопроса о роли миомы матки как индуктора локальной гипергормонемии в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Одни исследователи [7, 10, 11] полагают, что миома матки есть фактор риска развития гиперпластического процесса эндометрия, поскольку в патогенезе миомы и гиперплазий эндометрия ведущая роль принадлежит «относительной гиперэстрогении», другие [21] считают, что материалы их исследований «опровергают существующие представления о зависимости изменений эндометрия и развития миомы матки от продукции эстрогенных гормонов». Приведенные выше нами материалы показывают, что существование гиперпластического процесса в эндометрии у больной с миомой матки даже при наличии у нее овуляторного цикла — объективная реальность. Между тем объективные данные изучения содержания яичниковых стероидов в локальном кровотоке показали, что развитой гиперпластический процесс эндометрия не подавляется физиологическими концентрациями гормона желтого тела. Следовательно, длительно существуя у женщин, имевших ранее ановуляторный цикл, гиперпластический процесс эндометрия стимулирует локальную гипергормонию, характерную для овуляторного цикла с лютеиновой недостаточностью, что может обеспечить возникновение пролиферации эндометрия вплоть до образования материнских зон роста, то есть образования миомы. Это один аспект связи гиперплазий эндометрия и процесса возникновения миомы, которого мы уже касались ранее. Второй, не менее важный, заключается в следующем. Например, у многих женщин в климактерическом и постклимактерическом периодах выявляется миома матки. Стойкая «возрастная» ановуляция и низкая общая насыщенность эстрогенами обуславливают возбуждение гипофизарной активности. Между тем, как показали наши прямые измерения, разница содержания эстрадиола в маточной и локтевой венах у женщин в постменопаузальном периоде, имевших миому матки, свидетельствовала о том, что и в этих условиях функционирование яичников осуществлялось в режиме локальной гипергормонемии. Причем абсолютное содержание эстрадиола (в пределах 300–800 пмоль/л) в маточной вене намного превышало его содержание в периферической крови (60–120 пмоль/л) при одновременно очень низком содержании прогестерона (около 0,3–0,8 нмоль/л). То есть параметры локальной гипергормонемии

матки, обусловленной существованием триггерного эффекта миомы, были таковы, что при их длительном поддержании чаще всего развивается гиперпластический процесс эндометрия. Следовательно, в пред- и постменопаузальном периоде жизни миому матки надо рассматривать как элемент риска развития и поддержания гиперпластического процесса эндометрия. Видимо не случайно у женщин, страдающих аденокарциномой эндометрия, некоторые исследователи выявляют сопутствующую миому матки чуть ли не в половине наблюдений [7]. Локальная гормонаемия как феномен, связанный с переносом части синтезируемых в яичнике стероидов в локальный кровоток матки, может создавать условия, в которых действуют две одновременно функционирующие системы регуляции функции яичников. Необходимость переноса части синтезируемых в яичнике половых стероидов в локальный кровоток матки активирует их деятельность по принципу «стимуляции потреблением» а, например, попадание большого количества эстрадиола в локальный кровоток матки может сопровождаться недостаточным его поступлением в общий, что по принципу «обратной связи», в свою очередь, приведет к активации гипофиза, выбросу ФСГ и последующей активации стероидогенеза в яичниках. В ряде наблюдений мы обнаружили, что при содержании эстрадиола в локтевой вене порядка 20–60 пмоль/л его содержание в маточной вене достигает 800–1200 пмоль/л. Интенсивная гипофизарная стимуляция яичников в таких случаях нарушает процесс фолликулогенеза и в свою очередь приводит к ановуляции. У многих больных на фоне ановуляции и сравнительно низкого содержания эстрадиола в общем кровотоке, содержание его в маточном кровотоке оставалось однако таким, при котором могут развиваться гиперпластические процессы эндометрия. Режим локальной гипергормонемии матки у женщин при наличии миомы может существовать столько времени, сколько функциональные возможности яичников остаются способными обеспечивать синтез эстрогенов в количествах, необходимых для поддержания процесса пролиферации эндометрия и предотвращения процесса атрофии миомы. Таким образом, миома в условиях ановуляции, вызванной эндогенными причинами, может являться фактором риска ускоренного развития гиперпластических процессов эндометрия. В то же время при наличии «полноценного» яичника миома матки столь значительно стимулирует синтез эстрадиола, что в условиях ановуляции, которая может быть вызвана местными причинами, истинная маточная гиперэстрадиолемия, не компенсированная прогестероном, достигает очень значительных величин.

Если рассматривать миому матки как продукт сравнительно длительного влияния на миометрий очень высоких концентраций эстрадиола при относительно низких концентрациях прогестерона, содержащихся в локальном кровотоке, то гиперпластический процесс в миометрии, приводящий к развитию миомы в реальном организме женщины является гиперпластическим процессом «второго порядка». В отличие от гиперпластического процесса «первого порядка» — разнообразных гиперплазий эндометрия,

которые развиваются при значительно более низких концентрациях половых стероидов. То есть для его реальной индукции нужна действительно очень значительная локальная гиперэстродиолемия при достоверно низком содержании в локальном кровотоке прогестерона. Подобные концентрационно-качественные взаимоотношения прогестерона и эстрадиола в локальном кровотоке наблюдаются только при наличии в организме женщины «сильного» яичника, способного секретировать большое количество половых стероидов. При определенных концентрационно-временных параметрах локального гормонального гомеостаза матки повторение во второй фазе цикла «гиперэстрогенного удара» по камбиальным системам сосудистой сети миометрия приводило в условиях лютеиновой недостаточности к развитию зон роста. Именно наличие лютеиновой недостаточности, явно связанной с нарушениями процесса фолликулогенеза, позволяет предположить, что феномен регулярного «гиперэстрогенного удара» по тканям матки есть следствие обобщенной патологической реакции яичника адаптивно-защитного вида. Развитию подобного вида реакций способствуют как эндогенные, так и экзогенные влияния, начиная от влияния на деятельность яичников и противоточных обменников патологического застоя крови в малом тазу у постоянно неудовлетворенной в сексуальном отношении женщины и кончая локальным проявлением разнообразных синдромов экологической дезадаптации.

Наши представления об общем патогенезе миомы матки человека и путях ее патогенетической профилактики и терапии

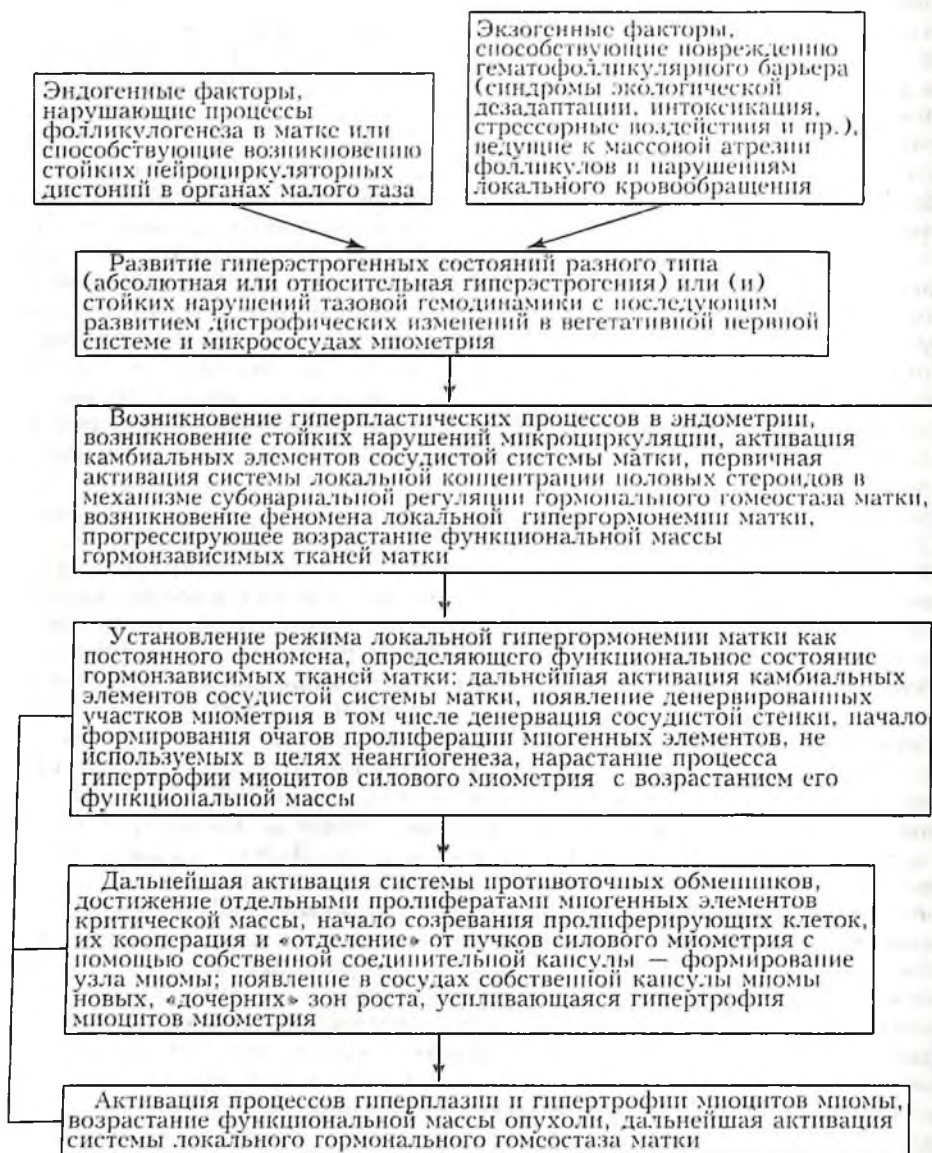
Если суммировать все сведения, имеющие то или иное отношение к освещению проблем патогенеза миомы, которые были изложены выше, то, пожалуй, сегодня можно утверждать, что, во-первых, миома матки является типичной гормонзависимой опухолью, а во-вторых, ее можно рассматривать как аномальный продукт анахронной гиперстимуляции эстрадиолом камбиальных элементов сосудистой системы миометрия, морфофункциональное состояние которых было уже повреждено патологическим влиянием особенностей локального гормонального гомеостаза матки. А если рассматривать субовариальную систему противоточных обменников не только как систему регуляции гормонального гомеостаза матки, то не исключено, что особенности морфофункционального состояния камбиальных структур миометрия, патологически реагирующих на гормональную гиперстимуляцию обусловлены воздействием и других биологически активных веществ, синтезируемых в яичнике. Во всяком случае можно ожидать, что биологически активные вещества с близкими половым стероидам онко-осмотическими свойствами или молекулярной массой также могут «переноситься» в локальный кровоток матки, как и половые стероиды. Если исходить из законов соответствия концентрации вещества внутри ткани и в окружающей ее среде, то сегодня отмечены соответствия

концентрации многих веществ в миометрии и крови из маточной вены. Есть основания полагать, что в фолликуле яичника в огромных концентрациях находятся вещества (например, факторы роста тканей, ангиогенетический фактор и др.) существенно влияющие на пролиферативные потенции тканей, которые могут по принципу противоточного обмена переноситься непосредственно в кровотоке матки. Но без влияния основного «гормона роста» тканей матки — эстрадиола невозможно развитие пролиферации ни в эндометрии, ни в миометрии. У женщины, в матке которых развиваются узлы миомы, в силу самых разных обстоятельств как эндогенного, так и экзогенного порядков возникают «гиперэстрогенные состояния» также самого разного вида — от состояний, когда в крови, омывающей матку, появляются действительно высокие концентрации эстрадиола при действительно низких концентрациях прогестерона, до состояний, характеризуемых в литературе как «относительная гиперэстрогения». Взаимообусловленные и взаимозависимые отношения во всей системе регуляции морфофункционального состояния тканей матки в условиях гиперэстрогенных воздействий вначале приводят к развитию стойких нейроциркуляторных дистоний в сосудистой системе гениталий с частым последующим развитием дистрофических изменений в региональных отделах вегетативной нервной системы [75, 80]. Появление «избыточного» по массе эстрадиолпотребляющего субстрата по принципу «стимуляции потреблением» или стойких циркуляторных дистоний, также сильно влияющих на процессы противоточного обмена, обуславливают возникновение феномена локальной гипергормонемии матки. Биологическая сущность этого феномена проявилась в том, что гормонзависимые ткани матки начинают функционировать в условиях гормональной гиперстимуляции. Поскольку эта гормональная гиперстимуляция анахронна, то есть она не согласуется с генетически детерминированной программой эволюции тканевых гормонзависимых субстратов матки, возникает десинхронизация и дискоординация в течении всех адаптивно-физиологических и адаптивно-регенерационных реакций тканей матки на это запредельное, не соответствующее реальной временной программе существования тканей, воздействие. Явно патологическая пролиферация, мобилизуемых эстрадиолом камбиальных элементов миометрия, формируется так же под влиянием «косвенных», опосредованных гиперэстрогеной эффектов — дегерметизации сосудов и денервации миометрия. Эти два явно патологических варианта воздействия гиперэстрадиолемии на гормонзависимые тканевые структуры миометрия, «открывают» путь для непосредственного воздействия высоких концентраций эстрадиола на камбиальные элементы, в физиологических условиях защищенных от него сосудистым барьером. Возникающий процесс пролиферации мобилизуемых эстрадиолом камбиальных элементов, равно как и их процесс дальнейшей дифференцировки в миоциты не согласуется с замедленной или вообще отсутствующей морфологической реакцией миометрия. Новообразующиеся

миоциты не используются как пластический материал неоглиогенеза (чего требует генетическая программа их мобилизации) и не могут вступить в «законную» связь с миоцитами силового миомерия в силу своего анахронного возникновения. Новообразующиеся гладкомышечные клетки вступают в кооперативные связи между собой и в конечном счете образуют анахронно возникший аномальный пласт миомерия — миому. «Опухолевый фактор» превращает ее в активное составляющее системы «опухоль-матка», во многом формируя условия локального гомеостаза, «выгодные» для существования и воспроизводства тканевых структур самой миомы [75, 80]. В общем, несколько схематизированном виде последовательность развития и роста миомы матки у человека можно выразить в виде следующей схемы.

На предлагаемой схеме можно выделить два ключевых момента патогенеза миомы матки у человека. Это комплекс явлений, связанных с появлением аномальной зоны роста, клеточный материал которой не будет расходоваться на пластические цели ангиогенеза, и возникновение феномена локальной гипергормонемии матки. Аномальность зоны роста, на наш взгляд определяется глубиной поражения эндотелиальной выстилки сосуда, участок которого, давший жизнь этой зоне роста, элиминируется. Локальная гипергормонемия, в частности гиперэстрадиолия является следствием изменения условий функционирования субовариальной системы регуляции локального гормонального гомеостаза матки, которые, в частности, могут быть связаны с появлением в матке «постороннего» эстродиолпотребляющего тканевого субстрата. В сущности все процессы, развивающиеся в матке после индукции локальной гипергормонемии в свою очередь оказываются фактором активации деятельности системы локальной концентрации и переноса гормонов в локальный кровоток матки, который действует по принципу «стимуляции потреблением». Собственно патогенез самой миомы матки может быть уложен в ту часть схемы, которая расположена ниже момента, который связан с возникновением феномена локальной гипергормонемии. Все экзогенные и эндогенные факторы и события, способствующие возникновению этого феномена — это факторы патогенеза гиперэстрогенных состояний, в самом широком смысле этого слова. Далекое не каждое гиперэстрогенное состояние приводит к развитию феномена стойкой локальной гипергормонемии, точно так же, как не каждый факт насыщения локального кровотока матки высокими концентрациями эстродиола приводит к возникновению аномальной зоны роста. В то же время, например, хроническая гиптоксемия работницы солями хлористого кадмия, вызывающая резкие нарушения функции гемато-фолликулярного барьера, приводит к развитию стойкой ановуляции, развитию гиперпластических процессов в эндометрии, что со временем, после достижения массы эндометрия какого-то индивидуально-критического значения индуцирует локальную гипергормонемию матки. Не исключено, что у такой женщины может развиться миома матки, поскольку на лицо возникновение ведущего фактора патогенеза опухоли. На этом примере можно продемонстрировать, что все

Схема патогенеза миомы матки человека



мероприятия, направленные на профилактику и своевременное лечение гиперэстрогенных состояний и гиперпластических процессов эндометрия по сути являются элементами патогенетической профилактики миомы матки. Следует также помнить, что радикальное удаление любого образования эндометрия, повышающего величину его функциональной массы, является специфическим средством не только патогенетической профилактики локальной гипергормонемии, но и средством ее ликвидации или снижения интенсивности. Исходя из сути предложенной нами патогенетической концепции миомы матки возможна разработка нескольких направлений патогенетической терапии этого необычайно широко распространенного новообразования. Первое направление включает в себя разработку способов снижения уровня локальной гормонемии матки за счет снижения выработки гормонов в яичнике до каких-то критических уровней, при которых не развиваются процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов. Это направление, перспективы которого уже оценены, получает широкое распространение в практике при использовании агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов. Второе направление связано с разработкой способов блокирования уже функционирующих аномальных зон роста. На перспективность подобных разработок указывает сама природа, блокируя аномальные зоны роста возрастающими концентрациями прогестерона при сроках беременности 6–8 недель и блокируя процесс гипертрофии в нерастягиваемых миоцитах таким же способом при беременности 10–12 недель. Клиницисты хорошо знают, что в некоторых случаях большие дозы прогестиннов останавливают рост матки при миоме. Длительное применение в обе фазы цикла небольших доз прогестиннов тоже снижают уровень гормонов в локальном кровотоке матки, в основном, за счет ликвидации «эндометриального» компонента гормонемии. Видимо перспективным, но пока не разрабатываемым направлением, может стать способ влияния на механизм локальной концентрации гормонов в субовариальной системе регуляции локального гомеостаза матки. В качестве метода профилактики рецидивов миомы и замедления роста удаленных при миомэктомии узлов можно использовать перевязку маточно-яичниковых сосудов, играющих важную роль в механизмах локальной концентрации гормонов. И, наконец, еще один принципиально важный метод патогенетического воздействия на ткань миомы — снижение чувствительности тканей опухоли к воздействию эстрогенов. Например, использование препаратов блокирующих рецепторы эстрогенов в сочетании с «ударными» дозами прогестерона может существенно повлиять на синтез специфических рецепторов в тканях опухоли. В сущности возможны комбинации разного рода воздействий на ткань опухоли и матки, влияющие на разные механизмы патогенеза миомы матки, но так или иначе направленные на механизм снятия локальной гиперэстрогении. Таким образом, в настоящее время можно говорить о формировании новой терапевтической доктрины, уточняющей основные положения патогенетического лечения этой самой широко распространенной доброкачественной опухоли женской половой сферы. Первым положением такого

рода следует признать утверждение о том, что изъятие «посторонних (аномальных) гормонзависимых» масс из матки разрывает порочный круг «стимуляции потреблением», резко снижает интенсивность локальной гипергормонемии матки и ведет к инволюции гипертрофированного миометрия. Иначе говоря, энуклеация узлов миомы и удаление гиперплазированного эндометрия является патогенетически обоснованным в высшей степени функциональным вмешательством.

Вторым можно признать положение о том, что разрыв маточно-яичниковых сосудистых связей нарушает функционирование противоточных обменников и значительно снижает уровень локальной гипергормонемии матки. Отсечение придатков матки от нее или перевязка маточно-яичниковых сосудов (в меньшей степени) являются также патогенетически обоснованными функциональными вмешательствами, сильно влияющими на режим локального гомеостаза.

Третьим положением можно считать то, что любые вмешательства, направленные на улучшение гемодинамики матки и яичников, в особенности влияющие на отток крови от этих органов, оказывают влияние на функционирование противоточных обменников. Поэтому разного рода «вспомогательные» операции, такие, например, как исправление положения матки, рассечение рубцовых сращений с мобилизацией органов, воздействие на верхнее или нижнее подчревные сплетения также имеют функциональный характер и должны применяться при лечении миомы. И, наконец, последнее — все виды воздействия на функцию яичника, снижающие продукцию в первую очередь эстрадиола также являются высокофункциональными патогенетически обоснованными методами лечения миомы матки.

Анализ итогов многолетней работы по проблемам патогенеза миомы матки привел нас к пониманию того, что миому матки необходимо лечить уже на доклинической стадии ее развития, ибо совершенно очевиден патогенетический постулат — чем меньше масса миомы, тем менее выражен весь комплекс морфофункциональных нарушений, который стимулирует ее рост. На повестку дня неизбежно должен встать вопрос о разработке способов микроминиатюризации патогенетического воздействия как на ткань опухоли, так и на ткань эндометрия.

ЧАСТНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ МИОМЫ МАТКИ

Значение в патогенезе маточных кровотечений морфо-функциональных особенностей матки при миоме

В последние годы хроническая анемизация как исход некомпенсированных метрорагий при миоме матки фигурирует среди показаний для оперативного лечения более чем у 70% женщин. В условиях реально складывающейся в Санкт-Петербургском регионе экосоциальной системы, предъявляющих чрезвычайно высокие требования к адапционным возможностям человека, наличие у больных анемизирующих маточных кровотечений становится одним из важнейших факторов, способствующих ускоренному развитию тяжело текущих дезадаптационных синдромов. В современной гинекологической литературе нет недостатка в сведениях, относящихся к так называемым «дисфункциональным маточным кровотечениям». Не секрет, что большинство ведущих авторов считают маточные кровотечения при миоме матки «дисфункциональными», в основном зависящими от «нейроэндокринных расстройств» [10, 11, 21]. Между тем многолетнее изучение особенностей функциональной морфологии матки при миоме свидетельствует о том, что при развитии этой опухоли в матке первично создаются условия для повышенной менструальной кровопотери.

Одним из этих условий является связанное с гипертрофией миометрии мощное развитие его сосудистой, особенно венозной сети. При росте узла опухоли и сопутствующей этому росту гипертрофии миометрии развитие его сосудистой сети совершается по генетически детерминированной программе, свойственной беременности. Особенностью этого развития является чрезмерная гипертрофия венозной системы матки, формирующей ее дренажную систему, мощность которой во много раз превышает реальные потребности оттока [75, 80]. Причем вместе с очень сильным развитием «разделительного венозного синуса», локализованного между наружным и внутренним слоями миометрии, не менее сильным развитием венозной системы самого внутреннего мышечного

слоя, также сильно развиваются венозные сплетения в базальном слое эндометрия (аналог децидуального сплетения при беременности). Если учесть еще хорошо известный факт затруднений оттока крови от матки при развитии в ней миомы, генез которого связан с «миометральным» фактором [58, 75, 80], то совершенно очевидно то, что при повреждении вен эндометриального сплетения создаются условия для повышенной кровопотери. Вторым немаловажным обстоятельством является также следующее. Понятно, чем больше площадь отторгающегося эндометрия, тем больше «кровоотсасывающая поверхность» естественно, больше кровопотери. Мы много раз обращали внимание на то, что по мере роста миомы и гипертрофии миометрия увеличивается площадь эндометрия [75, 80]. Эта зависимость прямая и высокодостоверная (коэффициент корреляции $0,82 \pm 0,17$, $p < 0,001$). Например, уже при обычных размерах матки, пораженной миомой, соответствующих 8–9 неделям беременности масса миометрия возрастает с 40–60 г до 120–149 г, а площадь эндометрия с 15 до 35 см². При возрастании объема матки до 12 недель беременности масса миометрия увеличивается до 160–180 г, а площадь эндометрия до 50–60 см², при величине матки около 16 недель беременности показатели характеризующие изменение этих величин достигают уже 220–240 г и 80–90 см² соответственно. Совершенно очевидно, что уже сам факт значительного увеличения площади эндометрия при развитии миомы матки является генетически детерминированным условием повышенной кровопотери. Несомненно способствует повышенной кровопотере также обнаруженный нами [75, 80] факт «географического мозаицизма» в состоянии эндометрия в разных отделах матки. Наличие зон эндометрия, находящегося не только, например, на разных стадиях секреторных преобразований, но и в принципиально разных морфофункциональных состояниях скорее присущий миоме матки, чем редкий феномен. Например, в перешеечной части матки у всех обследованных нами женщин [75] соответствующие фазе и дню цикла преобразования эндометрия были всегда менее выражены, а часто и «отставали» от соответствующих преобразований эндометрия, локализованного в более верхних отделах матки. Почти в 1/3 случаев мы находили участки эндометрия, находившиеся в качественно различных состояниях. Например, в лютеиновой фазе цикла рядом с эндометрием, проходящим секреторные преобразования находились участки его с выраженной железистой гиперплазией, полипозом и даже аденоматозом. Безусловно, что наличие участков эндометрия с резко отличными морфофункциональными свойствами нарушает процесс его одновременного равномерного отторжения, что в свою очередь также способствует увеличению кровопотери, поскольку кровоотделение продолжается больший промежуток времени.

Очень важным фактором, во многом определяющим величину кровопотери, является локализация узла миомы и связанные с этим особенности морфофункционального состояния матки [10, 11, 75, 80]. Субмукозное и интерстициально-субмукозное расположение узлов способствует не

только темпу увеличения и гипертрофии миометрия и возрастанию площади эндометрия, но и оказывает сильное влияние на моторику матки. Даже небольшое динамичное изменение объема узла при этой локализации, например, связанное с изменением гемодинамики матки во время разных фаз менструального цикла, оказывает мгновенное воздействие на тонус миометрия и активируют его спонтанную сократительную активность. Нам давно известны как и повышенная при миоме матки склонность миометрия к разрывыванию спонтанной сократительной активности миометрия, так и резко выраженные его механо-рецепторные свойства [58, 65, 73, 75, 80]. Известна зависимость тонуса миометрия от величины перфузионного давления [75, 80]. Также хорошо известно, что локальная гиперэстрогемия резко снижает сосудистую, в основном артериальную резистентность, что увеличивает кровоток в миометральном контуре матки [75, 80]. В первой части книги мы показали, что даже при овуляторном цикле в локальной гормонемии матки всегда присутствует элемент лютеиновой недостаточности. Недостаток прогестерона в локальном кровотоке не в состоянии блокировать механорецепторные свойства миометрия. Поэтому малейшее увеличение объема узла, деформирующего полость матки или расположенного в ней, мгновенно через механорецепторный механизм обратной связи по растяжению активирует как спонтанную сократительную активность, так и повышают тонус миометрия [58, 75, 80]. Например, даже неизбежное при увеличении кровотока в матке возрастание объема узлов, естественно возникающее в лютеиновой фазе цикла, может провоцировать сокращение маточной мускулатуры. Повышение тонуса миометрия и его сокращения в свою очередь резко нарушают отток крови и лимфы от узла, что опять таки способствует увеличению его объема. А это, в свою очередь, активирует сократительную активность миометрия. В этих условиях сокращения миометрия начинают преждевременную отслойку еще не подготовленного к отторжению эндометрия, который также увеличивает свой объем на фоне нарушенного оттока крови от матки. При прямом измерении внутриматочного давления его величины достигают на высоте сокращения 180–200 мм рт. ст. В условиях резко расширенной полости матки и большой площади эндометрия повышение внутриметрального давления ведет к адекватному повышению давления в заблокированных венозных коллекторах матки, что может привести к разрыву сосудов и усилению кровотока. Хирургам хорошо известны массивные «подэндометриальные» и межмышечные кровоизлияния, обнаруживаемые при удалении матки с субмукозной или субмукозоинтерстициальной локализацией узлов, в случаях, когда операция проводилась в экстренном порядке в связи с профузным маточным кровотечением. Клиническим проявлением описанного выше сложного патогенетического механизма являются длительные, болезненные, обильные месячные, переходящие в особо тяжелых случаях в бессистемные метрорагии с «рождением» истинно субмукозных узлов.

Важным следствием описанного выше механизма повышенной кровопотери является также то, что неравномерная «отслойка» эндометрия.

высокие цифры внутриматочного давления, «зияние» травмированных венозных сплетений может способствовать забросу освобождаемых тромбопластических веществ в общий кровоток, что может спровоцировать их патогенное влияние на системы общего и местного гемостаза. Уже в середине 70-х годов, оценивая патогенетическое значение картины диффузного нарушения микроциркуляции в миометрии, которые мы обнаружили при контактной, в том числе витальной микроскопии, мы не исключали участия в этом процессе механизма Д.В.С. Безусловно также, что, как на иммунную систему, так и на систему гемостаза оказывают влияние постоянно находящиеся в теле миомы некробактериальные массы различной величины. Не исключено, что при достижении этой массы какой-то критической величины возникает возможность развязывания различных патологических реакций системы гемостаза, начиная от появления внутрисосудистых тромбов в сосудах опухоли и миометрия и кончая нарушением местной системы гемостаза. В свое время гематологическая и биохимическая проблемы подобного рода широко обсуждались в медицинской литературе, правда в несколько ином аспекте. Уместно в этой связи вспомнить период увлечения использованием средств, повышающих свертываемость крови при маточных кровотечениях. Нельзя, наконец, не учитывать и того, что повышенная кровопотеря, приобретающая у больных миомой матки характер хронической кровопотери, довольно скоро истощает адаптивные возможности организма женщины, в частности систем кроветворения и гемостаза и способствует развитию хронической тканевой гипоксии со всеми вытекающими отсюда последствиями.

К сожалению, в научной, учебной и методической литературе нередко проводится мысль о том, что маточные кровотечения при миоме матки не имеют каких-либо принципиальных особенностей, позволяющих выделить их из группы так называемых «дисфункциональных» маточных кровотечений. Нет никакого сомнения в том, что особенности локального гормонального гомеостаза во многом определены функциональным состоянием яичников и управляющих его функцией супраовариальных систем; и именно они играют большую роль в организации процессов патологических преобразований эндометрия и определяют тонус и сократительную активность миометрия. Но нам еще раз хотелось бы подчеркнуть, что при развитии миомы матки в ней появляется механизм регуляции муральной гемодинамики, который неизбежно приводит к увеличению наружного кровотечения при отторжении эндометрия. Этот механизм сродни тому, который формируется при беременности и используется в родах как важнейший биомеханический фактор, определяющий деформацию шейки матки [52, 75, 80]. В сильно развитых венозных депо миометрия накапливается (депонирована) большое количество крови, поскольку интенсивность артериального потока крови в муральных сосудах миометрия не снижается даже при высоком внутриматочном давлении (до 160 мм рт. ст.) Накоплению, силовому депонированию крови в эти венозные резервуары способствует повышение тонуса миометрия. При

внутриматочном давлении в 25–30 мм рт. ст. отток венозной крови от матки прекращается и депонирование крови продолжается вплоть до достижения внутриматочного давления большего 160 мм рт. ст. и, при сильно болезненном сокращении матки, через ее зияющие сосуды выдавливается в полость большой объем депонированной крови. И чем больше масса миометрия, чем больше площадь отторжения эндометрия, тем больше величина эксфузируемой во время сокращения матки крови. При этом следует помнить о том, что и гиперплазированная слизистая матки, и развивающиеся в ней полипы и накапливающиеся в полости матки сгустки крови играют роль несжимаемого внутриматочного субстрата, который в свою очередь оказывает воздействие на механорецепторный механизм и сократительную активность миометрия такое же действие, как и субмукозный узел. Это надо помнить всегда, поскольку если в матке, то есть в ее полости находится несжимаемый гидравлический субстрат, то применение сокращающих матку средств может только усилить кровотечение, если он не отторгается наружу. Поэтому при обильных маточных кровотечениях и помогает инструментальное удаление из полости этого гидравлического субстрата, растягивающего миометрий. Удаление субмукозного узла, полипов эндометрия, гиперплазированной слизистой и даже «старых» сгустков крови ведет к уменьшению полости матки, изотоническому сокращению миометрия, его релаксации, снятию механизма силового депонирования и силовой эксфузии крови из поврежденных миометриальных и субэндометриальных сплетений. Но при этом величина внутриматочного давления оказывается достаточной для сжатия зияющих вен и организации процесса гемостаза. Наличие этих механизмов, обуславливающих повышенную кровопотерю при развитии в матке миомы не всегда учитываемых врачом, который, подчас, неоправданно долго борется с маточным кровотечением с помощью средств консервативной терапии. Таким образом, в генезе повышенной кровопотери при маточных кровотечениях различной этиологии у больных миомой матки ведущую роль играют три основных фактора, а именно: а) патологическая трансформация матки с увеличением ее полости и площади эндометрия; б) неравномерность морфофункциональных изменений эндометрия и нарушение процесса его отторжения; в) нарушения функции яичника.

Следовательно, в основе патогенетической терапии маточных кровотечений должны лежать мероприятия направленные на: а) борьбу с патологической трансформацией матки при миоме, направленную в первую очередь на уменьшение полости матки и площади эндометрия, чему в последние годы стали придавать особое значение [9, 18, 24]; б) нормализацию процессов морфофункциональных изменений эндометрия, особенно организацию равномерности и полноценности его секреторных преобразований и нормализацию процесса его отторжения и эвакуации из полости матки и в) нормализацию функции яичника, особенно необходимо профилактировать лютеиновую недостаточность и длительную хроническую ановуляцию.

Частный патогенез «быстрого роста» миомы матки

Изучив динамику показаний для оперативного лечения миомы матки в ИАГ им. Д.О. Отта РАМН за 1969–1999 гг. (около десяти тысяч операций) мы установили, что «быстрый рост» опухоли как монопоказание для вмешательства встречался от 9,4 до 14,7% случаев. Вместе с тем «быстрый рост» и большие размеры опухоли отмечены от 43,2 до 54,8% случаев. Правда к этим показаниям уже часто присоединялось и ведущее — хроническая анемизация больной, связанная с маточными кровотечениями. О «быстром росте» миомы судили по данным наблюдений за конкретный период времени. Известно, что как о «размерах опухоли», так и о ее «быстром росте», в основном, судят по впечатлениям врача, производившего внутреннее исследование, который оценивает и величину матки, пораженной опухолью и ее динамику за какой-то срок наблюдения. В настоящее время очень распространено представление о том, что «быстрый рост опухоли» характеризуется изменением размеров матки, пораженной миомой, которая «за один год или более коротких промежутков времени» увеличивается соответственно 4–5 неделям беременности и больше [10, 11, 23]. Между тем, эта широко используемая в клинической практике рекомендация весьма уязвима как с формально-логических, так, что несомненно важнее, и с патогенетических позиций. Что означает термин «рост опухоли» вообще и «быстрый рост опухоли» в частности, когда речь идет о миоме матки? Даже самые современные методы исследования, такие как ультразвуковое сканирование или компьютерная томография могут дать исследователю только одну возможность — оценить изменение объема опухолевого узла (или узлов) за конкретный промежуток времени. В обычной же клинической практике врач судит о росте опухоли, ориентируясь на динамику размера матки. Узел миомы входит составной частью в комплекс «тело матки-опухоль», который, как было продемонстрировано выше, сопряжено меняет массу своих компонентов. Вынося суждение о «быстром росте опухоли» после очередного внутреннего исследования, врач не может точно знать, за счет какого компонента комплекса «матка-опухоль» увеличивается объем самого комплекса. С другой стороны, врач никогда не знает, какова же истинная причина увеличения объема того или иного компонента комплекса. В последнее время в медицинской литературе появились термины «истинный» и «ложный» рост опухоли применительно к миоме матки [10, 11, 98]. Рост миомы матки расценивается как «истинный», если в его основе лежит пролиферация ее гладкомышечных элементов и «ложным», если увеличение объема опухоли связано с возникновением в ее паренхиме дегенеративных изменений и отека. С биологической точки зрения термин «рост опухоли» может толковаться однозначно — он обозначает увеличение клеточной массы опухоли, контролируемое в каких-то пределах организмом женщины при доброкачественных и не контролируемое при злокачественных

опухолях. С этой точки зрения термин «ложный» рост опухоли биологически не состоятелен. Важно однако следующее: простая констатация факта увеличения объема миоматозной матки, даже с учетом знания темпа сопряженного увеличения массы гипертрофирующегося миометрия, не дает врачу возможности выяснить причину увеличения объема опухоли наверняка. Наши исследования позволяют привести следующую логическую схему оценки симптома увеличения объема миоматозной матки. У больных с наличием хронической ановуляции, не сопровождающейся абсолютно высокой локальной гиперэстрогенией, увеличение массы опухоли происходит очень медленно и сопровождается ее вторичным фиброзированием. У женщин с двухфазным циклом при выраженной недостаточности второй фазы рост опухоли происходит в основном за счет пролиферации гладкомышечных клеток, осуществляемой с помощью дифференцировки стволовых клеток в миоциты. У женщин с высокой продукцией прогестерона пролиферация гладкомышечных клеток протекает возможно менее интенсивно, но зато процесс их гипертрофии выражен максимально. Современная трактовка клинического значения понятия «быстрый рост» опухоли при миоме матки, широко распространена в научно-методической и лечебной литературе и основана не на совсем адекватном представлении о факторах, осуществляющих увеличение массы как опухолевых узлов, так и самого органа в единицу времени: эти представления вовсе не учитывают значительное увеличение массы самой матки за счет сопутствующей росту узлов миомы гипертрофии миоцитов миометрия, не учитывают наличие процесса очень выраженной гипертрофии миоцитов самой миомы и переоценивают значение митотического деления дифференцирующихся многоклеточных элементов опухоли, как основного источника гиперплазии ее ткани. В первых главах книги приведены комплексные доказательства того, что ведущими процессами, обуславливающими увеличение массы комплекса «опухоль-матка» при миоме являются процессы гипертрофии миоцитов миомы и миометрия, а также новообразование миоцитов из клеток-предшественников; удвоение количества ДНК в ткани опухоли как следствие митотического деления клетки (миоцитов) — процесс в ткани миомы, особенно «быстрорастущей», скорее редкий, чем определяющий. По мере роста узла миомы, независимо от темпа удвоения его массы, клетки опухоли никогда не дедифференцируются, а наоборот, в «быстрорастущих» миомах идет постоянный процесс созревания, старения и гибели миоцитов по мере последующего включения в массу миомы все новых и новых миоцитов, образующихся в ростковой (наружной) зоне опухолевого узла. Процесс гипертрофии миоцитов в узле миомы, полиплоидизация наследственного материала в их ядрах, изменения в ультраструктуре и, особенно, во взаимоотношениях миоцитов, наблюдаемых в «быстрорастущих» узлах скорее свидетельствуют не об усилении пролиферативного, в частности, бластомогенного потенциала многоклеточных элементов опухоли, сколько о нарушении нормального течения процессов гиперплазии и гипертрофии миометрия. Причем есть основания полагать,

что темп увеличения массы миомы и сопутствующее увеличение массы гипертрофирующегося миометрия прямо зависят от особенности локального гормонального гомеостаза матки. Именно при синергичном воздействии на ткань эстрадиола и прогестерона наблюдаются изменения, наиболее полно соответствующие представлениям о формировании сократительной структурно-функциональной единицы миометрия в опухолевых узлах при их «быстром росте». Однако увеличение абсолютной суммарной массы опухоли, особенно остро наступающее, во многом зависит также от нарушения опухолевого кровообращения и как следствие развития некробиотических изменений ее тканей. А поскольку понятие «быстрый» рост опухоли по мотивам «онконастороженности» все еще ассоциируется с угрозой малигнизации миомы, то подавляющее большинство женщин, имеющих «быстрорастущую» миому, подвергаются радикальному лечению. Приведенные выше материалы наших исследований, как представляется, дают основания полагать, что морфологические особенности роста узлов миомы опосредованы не первичным изменением гистобластических потенциалов клеток, составляющих основу миомы матки, а особенностями регуляции процессов гиперплазии и гипертрофии ее клеточных элементов. Эта концепция позволяет утверждать, что малигнизация миомы матки не должна расцениваться как процесс, органически связанный с пролиферацией гладкомышечных клеток опухоли. По нашему мнению трансформация миомы в миогенную саркому процесс скорее случайный и по вероятности возникновения не превышает частоту возникновения миогенной саркомы матки вообще. Например, на 8739 препаратов матки, удаленных по поводу миомы, мы обнаружили всего три случая ее доказательной трансформации в саркому. Некоторые исследователи показали, что миогенная саркома как продукт малигнизации миомы матки встречается только в 0,7% случаев. Другие полагают, что у женщин, имеющих миому матки, риск малигнизации узла опухоли в 30 раз (!) меньше, чем риск возникновения любой другой злокачественной опухоли экстрагенитальной локализации [103]. Критерии, на основе которых патологоанатомы часто выносят суждение о трансформации миомы в миогенную саркому настолько индивидуальны, что уже это одно обстоятельство позволяет оценить пестроту статистических материалов, освещающих вопросы частоты малигнизации этого вида опухоли. Особенно велик процент «гипердиагностики» миогенной саркомы при срочном гистологическом исследовании быстрорастущих отечных узлов миомы.

Е.М. Вихляева и Л.Н. Василевская [10, 11] полагают, что по основным морфологическим признакам можно выделить три формы миомы матки: простые миомы, развивающиеся по типу доброкачественных мышечных гиперплазий; пролиферирующие миомы, обладающие морфогенетическими критериями истинной доброкачественной опухоли миометрия: так называемые предсаркомы, которые по некоторым данным [98] являются «этапом» на пути истинной малигнизации, но не обязательно превращаются в саркому. Некоторые исследователи [98] выделяют эту особую форму пролифери-

рующих мном-предсарком на основании выявления множественных очагов пролиферации мнотенных элементов, с явлениями атипии, неоднородности ядер клеток и появления на определенных участках многоядерных клеток с крупными гиперхромными ядрами. В то же время есть данные, полученные на основании анализа большого материала, которые свидетельствуют о том, что ядерные аномалии в клетках миомы матки очень часто выявляются при появлении ишемических некрозов опухоли [114]. Многоядерные клетки и клетки с крупными гиперхромными ядрами всегда располагаются на границе участков зоны некрозов. Основную роль в появлении клеточных аномалий подобного рода в узлах миомы играет тканевая гипоксия. Наличие ядерных аномалий в клетках узлов миомы, в которых участки пролиферации мнотенных элементов соседствуют с участками некробиотических изменений не следует считать признаком их малигнизации. Следовательно, если учесть некоторую склонность к гипердиагностике частоты малигнизации узлов миомы и тот факт, что большинство настоящих мнотенных сарком выявляют у женщин в постклимактерий (средний возраст 58,5 лет) и что вероятность развития саркомы из узла миомы в реальной обстановке действительно не велика ($=0,2-0,75\%$), увеличение размеров матки, особенно быстрое у женщины молодого возраста можно считать связанным с причинами генетически очень далекими от процесса малигнизации опухоли. Мы полагаем, что настало время для принципиальной смены акцентов в структуре онконастороженности врачей, обслуживающих больных миомой матки.

Несомненно, во много-много раз более частой причиной быстрого увеличения размеров мнотатозной матки является усиление темпа гипертрофии гладкомышечных клеток опухоли и миометрия и часто сопутствующее им развитие нарушений кровообращения с появлением отека тканей опухоли и последующим возникновением участков некробиоза. Было показано, что развитие участков некробиоза в тканях миомы матки сопровождается развитием дегенеративных изменений в нервных стволах и окончаниях миометрия, выраженных нарушений микроциркуляции и массовой дегрануляцией тучных клеток [30, 31, 32]. Причем некробиоз развивается в узлах, действительно быстро увеличивающих свой объем. С одной стороны высокое содержание эстрадиола и прогестерона в локальном кровотоке матки приводит к созданию условий для усиления процесса гипертрофии и обводнения гладкомышечных клеток миометрия и опухоли, а с другой — увеличение объема опухоли ведет к изменениям кровообращения, особенно микроциркуляции и венозного оттока, которые неизбежно сопровождаются появлением стазов и нарастанием процесса обводнения ткани. Создается замкнутый круг, который неизбежно ведет к изменению химизма тканей, к развитию гипоксии и последующим некрозам. Ранее мы указывали, что в миоме матки развивается особый вид муральных сосудов, лишенных активной способности суживать или увеличивать свой просвет. Скорость течения крови по такому сосуду и площадь его поперечного сечения прямо связаны с величиной перфузионного и трансмурального давлений, а последнее представляет разность давлений

на внутренней и наружной поверхности сосуда. При отеке узла и увеличении его объема включаются ряд механизмов. Один из них — это увеличение тонуса контактного миометрия, если соотношение концентрации прогестерона и эстрогенов в локальном кровотоке недостаточно для обеспечения «нечувствительности» миометрия к растяжению, то есть не обеспечивает его релаксацию. Отек тканей узла ведет к блоку его собственных вен и затруднению оттока, что в свою очередь усиливает пропотевание жидкости из сосудов в окружающие ткани. Отек ткани узла ведет к снижению величины трансмурального давления в собственных сосудах миомы, во-первых потому, что повышается величина давления в отекающих тканях, окружающих сосуд, во-вторых потому, что в результате увеличения их объема суживается просвет сосудов, что обуславливает снижение перфузионного давления, так как возрастает общее сосудистое сопротивление. Снижение перфузионного и трансмурального давлений ведет в свою очередь к снижению объемной скорости кровотока, что на фоне увеличения внутритканевого давления неизбежно сопровождается развитием тканевой гипоксии. Проведенное нами контактно-микроскопическое исследование толстослойных срезов миомы матки с одновременным исследованием режима локальной гормональной у женщины с симптомом «быстрого роста» опухоли показало следующее. Нарастающий отек ткани узла с появлением в разных участках опухоли кровоизлияний, ишемических очагов и некробиотических изменений в основном выявляется у женщины, локальная гиперэстрогемия у которых в первой половине цикла была выше 1000–1500 пмоль/л, а во второй фазе — выше 1500 пмоль/л при содержании прогестерона в локальном кровотоке матки в первой фазе меньше 8 нмоль/л, в второй больше 16–25 нмоль/л. Интересно отметить, что почти у каждой женщины этой группы в клинической картине заболевания на фоне быстрого (в течение нескольких недель) увеличения объема миоматозной матки отмечались спонтанные боли внизу живота и болезненность при ее пальпации. Матка при пальпации теряет характерную для миомы плотность, становится тестоватой, а при сильном отеке узел может иметь даже тестовато-эластичную консистенцию. У 138 женщин, оперированных в связи с быстрым ростом миомы при больших размерах миоматозной матки, выявлено полное соответствие состояния эндометрия дню цикла. То есть можно было ожидать, что у каждой из них менструальный цикл сопровождается оптимальной для овуляторного цикла выработкой стероидных гормонов в яичнике. С 1 по 4 дни цикла содержание эстрадиола в маточной вене у этой группы женщин колебалось в среднем в пределах $292,3 \pm 76,2$ пмоль/л, с 5 по 14 день цикла — $2195,8 \pm 240,3$ пмоль/л, с 15 по 25 день цикла — $1931,4 \pm 318,2$ пмоль/л, с 26 по 28 день цикла — $193,4 \pm 21,8$ пмоль/л. Прогестерона в маточной вене с 15 по 25 день цикла содержалось в пределах $41,6 \pm 2,1$ нмоль/л. У некоторых женщин содержание эстрадиола в маточной вене в период пресовуляторного пика достигало 4–12 нмоль/л (!), в то время как содержание прогестерона в локальном кровотоке редко достигало 50–80 нмоль/л. Сле-

довательно можно считать, что между характером менструального цикла (овуляция или ановуляция), режимом локальной гормонемии и темпом роста узлов миомы матки имеется прямая зависимость [75, 80]. Например у 211 больных с быстрым темпом увеличения размеров многоузловой матки, оперированных во второй фазе цикла, желтое тело с кровоизлиянием в резецированных частях яичников обнаружено у 203 (96,2%). Из 698 женщины, оперированных во второй фазе менструального цикла по поводу осложненной миомы с симптомом умеренного роста, желтое тело в яичнике или его фрагменте обнаружено у 417 (59,7%). Из 372 женщины, оперированных во второй фазе менструального цикла в связи с осложненной миомой (в основном кровотечение) при отсутствии роста или медленном росте опухоли, желтое тело в яичнике или его фрагменте обнаружено только у 27 (7,2%). Проведенные комплексные исследования, таким образом, позволили нам сформулировать следующую общую теорию роста узла миомы матки. Уровень локальной эстрадиолемии матки является фактором, воздействующим на процесс гиперплазии стволовых клеток дочерних зон роста. Течение этого процесса гиперплазии и его развитие связано с определенным содержанием в локальном кровотоке прогестерона. Учитывая несколько более выраженную чувствительность ткани миомы к воздействию эстрадиола, вероятно обусловленную денервацией опухоли и несколько меньшую чувствительность клеток к воздействию прогестерона, можно полагать что уровень этого гормона, который блокирует гиперплазию стволовых клеток зон роста, видимо близок к 30–45 нмоль/л. При существенно более низких концентрациях прогестерона, способных, однако, блокировать пролиферативное влияние эстрадиола на эндометрий, и достаточно высоком содержании в локальном кровотоке эстрадиола процесс дифференцировки миоцитов из пролиферирующих стволовых клеток дочерних зон роста видимо все же завершается. То есть высокое содержание эстрадиола в локальном кровотоке матки и низкое содержание прогестерона (эстрадиола больше 800–1500 нмоль/л) и сравнительно умеренное содержание прогестерона (около 12–30 нмоль/л) обеспечивает трансформацию пролиферирующих стволовых клеток дочерних зон роста в миоциты. Одновременно на протяжении обеих фаз менструального цикла высокое содержание эстрадиола в локальном кровотоке обеспечивает перманентное течение процесса гипертрофии уже существующих и новообразованных гладкомышечных клеток, больше выраженного в опухоли (релаксированная клетка) и несколько меньше выраженного в миометрии (растянутая клетка). Степень гипертрофии гладкомышечных клеток многоузловой матки зависит также и от содержания в локальном кровотоке прогестерона. Теоретически можно представить себе ряд вариантов локальной гормонемии матки, при которых будут формироваться условия, ведущие к различному темпу роста миомы, прежде всего обусловленных разной скоростью числа новообразованных гладкомышечных клеток в дочерних зонах роста и степенью гипертрофии уже образованных. Крайними вариантами могут быть следующие.

Высокое содержание эстрадиола в первой и второй фазах цикла при умеренном содержании прогестерона во второй фазе цикла, то есть при овуляторном цикле с лютеиновой недостаточностью будут формироваться условия для дискретной гиперплазии гладкомышечных клеток опухоли и перманентной их гипертрофии у больных. Следовательно, в таких случаях будут выявляться пролиферирующие миомы с высоким содержанием гладкомышечных элементов в опухоли и наличием функционирующих зон роста. Другим крайним вариантом может быть ситуация, при которой в локальном кровотоке матки содержится сравнительно невысокое, но все же достаточное для возбуждения тканевых элементов зон роста содержание эстрадиола при одновременно низком содержании прогестерона. У больных будет наблюдаться перманентное течение процесса гиперплазии стволовых клеток зон роста с замедленной их трансформацией в миодциты и умеренной гипертрофией уже существующих гладкомышечных элементов. Клинически и морфологически в этом случае будут выявляться очень медленно растущие миомы с большим содержанием соединительной ткани. Причем рост подобных миом и содержание в них соединительной ткани будут прямо зависеть от концентрации эстрадиола в локальном кровотоке.

Патогенез быстрого увеличения объема миоматозной матки, связанного с нарушением кровообращения узлов миомы может быть представлен следующим образом. Воздействие высоких концентраций эстрадиола обуславливает существенное обводнение тканей узлов и миометрия, что само по себе может привести к нарушению оттока крови от узла. Сравнительно быстрое увеличение объема узла вызывает растяжение миометрия, который «не подготовлен», то есть не релаксирован, одновременным воздействием высоких концентраций прогестерона. Следовательно, в пролиферативной фазе цикла увеличение массы узла может привести к увеличению тонуса контактного миометрия и еще большему затруднению оттока. Если концентрация прогестерона по какой-то причине во второй фазе в локальном кровотоке оказывается недостаточной для релаксации миометрия, нарушения кровообращения будут прогрессировать. О том, что отек узла миомы при именно таком генезе «быстрого роста» миоматозной матки свидетельствует также тот факт, что применение релаксирующих миометрий средств часто приводит к нормализации кровообращения и уменьшению размеров отечного узла. По мере снижения отечности тканей узла и матки уменьшается ее общий объем. Таковы наши, возможно несколько схематизированные представления о патогенезе роста уже сформировавшегося узла миомы. Мы хотели бы особо подчеркнуть то обстоятельство, что темп прироста новообразующихся гладкомышечных клеток опухоли и темп гипертрофии уже имеющих в ней гладкомышечных волокон в основном зависят от концентрации эстрадиола и прогестерона и их соотношения в локальном кровотоке матки. Таким образом есть все основания утверждать, что и темп увеличения функциональной массы узла миомы, равно как и сама величина абсолют-

ного прироста этой массы лишь в крайне редких (около 0,1%) случаях могут быть патогенетически связаны с изменением гистобластических потенций клеток ростковых зон опухоли. В абсолютном большинстве случаев (около 99,9%) быстрое возрастание массы узла миомы связано прежде всего с процессами гипертрофии миоцитов, переобводнением тканей узлов в результате нарушения их кровообращения и только затем усиления процессов пролиферации мюогенных элементов в ростковых зонах узла. Все это особенно важно помнить врачу именно в тех обстоятельствах, когда по соображениям «онконастороженности» принимается решение о радикальной операции на матке у молодых, еще не реализовавших свою детородную функцию, женщины.

Проблемы патогенеза болевого синдрома при миоме матки

Острые боли внизу живота и пояснице у женщин, страдающих миомой матки чаще всего, если исключены сопутствующие воспалительные заболевания придатков матки, возникают в результате отека узлов, нередко заканчивающегося дегенеративными изменениями и в части случаев некрозом тканей. Патогенез отека и некролиза узлов миомы мы уже частично осветили в предыдущих главах. В организации порочного круга факторов, патологическое взаимозависимое взаимодействие которых и обеспечивает нарастающую ишемизацию узла, ведущее значение принадлежит особенностям локального гормонального гомеостаза. Именно эти особенности в конечном счете ведут к нарушению моторики миометрии и углублению всегда имеющихся при миоме нарушений микро- и макрогемодинамики. Отек узла всегда связан с увеличением его объема, а увеличение последнего служит причиной дополнительного растяжения контактного миометрия, что неизбежно повышает его тонус. Повышение тонуса миометрия усугубляет нарушения венозного оттока крови и обеспечивает развитие лимфостаза, что, в свою очередь увеличивает степень обводнения узла опухоли и ведет к увеличению его объема. При сформированном порочном круге врач должен помнить, что единственным реальным способом, способным сравнительно быстро разорвать его и предотвратить развитие некроза узлов миомы является снижение тонуса миометрии. Патогенез острой боли при перекруте узла миомы на ножке также связан с быстро наступающими некробактериальными изменениями в тканях узла вследствие развития тромбоза сосудов. Вот почему никогда нельзя «разворачивать» перекрученную ножку стебельчатой миомы при ее удалении.

Более сложен патогенез хронических тазовых болей у больных, имеющих миому матки. По нашим наблюдениям у каждой десятой больной с миомой выявляются сопутствующие аденомиоз и у каждой восьмой наружный генитальный эндометриоз. Но только у каждой третьей из них имелись выраженные хронические тазовые боли, интенсивность которых

и реакция на них больной рассматривались как одно из показаний для оперативного лечения.

В настоящее время благодаря многолетним исследованиям удалось расшифровать некоторые особенности патогенеза одного из наиболее тяжело протекающего варианта хронических тазовых болей — синдрома тазовых болей [47, 66, 76]. В недавно вышедшей монографии «Хирургическое лечение синдрома тазовых болей» (СПб, 1995 г.) мы детально осветили все сложные вопросы, касающиеся нарушений в психической, психосоматической, эндокринной, невропатологической и других сферах и системах женщины, которые в конце концов приводят к возникновению синдрома тазовых болей. В основе синдрома лежат грубые хронические (в том числе гормонзависимые) нарушения органической гемодинамики матки, ее иннервации, которые ведут к возникновению вегетоганглиопатий с последующим вовлечением в патогенетический круг нарушений психической сферы больной. Для нас важно помнить, что «болевым центром» матки является ее шейка. При наличии у больной миомы матки тяжело текущих хронических тазовых болей врач всегда обнаружит отечную гипертрофированную синюшную шейку матки, проталкивание вглубь или смещение которой в обе стороны вызывают болевые ощущения, не сопровождающиеся развитием защитного напряжения мышц передней брюшной стенки. У подобных больных часто имеются обильные жидкие бели (лейкорея) и, как правило, проблемы в сексуальной жизни. Важно помнить, само по себе наличие опухолевого миоматозного узла в матке не может стать причиной хронических тазовых болей, а тем более стать причиной развития синдрома тазовых болей. Но в тех случаях, когда миома осложняет течение хронических тазовых болей если предпринимается оперативное вмешательство, то оно обязательно должно быть радикальным, то есть удаление «болевого центра» матки — шейки должно быть обязательным. Если же речь идет о молодых женщинах, особенно еще не реализовавших свою детородную функцию, то миомэктомия и другие функциональные вмешательства на матке и придатках обязательно необходимо комбинировать с денервирующими (десимпатизирующими) манипуляциями. Мы с наибольшим успехом, особенно при миниатюрных миомэктомиях, выполняемых лапароскопически, денервируем матку с помощью эндокоагуляции крестцово-маточных связок, в которых проходят волокна нижних подчревных сплетений. При абдоминальной миомэктомии целесообразно производить один из вариантов симпатэктомии, пересекая нервные узлы и проводники расположенные пресакрально (пресакральная симпатэктомия, резекция верхнего подчревного сплетения). Однако, к счастью, больные, имеющие миому матки, репродуктивного возраста относительно редко страдают синдромом тазовых болей, хотя при синдроме тазовых болей миома матки выявляется у каждой третьей женщины.

Нередко неприятные болевые ощущения, связанные с нарушениями функций тазовых органов возникают в результате давления узлов миомы на мочевой пузырь, прямую кишку, мочеточники, тазовые нервные

сплетения. Эти болевые ощущения имеют четкую характеристику, присущую конкретному «синдрому сдавления» конкретного органа. Патогенез этих состояний очевиден, как столь же очевидно, что борьба с ними заключается в снятии фактора сдавления, то есть оперативном лечении.

Миома матки и бесплодие

Не вызывает сомнений, что в гинекологической практике довольно часто встречаются бесплодные женщины, проходимость труб у которых не нарушена и которые имеют миому матки. За 35 лет занятий проблемами патогенеза миомы матки мы выяснили, что у женщин, страдающих первичным бесплодием миома матки выявляется у каждой третьей, а каждая пятая женщина, страдающая миомой матки, бесплодна. Надо отметить, что несмотря на солидную историю вопроса и нередко очевидность прямой связи между миомой матки и бесплодием (множэктомия возвращает женщине возможность забеременеть) патогенез инфертильности при этом заболевании остается недосягаемо ясным. По нашим данным у женщин репродуктивного возраста (до 44 лет), страдающих миомой матки без ациклических тяжело анемизирующих большую кровотечений овуляторный цикл выявляется в 60–65 % случаев. Более 65–70% женщины, оперирующиеся по поводу осложненной миомы имели беременность, которая заканчивалась абортми, спонтанными выкидышами или родами. Речь идет о беременностях, которые выявлялись на фоне уже существующей миомы или миом, которые выявились впервые на фоне беременности. Бездетных женщин при миоме матки почти в два раза больше, чем бесплодных. Наши исследования сегодня позволяют высказать следующие суждения о сущности патогенеза бесплодия у женщин с миомой матки, имеющих проходимые маточные трубы. У каждого трех из десяти, особенно при небольших, медленно растущих миомах выявляется ановуляция, а в эндометрии у 50–60% из них обнаруживаются уже сформированные гиперпластические процессы, чаще всего железисто-кистозная гиперплазия и железистые полипы. Еще у каждого трех из оставшихся семи, при явно овуляторном цикле, при наличии сформированного желтого тела клинически, гормоналогически и гистологически выявляется явная лютеиновая недостаточность. Причем при гистологическом исследовании эндометрия обнаруживаются признаки нарушения процесса секреторной трансформации слизистой матки. Эти нарушения касаются аномальной трансформации железистого эпителия, сосудов, стромы и свободных клеток стромы. Иными словами, выраженная недостаточность лютеиновой фазы цикла является основной причиной бесплодия у подобных больных. Данные последнего времени дают возможность полагать, что у двух из оставшихся четырех женщин причиной бесплодия наряду с явной лютеиновой недостаточностью может служить лютеинизация неразорвавшегося фолликула. Во всяком случае в пользу подобного предложения свидетельствуют данные лапароскопического обследования женщины, у которых имеется сочетание

бесплодия и миомы матки. И, наконец, у последних двух женщин, при казалось бы относительно удовлетворительно протекающих секреторных преобразованиях эндометрия и при зарегистрированной овуляции нам удалось обнаружить, что апикальные концы эпителиоцитов эндометрия в лютеиновой фазе цикла сохраняют реснички и микроворсинки, что является препятствием для процесса миграции яйцеклетки. Причиной для сохранения микроворсинок и ресничек на поверхности клеток железистого эпителия является относительная прогестероновая недостаточность. В целой серии работ, которые выполнены нами совместно с профессором В.Г. Скопичевым, было показано (как в клинике, так и в эксперименте) что образование ресничек и микроворсинок на эпителиоцитах эндометрия происходит только под влиянием эстрадиола и их появления на поверхности клеток есть объективное доказательство мобилизации клеткой своего пролиферативного и адгезивного потенциала, физиологический смысл появления этих образований на апикальном конце эпителиоцита заключен в противодействие адгезии с чужеродным для клетки объектом-сперматозоидом, который не может быть, равно как и другие продукты жизнедеятельности клеток задержан в полости матки. По мере накопления в локальном кровотоке прогестерона происходит редукция микроворсинок и ресничек, поверхность эпителиоцитов становится гладкой, что является абсолютным морфологическим подтверждением полноценности секреторных преобразований эндометрия и его готовности к имплантации blastocysts. Таким образом, и в данной конкретной ситуации бесплодие, обусловленное невозможностью миграции blastocysts, есть следствие лютеиновой недостаточности. Тот факт, что миомэктомия приводит к восстановлению фертильности у 30–40% больных свидетельствует о ее важной роли в формировании лютеиновой недостаточности. Еще 30–40% женщин, перенесших миомэктомию могут забеременеть в результате контроля над овуляцией и процессом «созревания» эндометрия. Остальные имеют шансы на беременность при использовании процедуры экстракорпорального оплодотворения с последующей трансплантацией эмбриона в матку.

МИОМА МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Из приведенных выше материалов наших исследований становится очевидным, что в условиях, сложившихся в наше время экосоциальных систем множатся патогенные факторы, влияние которых могут приводить к развитию хронических гиперэстрогенных состояний. Это разного рода бытовые и производственные интоксикации, это хронический стресс, приводящий к возникновению целой гаммы психосоматических болезней, это лавинообразно нарастающее число легальных аборт, генитальных инфекций, сразу же принимающих хроническое течение, иммунодефицитные состояния и пр. пр. Сегодня нам доподлинно известно, что эти патологические состояния, как каждое в отдельности, так и особенно в кумулирующих патологический эффект каждого сочетания, ведут к развитию хронической овариальной недостаточности, стойким нарушениям маточной и трубно-яичниковой гемодинамики, массовой атрерии фолликулов вследствие нарушения функции гемато-фолликулярного барьера, дегенеративно-дистрофическим изменениям в нервном аппарате гениталий, нарушениям функции субовариальной системы регуляции локального гормонального гомеостаза матки. Все эти патологические процессы при их хроническом длительном течении могут привести к развитию хронических гиперпластических процессов в гормонзависимых тканях матки, в том числе к развитию миомы [75, 80]. Действительно, после внедрения в широкую медицинскую практику новых методов диагностики (УЗИ, ЯМР, компьютерная томография, лапаро-гистероскопия) стало очевидным, что в современной популяции женщин миому матки можно выявить при достижении большей возраста 30–35 лет почти у каждой третьей из них [9, 10, 11, 12, 18, 75, 80, 92]. Поскольку у большинства женщин, имеющих миому, фертильность сохранена, а у тех, у кого она нарушена в современных условиях успешно корректируется, то абсолютное число женщин, имеющих беременность при миоме матки постоянно возрастает. Причем, и это очень важно, и медицинские, и социальные, и психологические проблемы возникают у всех женщин, имеющих миому, как у тех, кто желает сохранить беременность, так и у тех, кто желает ее прервать. Сам факт наступления как спонтанной, так и особенно индуцированной беременности у женщин, желающих ее сохранить, еще не дает оснований врачу полагать, что функции генеративной системы

у беременной нормализовались. Мы просто знаем, что у женщины, имеющей миому, равно как и у здоровой, периодически могут возникать полноценные овуляторные циклы с оптимально функционирующим желтым телом. Наступление беременности у женщины с миомой нельзя рассматривать как оптимистическое событие, гарантирующее физиологическое течение беременности и родов. Скорее наоборот, этот факт у многих женщин должен стать побудительным мотивом для отнесения данной пациентки в группу высокого риска по возникновению различного рода осложнений, угрожающих здоровью и передко и жизни как плода, так и матери. Наш опыт показал, что почти у 80% женщин, имеющих миому с диаметром узлов больше 5,0 см, наступление и продолжение беременности связано с очень высоким риском потери органа, необходимости абдоминального родоразрешения, возникновения послеоперационных осложнений и т.д. Ниже мы попытаемся ответить на вопрос почему столь высок риск различных осложнений при пролонгировании беременности у больных с миомой матки.

Патологическая трансформация матки при миоме как патогенетическая предпосылка осложненного течения беременности и родов

Много лет занимаясь проблемами биомеханики родовой схватки [52, 65] мы не могли не уделить максимум внимания изучению такого биологического феномена, как физиологическая трансформация матки при беременности. На протяжении 9-ти месяцев беременности этот в сущности небольшой гладкомышечный орган, масса, миометрия которого у половозрелой рожавшей женщины близка к 40,0 г, трансформируется в орган с принципиально иной функциональной морфологией - плодовместилище массой около 1200–1400,0 г, содержащий в себе концепт массой около 4000,0–4500,0 г. Причем одновременно с трансформацией матки в орган-плодовместилище в ней создаются и формируются морфофункциональные структуры, созревание которых в считанные часы превращают ее из органа-плодовместилища в орган-плодонизгнания. Изучая патогенез миомы матки нам, пожалуй, впервые удалось провести аналогии между физиологической трансформацией матки при беременности и теми значительными изменениями морфофункционального состояния матки, которые развиваются в ней после появления и роста миомы. Так возникло учение о патологической трансформации матки при развитии в ней миомы [37, 38, 39, 52, 65, 75, 80], которое сегодня не только получило признание, но и начинает энергично развиваться дальше. Оказалось, что качественно-количественные параметры патологической трансформации матки при миоме, также как ее физиологический вариант при беременности в первую очередь зависят от особенностей локального гормонального гомеостаза матки и степени растяжения миометрия - теперь уже не растущим объемом концепта, а увеличивающимся объемом опухолевых узлов

[75, 80]. Принципиальным отличием патологической трансформации матки при миоме от ее физиологического варианта при беременности является, несмотря на некоторую общность генеза, полная биологическая нецелесообразность первой, поскольку она не направлена на оптимизацию трофических потребностей развивающейся опухоли. Сегодня уже есть все основания полагать, что патологическая трансформация матки при миоме есть ложноадаптивная реакция органа на появление в нем биологического субстрата, запускающего механизм этой трансформации через изменение функций субовариальной системы регуляции гормонального гомеостаза матки. Нами было показано, что после имплантации бластоцисты и до того момента пока в регуляцию гормонального гомеостаза матки полностью не включаются гормонкомпетентные структуры самого концепта, все особенности морфофункционального состояния матки находятся под контролем субовариальной системы регуляции гормонального гомеостаза [75, 80]. Следовательно патологическую трансформацию матки при миоме можно рассматривать как генетически детерминированный, но «карикатурный» вариант обобщенной реакции органа на появление в нем объекта, имеющего объем, с помощью которого этот объект оказывает влияние и на функцию органа — его носителя и на функцию субовариальной системы регуляции локального гомеостаза органа. «Карикатурность» реакции матки обусловлена изменениями не генетически детерминированных посылок к их развитию, а изменением внешних условий [75, 80]. Достаточно рассмотреть механизм и формальные признаки трансформации матки при развитии в ней пузырного заноса [75, 80], чтобы понять роль изменения внешних условий.

Первым, легко определяемым признаком патологической трансформации матки при миоме, является комплекс реакций матки по увеличению своей массы, протекающих параллельно увеличению массы миоматозных узлов. Выраженность процессов гипертрофии в органе приводит к тому, что при увеличении объема комплекса «миома-матка» с 5 до 25 недель беременности масса миометрия возрастает с 40,0 до 600,0 г. Также как при прогрессирующей беременности гипертрофия гладкомышечной ткани миометрия при миоме имеет свою четкую морфологическую характеристику: ядра гладкомышечных клеток увеличиваются в объеме, в них увеличивается количество ДНК, в цитоплазме возрастает количество сократительных белков и т.д. Однако в отличие от беременности гипертрофия миоцитов миометрия при миоме чаще всего имеет не равномерно-диффузный характер, а носит выраженный региональный характер. Гипертрофия миоцитов больше выражена в зонах контактного миометрия, который больше растянут объемом узла. То есть при равномерном воздействии на все клетки миометрия их «гормонов роста» — половых стероидов степень гипертрофии миометрия при миоме, так же, как и при беременности, во многом определяется абсолютной величиной и темпом растяжения его пучков растущими узлами опухоли. Важно, что как при беременности во время патологической трансформации матки по мере

нарастания массы гипертрофирующейся мышцы процентное содержание в ней соединительной ткани уменьшается. Однако, в отличие от беременности в ее прослойках, разделяющих гипертрофирующиеся пучки гладкомышечных клеток, появляются скопления «тучных» клеток, буквально «забитых» биологически активными веществами. Ранее было показано, что особо грубые нарушения гемодинамики, нередко приводящие к параличу микроциркуляции, наблюдались в зонах, в которых происходила массовая дегрануляция «тучных» клеток [30, 75, 80]. Итак, чем больше масса опухоли, тем больше масса, как правило, неравномерно гипертрофированного миометрия.

Также как при беременности гипертрофия артериолярного звена кровоснабжения матки носит чисто адаптивный характер и ее параметры соответствуют трофическим потребностям увеличивающейся массы миометрия и миомы. Например, диаметр восходящей и яичниковой ветви маточной артерии и яичниковых артерий прогрессивно увеличивается с возрастанием общего объема комплекса «матка-миома», равно как с ростом объема комплекса падает величина общей сосудистой резистентности. Значительной, намного превышающей потребности в венозном дренаже как миометрия, так и миомы, гипертрофия подвергается венозная, особенно муральная сеть. Например, благодаря необычному развитию сосудистых лакун венозная сеть шейки матки и сосудистого мышечного слоя миометрия превращает их в кавернозные тела, что всегда следует помнить при оперативных вмешательствах. Но особо тяжелые, безусловно первично патологические изменения наблюдаются при росте миомы в микроциркуляторном русле гипертрофирующегося миометрия. Нарушается ангиоархитектоника — сосуды микроциркуляторного русла приобретают хаотичный ход, патологическую извилистость, количество их на единицу объема ткани увеличивается, появляются зоны, в которых можно обнаружить нарушения герметизации сосудов — расхождение эндотелиоцитов, поверхность которых сглаживается и ослабевают связи между клетками. И чем больше масса миометрия, тем выраженнее нарушения в микроциркуляторном русле его пучков, чего никогда не бывает при физиологической трансформации матки во время беременности.

Одним из важнейших признаков патологической трансформации матки при миоме являются прогрессирующие по мере увеличения массы миометрия патологические изменения в его муральной нервной системе [27, 28, 29, 30, 31, 32, 75, 80]. По мере возрастания массы миометрия реактивно-пролиферативные изменения в его нервных проводниках и окончаниях сменяются дегенеративно-дистрофическими — появляются зоны денервированного миометрия, чувствительность которого к воздействию эстрадиола возрастает. Изменения эти касаются как холинергического, так и адренергического звеньев нервной системы матки. С одной стороны, появление зон с дегенеративно-дистрофическими изменениями в нервной системе миометрия усугубляет нарушение микроциркуляции, с другой — способствует еще более неравномерной гипертрофии миометрия.

Важным фактором патологической трансформации матки при миоме, значение которого начали понимать всё большее и большее количество исследователей [9, 18, 24, и мн. др], является увеличение объема полости матки и площади эндометрия [75, 80]. Возрастание массы миометрия сопровождается возрастанием объема полости матки и площади эндометрия всегда, однако, на этот процесс, имеющий достоверную, но не линейную зависимость огромное влияние оказывает локализация узлов опухоли. При одном и том же объеме миоматозного узла его субмукозное расположение вызывает неизмеримо большее возрастание объема полости матки и площади эндометрия, чем его субсерозное расположение. Еще одним, из практически неизвестных широкому кругу врачей, но отнюдь не менее значимых признаков патологической трансформации матки при миоме является феномен нарушения прямой механической связи между пучками миометрия с образованием относительно замкнутых кольцевых структур, формирующихся в основном вокруг узлов с межмышечной локализацией. Подобные кольцевые структуры в силу законов биомеханики частично теряют прямую механическую связь с пучками интактного миометрия и приобретают некую морфо-физиологическую автономию. Напряжение, то есть тонус в этих пучках при недостатке прогестерона может быть намного выше, чем в пучках интактного миометрия, равно как и способность в такой ситуации закончить процесс «гипертрофии покоя» и развязать спонтанную сократительную активность. Любое повышение тонуса в таких кольцевых структурах сопровождается нарушением венозного оттока от узла, его переобводнением и увеличением объема, что, в свою очередь, увеличивает степень растяжения контактной кольцевой структуры- возникает порочный круг, исходом которого часто бывает некроз узла.

Итак, проведенные нами комплексные многолетний исследования позволили сегодня сформулировать основные положения учения о патологической трансформации матки при развитии в ней миомы. Можно постулировать следующие положения: чем больше масса миомы, тем при прочих равных условиях, сильнее выражены признаки патологической трансформации матки, тем отчетливее выражены патогенетические предпосылки для осложненного течения беременности и родов. Логическим эквивалентом этого постулата является практически единодушное мнение акушеров, которое можно выразить в следующей логической формуле: «чем больше размеры узлов и суммарная масса миомы, тем выше риск наступления тяжелых осложнений во время беременности, родов и послеродовом периоде [10, 11, 36, 37, 39, 40, 80, 95, 96].

О патогенетической специфике адаптивных реакций, развивающихся в миоматозной матке при наступлении беременности

Из приведенных выше материалов исследований становится очевидным, что в случае развития миомы матки между опухолью и ее «органом-

носителем» возникают особые, имеющие четко выраженные морфологические и патофизиологические характеристики, взаимоотношения. Причем, и это очень важно, в системе «миома-матка» опухолевые узлы являются активной стороной, которую мы в свое время назвали «опухолевый фактор» [49].

Патологическая трансформация матки — это формо- и функциообразующий продукт «опухолевого фактора» миомы, который имеет два принципиально важных этапа, развития и один- регрессии. Морфофункциональные особенности патологической трансформации матки носят менее выраженный характер, если масса миометрия больше или равна массе опухоли. Этот этап «первичных накоплений» патологических изменений мышцы матки при развитии в ней миомы продолжается до тех пор, пока масса опухоли не начнет опережать прирост массы миометрия. Второй этап развития патологической трансформации матки характеризуется постоянно нарастающими изменениями патологического характера во всех морфологических структурах матки и появлением разного рода патофизиологических реакций, ухудшающих условия существования опухоли. То есть патологическая трансформация матки ухудшает условия существования и развития узлов миомы.

Третий этап существования патологической трансформации матки при миоме — обратное развитие всех ее составляющих после удаления узлов — является абсолютным доказательством вторичности этого феномена.

Каким способом миома матки индуцирует развитие патологической трансформации органа? Сегодня нам известно, что и сама миома и патологическая трансформация матки есть продукт локальной гиперэстрадиолемии как абсолютной так и относительной. Все зависит от фактора «доза-время». Появление узлов миомы становится фактором постоянного воздействия, нарастающего по мере увеличения массы опухоли, на механизм субовариальной регуляции гормонального гомеостаза органа по типу «стимуляция потреблением». С другой стороны, есть основание полагать, что появление в матке «постороннего» субстрата может активизировать генетически детерминированный механизм, который исключительно за счет яичниковых стероидов обеспечивает развитие физиологической трансформации матки в ранние сроки беременности. И, наконец, в третьих, ткань миомы матки обладает способностью секретировать вещества, которые можно рассматривать как биологически активные регуляторы. Например известно, что в миоме действительно могут продуцироваться эстрогенные гормоны. Ее ткани вырабатывают пролактин, ни иммунологически, ни биохимически не отличимый от гипофизарного, в миоме находят инсулиноподобный фактор, эпидермальный фактор роста, фактор некроза опухоли и т.д. и т.п. [99, 100, 113, 117, 119]. Не исключено, что в этой ситуации, продуцируемые тканью миомы вещества, становятся элементами паракринной регуляции и могут оказать влияние на особенности течения процесса патологической трансформации матки.

И вот в этой ситуации, когда во многом благодаря активному влиянию опухоли на процесс патологической трансформации матки, происходит

имплантация blastocysts и в полости органа начинается развитие образования, обладающего гигантскими формообразующими и регулирующими функциями. И хотя трофическим потребностям много патологическая трансформация матки скорее мешает, чем способствует, она по мере своего прогрессирования, не всегда приводит к драматическим для опухоли последствиям поскольку не влияет на локальный гомеостаз столь активно, как сама опухоль. А беременность с самых ранних сроков своего развития обуславливает столь значительные изменения локального гомеостаза, в первую очередь гормонального, что уже до задержки месячных начинают проявляться острые, конкурентные отношения плодного яйца и опухоли. Эти отношения также имеют свои характерные патоморфологические и патофизиологические проявления. Узел миомы относительно комфортно развивается при следующих условиях: а) поддержание дискретного характера гормонами, с достаточной насыщенностью эстрадиолом при недостатке прогестерона во второй фазе цикла — эти условия позволяют поддерживать два основных морфогенетических процесса в опухоли — умеренно выраженную пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных элементов; б) поддержание стабильного уровня гемодинамики с минимизацией воздействия локального повышения тонуса контактного и всего интактного миометрия на величину сосудистого сопротивления и венозного дренажа матки, что снижает вероятность отека узла с последующей активацией механорецепторных свойств контактного миометрия. Для нормального развития беременности необходимы иные условия: а) перманентная, нарастающая по концентрационным параметрам локальная стероидемия матки; б) равномерная, строго синхронизированная с увеличением объема концепта гипертрофия миометрия («гипертрофия покоя») с его минимально низким тонусом; в) резкое снижение величины тотального сосудистого сопротивления в первую очередь для оптимального функционирования гигантского сосудистого контура — маточно-плацентарного.

Нам удалось проследить, как наступившая беременность, с ее мощным морфогенетическим потенциалом, способным индуцировать процесс адаптивной физиологической трансформации матки, «вмешивается» в конкурентные взаимоотношения органа и опухоли. Были выявлены некоторые основополагающие тенденции в развитии этих своеобразных «тройственных» отношений [37, 38, 39, 40, 75, 80]. Также как были уточнены факторы, которые определяют морфофункциональное состояние матки, опухоли и концепта. С наступлением беременности происходит принципиальная смена особенностей локального гормонального гомеостаза матки. Он теряет свои дискретный характер и очень быстро, буквально в первые дни и недели беременности выходит на новые концентрационные параметры, по масштабам несопоставимыми с содержанием половых стероидов вне беременности. И если эти изменения локального гормонального гомеостаза являются, во-первых, необходимыми для процесса физиологической трансформации матки, то, во-вторых, они явно нефизиологичны для опухолевого миометрия [75, 80].

Мы располагаем материалами комплексного гистологического исследования удаленных препаратов матки, в полости которой были обнаружены концепты возрастом от 7 до 15 дней. Оперативные вмешательства у этой группы женщины, включившей 24 наблюдения, были произведены по стандартным показаниям — «быстрый рост и большие размеры опухоли». При исследовании эндометрия были обнаружены сохранившиеся концепты, позволившие четко определить их возраст. Среднее содержание эстрадиола в крови локтевой вены у этих женщин составило 1217 ± 386 пмоль/л, в маточной вене — $2,6 \pm 0,4$ нмоль/л, прогестерона $74,3 \pm 11,6$ нмоль/л и $122,4 \pm 21,4$ нмоль/л соответственно. Уже при возрасте эмбриона в 7 дней, параметры локальной стероидемии превышали обычные показатели, характерные для лютеиновой фазы цикла. То есть мы получили доказательства того, что имплантация бластоцисты и начало прогрессивного развития эмбриона резко активизируют деятельность системы локальной концентрации и переноса гормонов, синтезируемых в яичнике. Можно полагать, что развитие плодного яйца в матке активизирует деятельность противоточных обменников, поскольку до определенного срока беременности содержание основных половых стероидов в локальном кровотоке матки было выше, чем в периферической крови [75, 80]. Именно это обстоятельство позволило нам полагать, что субовариальная система локальной концентрации и переноса яичниковых стероидов в матку является эволюционно выработанным адаптивным механизмом, позволяющим в начальных этапах развития концепта (до того момента, пока ткани концепта, не начнут секретировать стероиды) обеспечить начало морфофункциональной трансформации матки. Следовательно, активное влияние узлов миомы на субовариальную систему регуляции локального гормонального гомеостаза матки блокируется в самом начале беременности. Уже с самого начала беременности контроль за трансформацией матки осуществляется тканями концепта. И тем не менее еще некоторое время узлы миомы «пассивно», через факт растяжения оказывают влияние на темп гипертрофии миоцитов контактного миометрия. И степень этого влияния связана как с особенностями локализации, так и с величиной объема узлов опухоли. Материалы исследования удаленных препаратов матки, пораженной миомой, при наличии в полости матки концепта в возрасте от 6 до 12 недель позволили уточнить следующее. Как только объем плодного комплекса достигал размеров полости матки и начинался процесс активного растяжения стенок матки растущим плодным яйцом морфогенетические процессы в патологически трансформированном органе начинали инверсироваться и приобретать физиологический характер. Наш опыт показал, что уже к 8–10-й неделе беременности независимо от исходного объема комплекса «матка-опухоль» достигался полный плотный контакт стенок матки с плодными оболочками и начинался процесс растяжения стенок матки. С началом беременности в патологически измененном миометрии начинаются процессы неангиогенеза, реконструируется капиллярная сеть. Уже к 16–18 неделе беременности микроциркуля-

торное русло миометрия практически полностью восстанавливает свой нормальный вид и объем: восстанавливается характерная петлистоячеистая структура капилляров, исчезает их патологическая извилистость, несколько уменьшается число капилляров на единицу объема ткани. В соответствии с генетически детерминированной программой физиологической трансформации матки мощному развитию подвергается венозная сеть миометрия. Образуется мощное сосудистое депо большого объема, особенно в сосудистом слое миометрия и между его наружными и внутренним слоями [75, 80].

Оптимизируется процесс гипертрофии миометрия мышечной оболочки матки. Однако несмотря на то, что фактор растяжения миометрия плодным яйцом, увеличение объема которого несопоставимо с темпом увеличения миоматозных узлов, становится преобладающим и синхронизируется с параметрами локального гормонального гомеостаза, полностью ликвидировать неравномерность гипотрофии контактного миометрия при крупных узлах миомы особенно при ранних сроках беременности не всегда удается [37, 38, 39, 40, 75, 80]. Это является основной причиной возникновения зон миометрия с повышенным тонусом. Особенно часто, в случаях когда имеются признаки прогестероновой недостаточности региональные различия в гипертрофии миометрия, особенно в кольцевых структурах его контактных зон могут стать причиной как повышения внутриматочного давления, так и, что случается намного чаще, резкого осложнения гемодинамики узлов опухоли.

Надо отметить, что особенности взаимозависимых соотношений миометрия и миоматозных узлов по мере роста объема плодного яйца изучены до сих пор недостаточно. Мы показали, что между объемом гипертрофирующегося миометрия и объемом плодно-амниотического комплекса существуют определенные соотношения, которые влияют на толщину миометрия. В конце беременности толщина миометрия при его объеме около 1200,0–1400,0 см³ равна в среднем 0,6–0,7 см. Причем толщина стенки матки абсолютно одинакова во всех точках контакта с поверхностью плодно-амниотического комплекса. Динамика толщины миометрия по мере увеличения объема концепта при физиологическом течении беременности по данным УЗИ такова: при 5–6 неделях около 1,4–1,5 см, при 8–10 неделях около 1,0 см, при 12–14 — около 0,8 см, при 20 неделях около 0,7–0,8 см и далее до срока родов толщина миометрия оставалась равной 0,6–0,7 [52, 65]. При наличии миомы матки в зависимости от объема, числа и локализации узлов процесс синхронизации гипертрофии миометрия и увеличения объема концепта даже при оптимальных параметрах локальной гормональной может нарушаться. Особенно часто это происходит в первом и втором триместрах беременности. Современные методы исследования (УЗИ) дают возможность проследить динамику этих взаимоотношений на всем протяжении беременности. Дело в том, что мышечная оболочка матки плотно охватывает концепт, имея какое-то минимальное напряжение, которое позволяет органу сохранять необходимую для прогрессирования беременности

форму. Величина этого напряжения стабилизируется эластичным каркасом матки и тоническим сокращением (напряжением) гладкомышечных пучков, которые не теряют способности реагировать на острое растяжение даже при «гипертрофии покоя» [57]. Функциональная гомогенность миометрия определяет, что в каждой его точке в каждый данный момент должна быть единая величина тангенциального напряжения. При нормальной беременности это так и есть. Но узлы миомы деформируют миометрий, создавая вокруг себя более растянутые и первично сильнее гипертрофированные структуры, чем пучки интактного миометрия. Поскольку концепт по своим физическим свойствам является практически несжимаемым телом, то величина напряжения миометрия, как бы она не была, стремится «выровнять» поверхность контакта миометрия и концепта, что неизбежно связано с одной стороны со стремлением «вытолкнуть» узел кнаружи, а, с другой, — с перерастяжением наружной части контактного миометрия и, следовательно, с возможностями повышения его тонуса. Именно эти механизмы, которые очень часто усугубляются гормональной недостаточностью желтого тела беременности, являются патогномичной основой возникновения двух осложнений — угрозы прерывания беременности или ее прерывания и нарушения питания узлов миомы с возможным исходом в некроз. Таким образом при наличии миомы матки узлы опухоли и первичная неравномерность гипертрофии миометрия становится основной патогенетической причиной для осложненного течения процесса физиологической трансформации матки при наступлении беременности. И чем больше суммарная масса узлов опухоли, чем выраженнее процесс патологической трансформации матки, обусловленной опухолью, тем выше риск нарушения процесса адаптивной перестройки: матки во время беременности.

Очень важными, во многом определяющими исходы беременности и родов являются патогномичные для беременности изменения узлов миомы. Мы смогли уточнить, что после 4–6 недели беременности в миоматозных узлах не удается найти следов гиперплазии клеточных элементов сосудистой стенки как в муральных сосудах, так и в сосудах собственной капсулы узлов. «Зоны роста», то есть поверхностные зоны узла содержат вполне дифференцированные миоциты, митозы отсутствуют. Судя по объему ядер миоцитов и ультраструктурным изменениям в них до 10–12 недели беременности в миоцитах узлов миомы при беременности процесс гипертрофии продолжается. Однако уже на этой стадии беременности во многих узлах, особенно крупных отчетливо проявляются процессы дегенерации. Первый «пик» частоты развития клинически проявляющихся дегенеративных процессов в узлах миомы выявляется с момента начала растяжения миометрия растущим плодным яйцом, то есть с 6–8 недели беременности. Мы хорошо знаем, как идеально синхронизированы три процесса: степень растяжения миометрия; степень гипертрофии миоцитов, проходящей на фоне подавленной сократительной активности; уровень сбалансированной по содержанию эстрадиола и прогестерона локаль-

ной гормонемии, способной подавить сократительную активность гипертрофирующегося миометрия.

При наличии интерстициальных и интерстициально субмукозных узлов их сравнительно быстрое увеличение на самых ранних этапах беременности растягивает контактный миометрий. Если уровень локальной гормонемии недостаточен для подавления сократительной активности при появлении дополнительного растягивающего стимула, то возникают локальные тонические сокращения миометрия чаще всего в зоне расположения узла. Кровообращение в узле нарушается, отек его усиливается, объем узла увеличивается, что в свою очередь увеличивает степень растяжения контактного миометрия. Если активизируемая дополнительным растяжением спонтанная сократительная активность миометрия при недостатке прогестерона не блокируется, то либо происходит выкидыш, либо наступает «холодная» дегенерация узла, либо он некротизируется. УЗ-сканирование и определение объемов узлов миомы при беременности показало следующее. «Рост» узлов миомы наблюдается в первой половине первого триместра беременности. Однако это увеличение редко превышало исходную величину объема узла больше чем на 25% от исходной. Больше увеличение объема узлов, как правило, сопровождается картиной угрозы прерывания беременности и появлением признаков нарушения их питания. С 12 до 20 недели беременности у многих женщин отмечено некоторое увеличение размеров узлов, но этот процесс всегдa, то есть в 100% случаев связан с развитием в узлах дегенеративных изменений и их отеком. После 20-й недели беременности размеры узлов увеличиваются очень редко. Таким образом, следует помнить, что увеличение объемов миоматозных узлов при беременности только в первой половине первого триместра беременности связано с процессами пролиферации многих элементов ростковой зоны узла и гипертрофией миоцитов. В основе динамики объема узлов после 20-й недели беременности лежат дегенеративно-некробиотические процессы, связанные как с изменениями характера локального гормонального гомеостаза (изменение соотношения эстрадиол/прогестерон в пользу прогестерона) так и с нарушением кровообращения в контактном миометрии. Следует также помнить, что основной способ консервативного воздействия на эти процессы при беременности или при ее прерывании при ранних сроках является воздействие на тонус миометрия. Только значительная релаксация миометрия при беременности и допустимая при ее прерывании может предотвратить картину некроза опухоли и связанных с ним осложнений как при беременности, так и особенно в послеабортном или послеродовом периодах, когда возможность инфицирования некротизированного узла грозит развитием септических осложнений. Таким образом, конкурентные отношения беременности и миоматозного узла определяются тем, что уже в первом триместре беременности высокие, а для узла миомы запредельно высокие концентрации прогестерона вначале блокируют процесс гиперплазии прогениторных элементов зоны роста, а затем и процесс

гипертрофии миоцитов опухолевого миометрия параллельно с этим активизируя процессы апоптоза миоцитов локализованных в центральных зонах узла. А, как правило, имеющиеся нарушения тонуса контактного миометрия усугубляют дегенеративно-дистрофические процессы в тканях узла, прямо связанные с нарушением их кровообращения. Причем, чем больше объем узла миомы, тем выраженные процессы дегенеративно-дистрофического характера, которые развиваются во время беременности. Практически во всех узлах, диаметр которых превышает 2,0–3,0 см при гистологическом исследовании мы выявили дегенеративно-дистрофические процессы [57, 65, 75, 80]. Острые ишемические некрозы множественных узлов во время беременности возникают сравнительно редко, преимущественно в первом триместре беременности при явлениях очень выраженной гормональной недостаточности или спонтанной гибели плода. По нашим данным именно в первом триместре, особенно до начала растяжения миометрия плодным яйцом, при неадекватной локальной гормональной поддержке тонус контактного миометрия остается высоким, что обуславливает и отслойку плодного яйца и некротизацию узлов.

Таким образом, развитие патологической трансформации матки при миоме является патоморфологической и патофизиологической основой, создающей неблагоприятные условия для течения беременности и родов. Степень риска развития различных осложнений беременности и родов тем выше, чем значительнее морфофункциональные проявления патологической трансформации матки, которая в этих условиях одновременно становится фактором, который осложняет морфофункциональное состояние множественных узлов [37, 38, 39, 40, 75, 80].

Репродуктивная функция и особенности течения беременности и родов при миоме матки

Мы провели анализ особенностей репродуктивной функции у 1500 женщин во временном промежутке от момента выявления у них миомы матки до момента оперативного вмешательства, предпринятого по показаниям, среди которых доминировали «быстрый рост и большие размеры опухоли». Продолжительность этого временного промежутка в среднем составила $7,8 \pm 0,4$ года, средние размеры матки при ее удалении составили $12,9 \pm 1,2$ «недели беременности», возраст женщин не превышал 41 года. Из 1500 женщин этой группы, а как известно при «быстром росте» миомы чаще всего у них обнаруживался овуляторный цикл, бесплодием страдали только $13,2 \pm 2,3\%$, $12,44 \pm 2,4$ не предохранялись от беременности и не имели их, но бесплодными себя не считали, а $32,2 \pm 2,1\%$ предохранялись от беременности. У остальных 648 женщин ($43,2 \pm 1,3\%$) за этот временной промежуток, то есть не фоне уже имевшейся миомы, наступило 1234 беременности, из которых только в $17,0 \pm 2,5\%$ случаев закончились родами, а у $25,4 \pm 4,2\%$ самопроизвольными выкидышами в I и II триместрах беременности. В тоже время 578 из 648 (!) перенесли от 1 до 4

абортов, причем в половине случаев по настойчивой рекомендации врачей. У 56 женщин из этой группы ($4,5 \pm 2,7\%$) беременность была прервана в I–II триместрах с одновременной радикальной операцией на матке. По нашим наблюдениям, охватывающим более трех десятков лет, у 15–17% женщин старше 35 лет, имевших множественную миому матки и 1–2-х детей обращение с просьбой прервать нежелательную беременность заканчивались радикальной операцией на матке. Надо помнить, что аборт при наличии крупных (более 5,0 см в диаметре) множественных узлов всегда, грозит некрозом одного из них. Особенно если во время манипуляции повреждается ткань узла, то аборт может закончиться и инфицированным некрозом.

По сводным данным не осложненное течение беременности, как правило, при небольших размерах миоматозных узлов наблюдается у 10–12% женщин; явления угрозы досрочного прерывания отмечены у 75–80%, причем приблизительно в 60% случаев в I и II триместрах и у 15–20% в III триместре. Симптомы нарушения питания узла при его величине большей 5,0 см в диаметре наблюдаются в I триместре у 85–95% женщин, и у 15–25% во втором. Истинный некроз узла явление редкое. Он возникает не чаще, чем у 1,5–2,0% женщин.

Например, при детальном изучении особенностей течения беременности и родов у 234 женщин, имевших миому матки, которые ставили себе целью закончить наступившую беременность родами, было выявлено следующее. Средний возраст при наступлении беременности составил 34 ± 1 год. В анамнезе у 40% из них были медицинские аборты. Самопроизвольные выкидыши в I и II триместрах были отмечены у 30%, преждевременные роды у 8%, срочные — у 38%. Каждая третья из них до наступления настоящей беременности страдала бесплодием (16% — первичным, 14% — вторичным). Первородящих было 60%, повторнородящих — 40%. Около 14% из обследованных имели в анамнезе миомэктомию, 13% — операции на придатках, а 27% перенесли аппендэктомию. Течение настоящей беременности практически у всех имело осложненный характер: 45% госпитализировано в I триместре, 52% во втором и 34% в третьем по поводу угрозы прерывания беременности; у 36% имелись клинические и ультразвуковые признаки выраженного нарушения питания узлов миомы. У 60% обследованных имелась анемия беременных, у 24 — отеки, у 18 — нефропатия 1-й степени. Каждая пятая госпитализировалась в стационар трижды (при сроках беременности 8–12, 18–24 и 30–32 недели); 45% госпитализировались дважды и 36% — один раз, в основном в I триместре беременности. Своевременная госпитализация, адекватная терапия с применением средств, направленных на снижение маточного тонуса и улучшение маточно-плацентарного кровотока, позволили у большинства женщин этой группы доносить беременность до срока родов. Из 243 женщин не удалось предотвратить досрочное прерывание беременности в I и II триместрах только у 8, а преждевременные роды наступили у 17. Почти у каждой третьей (83 случая) роды заканчивались операцией кесарева

сечения, во время которого у 46 (!) произведена надвлагалищная ампутация, а у 3 экстирпация матки. У 36 была произведена миомэктомия. Перинатальной потери детей не было. Средняя масса доношенных составила 3218 ± 141 г, недоношенных — 2089 ± 71 г. Средняя оценка по шкале Ангар 8 ± 1 и 5 ± 2 балла. Осложнение в послеродовом периоде наблюдались у каждой третьей женщины: из них у 43% выявлена анемия II–III степени, у 6% — картина некроза узлов (двум произведены радикальные операции на матке), у 12% выявлена субинволюция матки, у 2% — метроэндометриты, у каждой третьей отмечена гипогалактия. Установлена четкая зависимость между тяжестью течения беременности и родов, частотой вынужденной госпитализации беременных и величиной и суммарной массой миоматозных узлов. Клиника нарушения питания узла в обследованной группе выявлялась у 90% женщин при величине узлов имеющих диаметр близкий или превышающий 5,0 см.

Надо отметить, что несмотря на солидную историю вопроса проблема спонтанных родов у женщин, имеющих миому матки, остается далекой от своего хотя бы удовлетворительного разрешения.

При всем многообразии суждений о допустимости и необходимости преимущественно естественного родоразрешения у беременных с миомой матки все же нельзя не отметить тенденций к расширению показаний к абдоминальному родоразрешению. По нашим данным в последней анализируемой группе женщин (243 наблюдения) спонтанно, разрешилось 65,9%. Но необходимо отметить, что все они были пациентками дородовой клиники и специально готовились к родам. Оказалось, что если в родах не возникало дополнительных осложнений, то у женщин с небольшими миомами, локализованными в теле матки, первый и второй периоды родов протекали без выраженных аномалий биомеханики родовой схватки. Уместно в этой связи напомнить, что миометрий в родах у этой группы женщин склонен к развитию гипердинамических реакций, поэтому применение окситоических средств всегда представляет опасность как для состояния плода так и может служить причиной, особенно при затяжных родах, усугубления дегенеративных и некробиотических изменений в узлах. По нашим наблюдениям в подобных ситуациях полезно комбинировать утеротонические средства, в частности окситоцин с бета-адреномиметиками. Тенденция провести роды через естественные пути у женщин с миомой матки «во что-бы-то ни стало» в недавнем прошлом обосновывалось тем, что, во-первых, длительное кормление грудью (1,0–1,5 года) приводит к регрессу миоматозных узлов, во-вторых, при абдоминальном родоразрешении часто удаляется матка, а миомэктомию производить во время кесарева сечения небезопасно.

В последнее десятилетие достаточно четко проявляются иные тенденции: во-первых, женщины, имеющие миому матки, как правило страдают гипогалактией, у 35–50 % из них месячные восстанавливаются уже через 5–6 месяцев после родов; во-вторых, при кесаревом сечении отнюдь необязательно производить миомэктомию во всех случаях, а тем более в

обязательном порядке удалять матку и, наконец, последнее — среди женщин, имеющих мному матки более 30% старшего возраста каждая 3–5-я из них страдала бесплодием и почти половина отягощена различными заболеваниями. Если же учесть тот факт, что почти у каждой третьей имеются признаки плацентарной недостаточности, то с учетом всех «специфических» для миомы осложнений придется признать, что эти беременные действительно относятся к категории очень высокого риска. Мы провели специальный многофакторный корреляционный анализ, основной задачей которого явилась оценка прогностического значения исходного суммарного объема матки, пораженной миомой, как фактора, определяющего возможность осложненного течения родов. Для упрощения суммарный объем комплекса «матка-опухоль», который был определен с помощью УЗИ у женщины до наступления настоящей беременности трансформировали в объем матки, выраженный в «неделях беременности». С учетом значимых статистических показателей было сформировано три основных группы: I-я с объемом матки до 10 недель беременности включительно; II-я с объемом матки 11–15 недель и III-я свыше 15 недель беременности. Учитывали три основных показателя — вероятность абдоминального родоразрешения: вероятность удаления матки во время кесарева сечения и вероятность развития в послеродовом периоде осложнений, которые могут привести к необходимости лапаротомии.

В первой группе женщин, с исходным размером матки не превышавшем 10 недель беременности вероятность абдоминального родоразрешения близка к 20%, вероятность удаления органа во время кесарева сечения близка к 5% и в послеродовом периоде к $\pm 1\%$. Во второй группе, с исходным размером матки от 11 до 15 недель беременности, вероятность абдоминального родоразрешения близка к 60%, вероятность удаления органа близка к 25% и вероятность удаления матки в послеродовом периоде близка к 5%. В третьей группе вероятность абдоминального родоразрешения близка к 95%, удаление матки во время кесарева сечения близка к 80% и удаление матки в послеродовом периоде при спонтанных родах близка к 20%. Количественные выражения вероятности, а в сущности величина риска их развития была связана, по данным нашего анализа, не только со «специфическим» факторами патологической трансформации матки и особенностями морфофункционального состояния узлов миомы, то есть их суммарным объемом, локализацией и числом, но и со всеми теми факторами, которые учитывает акушер, оценивая беременную женщину перед родами или в родах.

По мнению Г.С. Шмакова [95, 96] показанием для кесарева сечения при миоме матки («абсолютными» по выражению автора) является наличие больших узлов, размеры и локализация которых являются препятствием для родоразрешения через естественные родовые пути; установленная до родов дегенерация узлов миомы; перекрут основания (ножки) субсерозного узла миомы с развитием перитонеальных явлений; миома матки, сопровождающаяся выраженными нарушениями функции смежных

органов и подозрением на малигнизацию миоматозного узла. «Относительными» показаниями к операции кесарева сечения при миоме матки автор считает; наличие множественных узлов у женщины пожилого возраста (первобеременные, повторнородящие с отягощенным акушерским анамнезом); сочетание миомы матки плацентарной недостаточности (гипоксия и гипотрофия плода); наличие миомы у женщины с длительным нарушением репродуктивной функции (индуцированная беременность, длительное бесплодие); миомы матки у женщин, перенесших ранее операцию на матке (кесарево сечение, миомэктомию, ушивание перфорационных отверстий) и пороки развития внутренних половых органов.

Не отрицая необходимости индивидуального подхода к каждому случаю сочетания миомы матки и беременности, мы на основе своих исследований выработали следующие рекомендации. Всякая женщина, имеющая миому матки и желающая иметь ребенка после наступления беременности с самых ранних сроков ее (с 5–6 недель) должна находиться под наблюдением акушера и на протяжении первого триместра беременности обязательно госпитализироваться для профилактического лечения угрозы прерывания беременности и возникновения некроза узлов. Госпитализация особенно желательна в сроки от 8 до 12 недель беременности. Обязательно применение утеролитических средств и средств улучшающих микроциркуляцию (бета-миметики, антагонисты кальция, реополиглюкин, трентал и т.д.), повторная госпитализация необходима в 18–24 недели и на 30–32 недели. При сохранении беременности до срока родов безусловному абдоминальному родоразрешению должны быть подвергнуты женщины, имеющие атипичную миому (шеечно-перешеечные узлы с забрюшинным расположением), которые практически всегда даже при сравнительно небольших размерах препятствуют продвижению головки. При узлах подобной локализации больше 10–15 см в диаметре и полном блоке малого таза невозможно выполнение плодоразрушающих операций. При наличии исходного объема матки больше 15 недель беременности абдоминальное родоразрешение можно считать безусловно показанным независимо от числа и локализации узлов. Желательное плановое абдоминальное родоразрешение у женщин с множественной миомой и перенесенными на матке функциональными операциями (миомэктомия, метропластика, ушивание перфорированных отверстий). В связи с тем, что в последнее время увеличивается число женщин, перенесших лапароскопическую миомэктомию с помощью лазерной вапоризации и эндокоагуляции узлов при наличии у них рецидива миомы желательно плановое абдоминальное родоразрешение даже в тех случаях, когда при УЗИ не находят признаков несостоятельности рубцов на матке. Мы согласны с Г.С. Шмаковым [95, 96], что безусловно показано плановое родоразрешение у женщин, у которых на протяжении беременности были установлены клинко-лабораторные признаки выраженной дегенерации узлов миомы, особенно крупных. Мы, в свое время, обращали внимание на тот факт, что некробиотические процессы в узлах миомы, если

они захватывают и поверхностную зону узла, сопровождаются некротизацией контактного миометрия с тромботизацией сосудов. Мы считаем подобный контингент женщин особо опасным и рекомендуем им производить радикальные операции на матке, при относительной «свежести» некротического процесса.

Во всех остальных случаях при наличии у беременной миомы матки абдоминальное родоразрешение должно производиться по сочетанным показаниям, с безусловным, однако, пониманием того, что исходные размеры матки от 8 до 14 недель беременности в 2–3 раза повышают риск развития любых осложнений в родах (преждевременное отхождение вод, аномалии родовой деятельности и т.д.) Очень важным, требующим пристального внимания и дальнейшей разработки является вопрос о допустимости и необходимости миомэктомии в родах. Среди отечественных акушеров продолжает доминировать весьма настороженное отношение к выполнению этой операции в родах, надо сказать, запрещенное в неких руководящих документах (Решение объединенного пленума правления Всесоюзного и Всероссийского общества акушеров-гинекологов, Оренбург, 1979 г.) Согласно подобным документам миомэктомия, произведенная во время кесарева сечения, представляет существенный фактор риска возникновения гнойно-септических осложнений. Надо сказать, что за прошедшие 20 лет появилась единственная основательная работа отечественного исследователя, которая вносит существенные коррективы в это, все еще широко распространенное представление. Г.С. Шмаков [95, 96], существенно расширив показания для миомэктомии в родах, показал, что такая тактика не привела к сколь-нибудь существенному повышению гнойно-септической заболеваемости, а ее использование привело к снижению радикальных операций на матке с 72% в 1981 году до 10,3% в 1996 году. По автору показаниям к миомэктомии во время кесарева сечения являются: субсерозные узлы на тонком основании (стебельчатые миомы) в любом доступном месте матки, субсерозные узлы на широком основании (исключая расположенные в нижнем сегменте на сосудистом пучке); наличие крупных узлов (более 10 см) количеством не более 5; удаление узла миомы, расположенного интрамурально либо с центрипетальным ростом и размерами более 10 см (не более одного узла); удаление узлов миомы разной локализации при хорошем доступе к узлу, исключая интрамуральные размером менее 5 см.

Г.С. Шмаков [95, 96] считает, что миомэктомия нецелесообразна при наличии одного или нескольких узлов, диаметром до 2 см, особенно при сопутствующей экстрагенитальной патологии. Вряд ли можно согласиться с подобными, недостаточно определенными, а главное недостаточно мотивированными как в положительном так и отрицательном смысле, рекомендациями, но нельзя и не признать того, что на фоне рекомендаций Оренбургского пленума они выглядят новаторскими. Нельзя также не согласиться с Г.С. Шмаковым [95, 96] в том, что предоперационная санация родовых путей, антибиотикопрофилактика, применение современных

антибиотиков широкого спектра действия и современных шовных материалов расширяют возможности миомэктомии во время кесарева сечения.

При анализе неблагоприятных исходов миомэктомии при беременности доношенных сроков и особенно в родах у нас создалось впечатление, что не столько сам факт производства сопутствующего абдоминальному родоразрешению вмешательства является причиной развития серьезных послеоперационных осложнений, сколько тот фон, на котором производилась миомэктомия.

Нет никакого сомнения в том, что риск возникновения послеоперационных осложнений после выполнения кесарева сечения и миомэктомии у больных, которым операция производилась в плановом порядке, со стоящими водами и без родовой деятельности, будет много ниже, чем у больных, у которых операция будет выполнена при наличии родовой деятельности, длительном безводном промежутке или признаках наличия восходящей инфекции. Именно также будет различен риск вмешательства у соматически ослабленной больной (иммунодефицит, сахарный диабет, хронические инфекционные заболевания и т.д.) и у женщины, практически здоровой в соматическом отношении. Очень много зависит от технических возможностей хирурга, его опыта в производстве подобных операций, величины кровопотери, способов ее замещения, используемых расходных материалов и т.д. И тем не менее вопрос о расширении производства сопутствующей кесареву сечению миомэктомии в наши дни приобретает острую актуальность.

Мы считаем безусловно противопоказанной миомэктомию при наличии у беременной в момент родоразрешения абдоминальным путем крупных, даже одиночных узлов (диаметром больше 10 см), расположенных забрюшинно при их локализации в шейке матки или нижней трети нижнего сегмента. Эти операции требуют вскрытия параметриев, отсепаровки прямой кишки или мочевого пузыря. Эти узлы имеют широкое основание, при их иссечении трудно осуществить гемостаз. Безусловно противопоказана миомэктомия при любой локализации и размере узлов в случае инфицированных родов. Мы считаем безусловно противопоказанной миомэктомию, если последняя требует вскрытия полости матки в случаях, когда имеет место затянувшийся первый период родов и длительный безводный промежуток, даже при отсутствии явных признаков инфицирования матки. Мы считаем нежелательными попытки производить миомэктомию при очень больших узлах (объемом больше 1500–2000 см³). Особенно если многа множественная. Эти попытки чаще всего заканчиваются радикальным вмешательством. Мы считаем, что при наличии множественных мелких узлов миомы (диаметр узлов не более 2,0–3,0 см) не следует производить миомэктомию. По совокупности показаний или противопоказаний лучше либо ограничиться кесаревым сечением, либо произвести радикальную операцию (лучше надвлагалищную ампутацию) на матке. При одиночных, даже относительно крупных узлах, локализованных в теле матки, миомэктомия может быть произведена с учетом

изложенных выше противопоказаний и оценкой общесоматического и инфекционного статуса больной. Мы, равно как и другие исследователи [95, 96], считаем допустимым производство во время кесарева сечения операцию «частичной» миомэктоми, то есть удаление не всех видимых или пальпируемых узлов, а только части из них. Контрольные ультразвуковые исследования, произведенные через 8–10 недель после миомэктоми, показали, что при множественной миомэктоми в родах шансы оставить неудаленными незамеченные хирургом узлы достигают величины 15–20%.

Спонтанное и индуцированное прерывание беременности в I и II триместрах у больных миомой матки

Как спонтанный выкидыш, так и легальное прерывание беременности в I и II триместрах у больных миомой матки представляет серьезную опасность для здоровья женщины. Например из 420 женщин с миомой матки, обратившихся к нам с просьбой прервать беременность в сроки от 8 до 12 недель 64 сразу же были произведены радикальные оперативные вмешательства. Почти у всех из них на фоне угрозы прерывания беременности имелись клинические и ультразвуковые признаки начала некробитотических изменений в узлах. Размер матки соответствовал ее размеру в пределах от 14 до 26 недель беременности. Остальным было произведено удаление плодного яйца либо методом выскабливания, либо с помощью вакуумэксексхлеации. У 19% женщин послеабортный период осложнился симптомами нарушения питания узла. У трех из них на 4–5 сутки после аборта в связи с картиной инфицированного некроза были выполнены экстирпация матки с трубами. Аборт производился при узлах миомы, диаметр которых колебался от 5 до 12 см.

Мы наблюдали 12 случаев острого некроза узлов, потребовавшего неотложного оперативного вмешательства у женщин с внезапно замершей беременностью небольших сроков (4–8 недель). Угроза развития некроза узлов миомы при спонтанных выкидышах, если их величина превышает 4–5 см в диаметре также очень велика, поскольку к этой категории женщин необходимо относиться как к больным, у которых угроза потери детородного органа чрезвычайно велика. Хорошо известно, что одной из нередких причин смерти больных от септических осложнений спонтанного аборта во II триместре является тяжелый метротромбофлебит, развившийся на фоне инфицированного некроза миоматозных узлов. В послеабортном периоде у женщин, у которых прервалась спонтанно или была прервана беременность, необходимо в обязательном порядке сохранять стационарный режим, использовать антибиотики широкого спектра действия и средства, профилактирующие усугубление нарушения питания узла. К последним, хорошо зарекомендовавшим себя препаратам в первую очередь необходимо отнести средства, понижающие тонус миометрия

(бета-миметики, антагонисты кальция) и улучшающие микроциркуляцию (реополиглюкин, трентал и т.д.) Необходимо накапливать наблюдения о реакции миоматозных узлов на производство «миниаборта» в амбулаторных условиях. У нас уже есть несколько наблюдений, свидетельствующих о том, что прерывание беременности с помощью «миниаборта» у женщин с миомой матки также опасно, как и прерывание ее другими способами и должно производиться только в условиях стационара.

В заключение необходимо отметить что именно размер узла миомы, близкий или превышающий 5,0 см в диаметре, несомненно имеет «знаковый» характер. С одной стороны, он свидетельствует о начале глубоких изменений в матке, то есть о ее патологической трансформации, а с другой, является свидетельством крайне неустойчивого морфофункционального состояния самого узла миомы, то есть субкомпенсации его гомеостаза и особенно гемодинамики. Вот почему резкое изменения морфо-функционального состояния комплекса «матка-опухоль» как при наступлении беременности, так и особенно при ее прерывании ведет к развитию характерных осложнений.

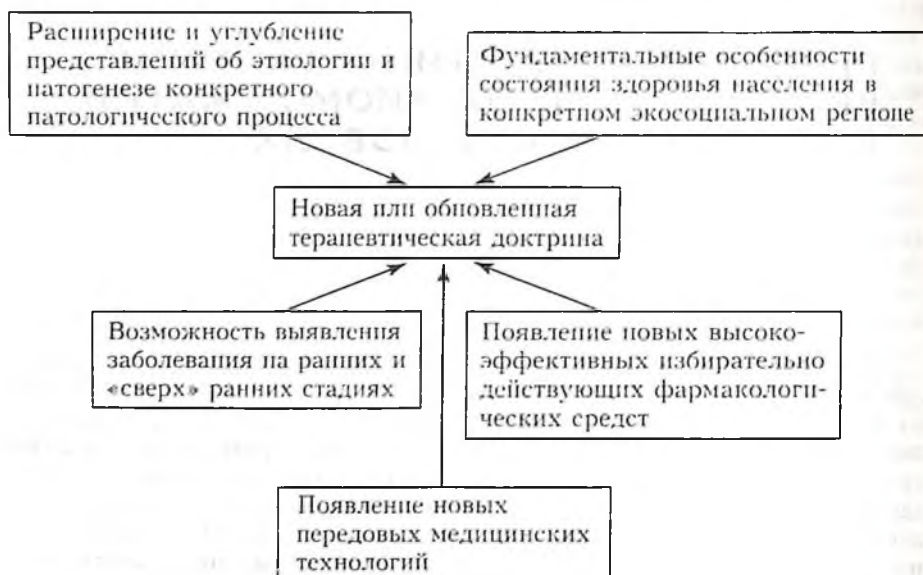
ПРОБЛЕМЫ СТРАТЕГИИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Вполне естественным выглядит возникающая у многих исследователей потребность критического осмысления сегодняшних представлений о стратегии и тактике ведения больных миомой матки, с которыми медицина собирается войти в новое тысячелетие. В последние два десятилетия существенный вклад в развитие этой важнейшей медицинской проблемы сделан учеными московской школы, возглавляемой членом-корреспондентом РАМН профессором Е.М. Вихляевой [10, 11, 12]. И тем не менее у нас созрело убеждение, что итоги наших почти тридцатилетних исследований этой проблемы, позволяют сегодня поставить вопрос о необходимости формулировки положений новой или, как минимум, обновленной терапевтической доктрины миомы матки [80, 82]. Термин «доктрина» в данном случае используется нами в основном в дидактических целях потому, что доктрина — это и учение. Это и нормативная формула, это и практическое руководство к действию. Иными словами в термине «доктрина» как бы изначально заложена логическая формула: «наше знание определяет наше поведение». Именно знания, накопленные нами за долгие десятилетия непрерывных исследований в этой области гинекологии, стали объективным определителем необходимости внести свое понимание в содержание основных положений современной терапевтической доктрины миомы матки.

Хронологический анализ процесса формулирования основных положений любой медицинской доктрины показывает, что их разработка, апробация и окончательное формулирование происходит в рамках некоей общей схемы (см. схему). Необходимость тотального или частичного пересмотра подобных доктрин, как показал опыт XX века, возникала каждые 15–20 лет. Решающую роль при коренном пересмотре терапевтических доктрин играют достигнутый уровень понимания сути патогенеза болезненного состояния и реальные возможности эффективного воздействия на него.

В нашем случае на идеологию и методологию формулирования основных положений новой или скорее обновленной терапевтической доктрины миомы матки определяющее влияние оказали ряд факторов. Первый,

Схема формирования любой медицинской доктрины



имеющий на наш взгляд сакральное значение, — это новое осмысление и трансполяция на современные условия провидческой сущности терапевтической доктрины миомы матки, которую сформулировал в начале нашего века профессор Д.О. Отт. Изучая наследие Д.О. Отта, мы не могли не обратить внимания на то, что «строгие наследие» ведения больных миомой матки, разработанные в последнем десятилетии XIX века, могут быть перенесены в нашу действительность. Поскольку наша научная судьба связана со службой в НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН, то вполне естественным выглядят и наши попытки, трансполировать учение Д.О. Отта, касающееся проблем терапии миомы матки, на условия нынешней действительности.

Вторым фактором явились итоги наших ранних исследований патогенеза гормонзависимых гиперпластических процессов и опухолей, которые позволили уже к концу 60-х годов сформулировать рабочую гипотезу, оказавшую исключительно плодотворное влияние на изучение основ патогенеза миомы матки [54, 55, 56, 62, 68, 74, 75, 80, 81, 82]. И, наконец, третьим, последним фактором, оказавшим решающее влияние на наши представления о необходимости уточнения исходных положений современной терапевтической доктрины миомы матки, явились итоги, проводимых в НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН исследований о значении экосоциальных факторов как решающих «определителей» уровня здоровья населения в конкретных регионах страны. Сегодня мы понимаем,

что решать стратегические проблемы лечения миомы матки без оценки новых аспектов состояния здоровья женщины в современных условиях уже нельзя.

Таким образом, идеология и методология наших попыток внести определенные изменения в содержание основных положений терапевтической доктрины миомы матки складывалась под воздействием трех вышеперечисленных факторов.

С самого начала работы мы столкнулись с несколько неожиданным обстоятельством — явным недостатком фундаментальных представлений о функциональной морфологии и физиологии миометрия, который является продуцентом миомы. Мы были буквально ошеломлены практически полным отсутствием сведений о природе и механизмах грандиозных изменений в функциональной морфологии матки при развитии в ней миомы. Мы очень быстро обнаружили, что эти изменения в мышце матки, которые выявляются при развитии в ней миомы, по своим определяющим признакам практически идентичны с изменениями, происходящими в матке при беременности. Поэтому нам пришлось изучать патогенез развития и роста миомы и ее осложнений во многом через призму познания основ функциональной морфологии матки при беременности. Что же нам удалось выяснить применительно к интересующему нас вопросу? В матке существуют и одновременно функционируют две гладкомышечные системы. Первая — это силовой миометрий, который составляет основу моторного аппарата матки. Его миоциты, упакованные в пучок, которые в свою очередь образуют функциональные слои, не могут дедифференцироваться. Они не пролиферируют и не регенерируют, их продолжительность жизни сопоставима с продолжительностью жизни субъекта. Они обладают спонтанной сократительной активностью, механорецепторными свойствами и способностью к гипертрофии покоя. Процесс гипертрофии покоя регулируется в основном колебаниями концентраций половых стероидов (эстрадиол и прогестерон) в локальном кровотоке матки и степенью и темпом растяжения гладкомышечных клеток. Процесс увеличения массы силового миометрия связан только с процессом гипертрофии миоцитов, число которых на протяжении жизни остается относительно постоянным. Вторая гладкомышечная система является органичной составляющей сосудисто-соединительнотканного остова матки. Число миоцитов в этой системе непостоянно и зависит от конкретной величины сосудистого русла матки, которая изменяется в зависимости от изменения функционального состояния органа. Неомиогенез, как составляющая неомиогенеза, обеспечивается в основном пролиферацией камбиальных элементов сосудистой системы матки — перичитов и элементов периадвентици сосудов, и в меньшей степени способных к дедифференцировке миоцитов этой системы. Принципиальным отличием миоцитов в этой системе от миоцитов силового миометрия является то, что они «смертны», то есть их продолжительность жизни определяется конкретной величиной объема сосудистого русла матки. При инволютивных процессах разной

природы они гибнут. Важным отличием миоцитов сосудистой системы матки является их более высокая чувствительность к воздействию эстрадиола и неодинаковая реакция на воздействие разных концентраций прогестерона по сравнению с миоцитами силового миометрия. Нам удалось доказать, что те, поистине грандиозные морфогенетические процессы, которые совершаются в миометрии при беременности, пузырным заносе и миоме матки по своим принципиальным характеристикам одноступенны и мы поэтому полагаем, что они являются генетически детерминированной адаптивной реакцией мышечного слоя матки на изменения, довольно специфические, локального гормонального гомеостаза матки связанного с появлением в матке постороннего субстрата, увеличивающего свою массу и объем. Фактор растяжения миометрия, при его подавленной сократительной активности является мощным средством, индуцирующим процесс гипертрофии покоя миоцитов и средством, обеспечивающим равномерность и диффузность течения неонангиогенеза. А ход и особенности неонангиогенеза в миометрии в этих ситуациях действительно уникальны. Особое развитие получают в миометрии микроциркуляторное русло и венозные синусы, превращающие соединительнотканную часть шейки матки и внутренний слой миометрия в своеобразные кавернозные тела. При миоме матки процесс гипертрофии силового миометрия и специфического развития сосудистого русла имеет ряд особенностей — он носит региональный характер и связан со степенью растяжения тканей в области локализации узлов. При субмукозно-интерстициальной локализации, обеспечивающей максимум растяжения, строение контактного миометрия практически мало отличается от наблюдающегося во время беременности за исключением нарушений кровообращения в микроциркуляторном русле. Важно отметить, что как при беременности, при миоме матки по мере возрастания массы миометрия нарастает процесс его тотальной денервации — дегенеративные процессы наблюдаются как в холми — так и в адренэргических компонентах. Следующим обстоятельством, имеющим фундаментальное значение, оказалось то, что процесс гипертрофии силового миометрия, сопровождающийся процессами его денервации и бурным течением ангиогенеза может начаться и продолжается только при воздействии концентрации основных половых стероидов, превышающих величину при физиологических параметрах стероидемии вне беременности. Это положение абсолютно, оно неоспоримо. И тем не менее все перечисленные выше морфологические процессы при миоме матки совершаются при концентрациях основных половых стероидов в общем кровотоке не превышающих их физиологические параметры. Именно это, казалось бы неразрешимое противоречие позволило нам выявить существование у женщин особого механизма локальной концентрации и переноса в матку половых стероидов, синтезируемых в яичнике. Этот механизм обуславливает появление в локальном кровотоке матки таких концентраций половых стероидов (прежде всего эстрадиола), которые индуцируют развитие процессов гипертрофии миометрия, неонангиогенез и денервацию

матки. Таким образом существование относительно независимой субовариальной системы регуляции локального гормонального гомеостаза матки также стало неоспоримым фактом. Столь же очевидным становится и следующее утверждение: рост узла синхронизированный с увеличением массы миометрия, прямо связан с функционированием субовариальной системы регуляции локального гормонального гомеостаза матки. Мы получили доказательства того, что система локальной концентрации и переноса яичниковых стероидов в матку обеспечивает в ранние сроки беременности циркуляцию в кровотоке матки таких концентраций стероидов, которые не наблюдаются в общем кровотоке. Это дало нам, в свою очередь, основания считать, что любой субстрат, оказывающий воздействие на стенку матки может стать индуктором локальной гипергормонемии. Дальнейшие исследования подтвердили правоту этого предположения, раз возникнув, миома становится активным компонентом в системе матка-опухоль и организует локальный гомеостаз таким образом, что в маточный кровоток поступает повышенное количество стероидов, синтезируемых в яичнике. Наши исследования морфогенеза миомы помимо того, что повторили блестящие исследования многих отечественных и зарубежных морфологов, позволили получить ряд новых данных. Несомненно, что миому матки можно рассматривать как продукт аномального ангиогенеза, то есть ее миоциты дифференцируются из миогенных элементов сосудистой стенки и периадвентиция. Нам удалось уточнить и во многом дополнить существующие представления о морфогенезе миомы матки человека. Зона роста или первичный пролиферат миогенных элементов как правило возникает в стенке артериолы и быстро приобретает вид сосудистой муфты — это происходит потому, что поскольку нет роста сосуда в длину, возникающие миогенные элементы не используются в процессе их дифференцировки как основной элемент строительства стенки сосуда. Нам удалось установить, что возникновению зон роста предшествует развитие процесса патологической дегерметизации сосуда. Мы выявили, что эндотелий маточных сосудов, особенно сосудов микроциркуляторного русла акцептирует эстрадиол — этот гормон участвует не только в процессах миогенеза и гипертрофии миоцитов, но и обеспечивает процесс пролиферации клеток эндотелия. Так вот, при локальной гиперэстрадиоломии матки мы обнаружили дегенеративные изменения в эндотелии, которые сопровождались нарушением связи между клетками, что приводило к дегерметизации сосуда. Дегерметизация сосудов в свою очередь приводит к тому, что факторы, стимулирующие ангиогенез и пролиферативные процессы непосредственно в высоких концентрациях начинают действовать на камбиальные элементы сосудистой стенки, обуславливая возникновение пролиферата «никому не нужных клеток». Так возникает зона роста. Процесс пролиферации миогенных элементов зоны роста, обусловленный прежде всего влиянием высоких концентраций эстрадиола, завершает развитие нодозного пролиферата, в котором при достижении определенной biomассы начинается процесс дифференцировки миоцитов, конечной стадией

которого является образование пучка гладкомышечных волокон. В центре нодозного пролиферата эти пучки образуют аномальный пласт миометрии, который в силу своего анахронного возникновения, с одной стороны, не вступает в механическую связь с окружающим сливовым миометрием и, с другой, не находясь под определенным напряжением, не индуцирует импульс к завершению процесса миогелеза. Проллиферация миогенных элементов образует над нодозным пролифератом пояс роста, а центр его превращается в аномальный пласт гладкомышечной ткани, в котором миоциты подвергаются процессу выраженной гипертрофии. В центральных отделах образованного узла гладкомышечной ткани начинается процесс «клеточного самоуничтожения», то есть гибели и последующего аутолиза миоцитов. Как только эта самовоспроизводящая и самоуничтожающаяся система достигает определенной биомассы (диаметр узла около 1,0 см) она начинает оказывать определенные механические воздействия на контактный миометрий, что, по связям пока еще не очень нам понятным, активирует механизм локальной концентрации и переноса яичниковых стероидов. Так узел, возникнув под влиянием воздействия эстрадиола, становится фактором организации и возникновения порочного круга «стимуляции-потреблением» через активацию системы локальной концентрации и переноса яичниковых стероидов. Обеспечивая свои трофические потребности, узел миомы через активацию субовариальной системы регуляции локального гормонального гомеостаза матки обуславливает изменения в органе, о которых мы говорили выше. Таким образом все процессы, начиная от дегерметизации сосудов, появления зоны роста, оформления нодозного пролиферата миогенных элементов, созревания части его клеток с образованием узла миомы, характерные изменения органа-носителя опухоли, все нюансы роста миомы и клинические проявления в комплексе миома матки зависят от особенностей локальной стероидемии, в которой концентрации эстрадиола и прогестерона и их соотношения являются главными определяющими факторами.

Итак, какие же важные для построения новой терапевтической доктрины миомы матки факты мы можем вычлениить из тех сведений, которые были изложены выше:

1. Активация камбиальных элементов сосудистой стенки, в основном артериолярного звена сосудистой системы миометрии, безусловно является следствием длительных эстрогенных воздействий, поэтому борьба с гиперэстрогенными состояниями становится основой профилактики миомы матки.

2. Фармакологические концентрации прогестерона подавляют развитие зон роста и видимо, если судить по реакции поверхностей зоны миомы, могут приводить к остановке формирования и обратному развитию первичного нодозного пролиферата.

3. Гипоэстрадиолия приводит к обратному развитию процесса гипертрофии в созревших клеточных элементах миомы и миоцитах контактного миометрии. Миоциты центральной части узлов при гипоэстрадио-

лени подвергаются процессу аутофагии и погибают. Зоны пролиферации подвергаются атрофии.

4. Миома матки, достигнув определенной биомассы, становится активным компонентом системы «опухоль-матка» и активирует систему локальной концентрации и переноса яичниковых стероидов в матку, обуславливая возникновение локальной гипергормонемии. Удаление узлов миомы приводит к нормализации локального гормонального гомеостаза и обратному развитию нефизиологических изменений в органах половой системы женщины. Иными словами, морфофункциональные проявления патологической трансформации матки и во многом связанных с ней клинических проявлений течения миомы органично связаны с узлами миомы — их биомассой и темпом их роста.

При разработке основных положений современной стратегии и тактики ведения больных миомой матки мы не можем не учитывать такого факта, как состояние соматического и психического здоровья населения в современных условиях. В условиях формирования современных экосоциальных систем существенно меняются не только основные параметры внешней среды — среды обитания человека, но и многие параметры внутренней среды человеческого организма, обуславливающие его способность адаптации к изменяющимся условиям существования. Комплексное воздействие патологических экосоциальных факторов на организм женщины проявляется в следующей довольно однотипной последовательности: синдромы первичной дезадаптации, далее состояние субкомпенсации и синдром конечной декомпенсации, приводящий к развитию синдрома хронической дезадаптации. Миома матки, поражающая женщин находящихся в наиболее продуктивном в социальном отношении периоде жизни является одним из широко распространенных патологических процессов, сильно влияющих на адаптивные возможности организма. Поясним это положение частным примером. При выборочном анализе 1000 историй болезни женщин, оперированных нами в период 1969–1973 гг. среднее содержание гемоглобина в крови в момент поступления в клинику равнялось $114 \pm 2,7$ г/л. При таком же анализе 1000 историй болезни женщин, оперированных в период 1988–1992 гг. среднее содержание гемоглобина в крови в момент поступления составило уже $93,1 \pm 1,1$ г/л. Хроническая анемизация, как показание к операции в первой группе женщин фигурировала у 52,7%, а во второй — в 74,8%. Мы позволили сделать это отступление только для того чтобы подчеркнуть мысль о том, что вместе с эволюцией экосоциальных систем и фундаментальных особенностей здоровья человека эволюционируют основные стратегические положения медицины, в частности оценка реального значения тех или иных биологических феноменов для современного здоровья человека. Вряд ли можно объяснить значительное возрастание числа хронически анемизированных женщин изменением существа биологии миомы матки. Скорее миома матки в условиях современной экосоциальной обстановки становится фактором, способствующим более быстрому снижению адаптивных возможностей

организма женщины. Декомпенсированные состояния, а хроническая анемизация безусловно является им, развивается сегодня много раньше, чем вчера. И не учитывать это обстоятельство нельзя. Средний размер матки, удаляемой у женщин первой группы (1969–1973 гг.) соответствовал ее размерам в $12,7 \pm 0,8$ недель беременности, средний же размер матки в момент удаления у женщин второй группы (1988–1992 гг.) составил уже $10,3 \pm 0,2$ недели беременности. Различия всех показателей в группах, которые мы анализировали выше, абсолютно достоверны. И эта достоверность, которая вполне сочетается со здравым смыслом и анализом реального положения дел в отечественном здравоохранении, позволяет привлечь внимание врача к необходимости переоценки некоторых, вчера еще казавшихся оправданными положений. В современных условиях вряд ли положение о целесообразности длительной консервативной терапии миомы матки независимо от ее размеров, темпа роста и параметров геморрагий, которое было очень популярно в середине 70-х годов, может считаться оправданным. Особенно если учесть нарастание числа больных с хронической анемией, сама компенсация которой становится серьезной самостоятельной проблемой. Сегодня рекомендации по борьбе с анемизацией переливанием донорской крови без радикального воздействия на источник анемизации кажутся анахронизмом. А между тем комбинация диагностического выскабливания эндометрия с переливанием донорской крови и последующим применением гормональных средств даже при размерах миомы, превышающих 12–14 недель беременности еще 15–20 лет назад считались вполне допустимым мероприятием.

Нельзя также не учитывать того, что проблема переливания донорской крови, как обязательного элемента предоперационной подготовки тяжело анемизированных больных с миомой матки и восполнение операционной кровопотери, становится одной из остроактуальных проблем современной медицины. Главной задачей хирурга в наши дни становится использование таких технологий оперирования, при которых объем операционной кровопотери может быть компенсирован без ущерба для здоровья больной без переливания донорской крови. В настоящее время в мире функционируют немало хирургических клиник различного профиля, в которых переливание донорской крови пациентам является скорее редким исключением, чем правилом. И тем не менее по нашим многолетним данным необходимость переливания донорской крови на операционном столе у больных миомой матки все еще высока, и составляет приблизительно 18–20%. Нельзя также забывать, что слишком длительное консервативное лечение анемии у больных миомой со временем теряет свою эффективность. Возможности гемопэзической системы больных, теряющих во время маточных кровотечений даже сравнительно небольшое количество крови, но находящихся в суб- или декомпенсированном состоянии, резко ограничены. Несмотря на лечение степень анемизации таких больных нарастает. В современных условиях лечить хроническую анемию у больных миомой матки без состояния аменореи —

хирургической или лекарственной — становится сложно. А эти сложности непомерно возрастают еще и оттого, что соматическая патология, в частности заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной систем и болезни обмена веществ становятся одним из основных спутников «миомной болезни». Причем всё возрастающее значение приобретают три болезненных состояния: ожирение, болезни печени и варикозная болезнь. За последние 15 лет среди пациенток, которых находились на лечении в НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН по поводу миомы матки ожирение было выявлено у $48,4 \pm 0,6\%$, болезни печени — у $36,8 \pm 1,2\%$ и варикозная болезнь — у $12,4 \pm 0,2\%$. Ожирение необходимо рассматривать не только как постоянного спутника болезней сердца и сосудов, но и как фактор, с одной стороны влияющий на особенности обмена половых стероидов и усугубляющий гиперэстрогению, а с другой, — как одно из болезненных состояний, препятствующих эффективному применению средств гормональной терапии миомы матки. В частности практически все ныне используемые препараты, основанные на использовании половых стероидов (эстрогены + прогестины или чистые прогестины), способствуют накоплению жира. У больных, имеющих хронические заболевания печени, а их число в последние годы стремительно возрастает, особенно за счет инфекционных гепатитов, также возникают проблемы, связанные с применением гормональных препаратов подобного рода. А у больных с выраженными проявлениями варикозной болезни применение этих препаратов просто противопоказано. Следовательно, в силу особенностей соматического здоровья больных с миомой матки все большее и большее их число в последние годы входит в группу, в которой применение эстроген-прогестинных препаратов, особенно длительное время, становится нежелательным или даже противопоказанным. На формирование положений современной терапевтической доктрины существенное значение оказывают реальные возможности раннего или даже «сверхраннего» выявления миоматозных узлов. Ведущее значение в этой области сегодня заняло УЗИ. Современные ультразвуковые сканеры позволяют уверенно диагностировать миому матки на стадии nodозного пролиферата. Очень эффективны при диагностике миомы компьютерная томография и установли, использующие магнитно-ядерный резонанс. Таким образом, раннее выявление патологического процесса повышает шансы врача на более высокую эффективность рано примененного лечения — это основная медицинская аксиома. Появление новых высокоэффективных, избирательно действующих фармакологических средств лечения миомы матки, не высоко эффективных альявантов типа аналогов релизинг гормонов гонадотропинов, а именно средств полностью ликвидирующих опухоль — это дело будущего. Сегодня мы имеем в распоряжении средства альявантной терапии, которые более успешно чем ранее позволяют врачу либо подготовить больную к операции, расширяя возможности использования методов функциональной хирургии, либо, нивелируя симптоматику осложненной миомы, благополучно «довести» женщину до

менопаузы. На формирование наших представлений о стратегических положениях современной терапевтической доктрины миомы матки естественно не могут не оказать определяющего влияния развитие современных медицинских технологий, среди которых выделяющаяся роль принадлежит эндоскопической хирургии. И, как показали наши исследования [77, 80, 81, 82, 83, 84] именно «малая» эндоскопическая хирургия, минимизирующая хирургическую травму, дает возможность для существенного расширения применения способов функциональной хирургии у женщин младших возрастных групп и успешного расширения применения радикальных операций у женщин старшего возраста. Идея раннего оперирования с возможной минимизацией хирургической травмы была обоснована Д.О. Оттом на рубеже XIX и XX веков.

Уже к 1906–1908 годам Д.О. Отт не только научно обосновал, но и осуществил программу борьбы с миомой матки на основе созданной им терапевтической доктрины. Д.О. Отт считал, что по силе патогенного воздействия миомы матки на организм женщины миому матки можно приравнять к злокачественной опухоли. Поэтому миому матки надо оперировать рано, не дожидаясь пока здоровье женщины будет подорвано и оперативное вмешательство будет представлять уже очень высокий риск. Вагинальный путь оперирования с кускованием опухоли, которым мастерами владели все хирурги оттовской школы, не только снижал риск оперативного вмешательства, уменьшая объем хирургической травмы, но и, в комбинации с ранним оперированием, расширял возможности органосохраняющей хирургии матки. Следуя «строгим положениям» Д.О. Отта, хирурги его школы в начале века имели, пожалуй, наилучшие результаты хирургического лечения миомы матки в мире, особенно при выполнении органосохраняющих операций. Призыв к раннему оперированию являлся научнообоснованным для того времени выражением оттовской теории «разумного консерватизма». Операция, производимая больной, находящейся в удовлетворительном состоянии, при меньшем объеме опухолевого процесса и при возможной минимизации операционной травмы не есть следствие гиперактивности хирурга, а есть прямое следствие реальной оценки операционного риска и повышения шансов у больной, особенно молодой, на производство функционального вмешательства на матке. Положение о «раннем оперировании» Д.О. Отта не может рассматриваться при разумном подходе как фактор гиперактивности хирурга и в наши дни. Это положение мы попытались проиллюстрировать материалами следующего исследования. Речь шла об угрозе потери детородного органа у женщин младшей возрастной группы при наличии у них миомы матки. К младшей возрастной группе мы относим женщин, возраст которых ее превышает 27 лет. На первом этапе исследований (1964–1980 гг.) женщины этой возрастной группы среди оперированных по поводу миомы матки в среднем встречались в $6,9 \pm 0,4\%$ случаев, а на следующем этапе (1981–1995 гг.) уже в $14,6 \pm 0,4\%$. В первой группе наблюдений процент операций, лишивших женщину детородной функции составил в среднем

81,4±0,6, во второй группе, особенно после внедрения лапароскопических технологий он снизился до 39,6±0,4. В младшей возрастной группе к моменту вмешательства только 4,9±0,3% женщин имели детей, а половина — 52,7±0,2% страдали бесплодием. У женщин этого возраста из первой группы наблюдений, перенесших операции, лишивших их детородной функции, промежуток времени от выявления миомы до операции составил 3,4±1,2 года, во второй группе — 3,6±1,9 года.

Промежуток времени между диагностированием миомы и производством полноценной функциональной операции в первой группе составил 1,2±1,4, а во второй — 0,6±1,6 года, причем у более чем половины женщин этой группы этот промежуток отсутствовал — момент выявления миомы совпадал с моментом ее удаления во время лапароскопии. Течение миомы у женщин младшей возрастной группы характеризуется тенденцией к быстрому росту (2,7±0,6 цикла удвоения массы в год) при преимущественно межмышечной и субсерозной локализации узлов (89,4±0,4%). При анализе объема оперативных вмешательств, выполненных при миоме матки у женщин средней возрастной группы (28 лет–41 год), у которых опухоль была выявлена в возрасте до 27 лет, было установлено следующее: 95,4% из них произведены радикальные операции на матке, а реализовать свою детородную функцию к моменту вмешательства удалось только 8,6% из них. Среди женщин старшей возрастной группы (старше 42 лет), оперированных по поводу миомы не было ни одной, у которой миома была бы выявлена в возрасте до 27 лет. Таким образом материалы этого исследования свидетельствуют о том, что излишний консерватизм при ведении миомы матки у женщин младшей возрастной группы приводит к опасности потери органа в ближайшие 3–10 лет после выявления миомы при минимальных шансах реализации детородной функции. Возросшие в настоящее время возможности раннего и «сверхраннего» выявления узлов миомы (УЗИ, компьютерная томография и т.д.) позволяют производить малотравматичные лапароскопические функциональные операции, сохраняющие орган и его функции. Следовательно на современном этапе у женщин младшей возрастной группы необходимо как можно более раннее оперативное, желательное лапароскопическое вмешательство на матке, которое позволит сохранить детородный орган и реализовать детородную функцию значительно большему числу больных.

Таким образом раннее оперирование у женщин младшей возрастной группы сегодня можно рассматривать не только как способ реабилитации репродуктивной функции, но и как способ на много снижающий риск потери органа во время последующих беременностей, родов и послеродового периода.

Итак, если транспланировать фундаментальные принципы хирургической доктрины Отта на реалии сегодняшнего дня, то они могут быть интерпретированы следующим образом:

1. «Раннее оперирование». Миомэктомия, являясь в высшей степени патогенетически обоснованным высокофункциональным вмешательством,

становится при ее раннем применении основным фактором, сохранения репродуктивной функции женщины. С теоретических позиций «миомэктомия» может быть осуществлена как чисто хирургическим, так и «химическим» способом. В любом случае вмешательство необходимо осуществить как можно раньше, желательно на «доклинической фазе развития опухоли». Это первый аспект. Второй аспект «раннего оперирования» до сих пор сохраняет первоначальное Оттовское звучание: есть пределы разумности применения средств консервативной терапии.

2. Принцип минимизации хирургической травмы, реализованный Д.О. Оттом ранним оперированием и влагалитцизм чревосечением, сегодня может быть с еще большим успехом осуществлен при применении лапароскопических или комбинированных технологий (лапароскопия + вагинальный путь оперирования, чисто лапароскопический, лапароскопия + минилапаротомия и т.д.).

3. Думается, что принципы Оттовской школы о «рациональном радикализме» и «разумном консерватизме» вмешательств при миоме матки остаются в силе до наших дней и именно они характеризуют эрудицию и техническую оснащенность хирурга. В этой связи нельзя не коснуться так называемого «онкологического аспекта» миомы матки. Наши многолетние исследования показали, что механизмы роста узла миомы не имеют ничего общего с изменением гистобластических потенций мюогенных элементов. У женщин до менопаузы быстрый рост узла практически никогда не связан с развитием в нем саркомы. Сегодня уже ясно, что шансы иметь саркому из миомы у женщин минимум в 30 раз меньше, чем иметь злокачественную опухоль любой другой локализации. Подобная трактовка основных положений доктрины Д.О. Отта сегодня важна еще и потому, что в сознании основной массы акушеров-гинекологов происходит поворот от «консервативно-выжидательной тактики» терапевтических доктрин 20–40 и 50–70 годов к «активно-выжидательной», то есть основной задачей врача становится не желание дотянуть больную до менопаузы любым способом, а осуществить как можно более раннее вмешательство, направленное не только на нивелировку болезненных проявлений миомы, а, что более важно, на остановку ее роста. И, если судить по все увеличивающемуся числу публикаций, ранее вмешательство врача с помощью различных медикаментозных препаратов и разнообразных физических факторов у довольно значительной части больных позволяют получить вполне удовлетворительные результаты, особенно, когда речь идет о старшей возрастной группе больных. Однако мы настаиваем на том, что Оттовский принцип «разумного консерватизма» нельзя забывать при длительном использовании средств консервативной терапии миомы матки. Нельзя не учитывать как особенности соматического здоровья женщины, так и суммарного воздействия на него используемых препаратов и физических факторов, которые по своему патогенному воздействию на организм могут превышать положительное влияние на течение миомы. В наши дни эта проблема приобретает все большее значение. Нельзя также

забывать о том, что сегодня мы должны рассматривать любой способ консервативного воздействия на миому матки как типичную адьювантную терапию. Сегодня в конце XX века мировой опыт лечения миомы матки позволяет утверждать, что «классическим способом лечения и единственным радикальным средством устранения миомы является гистерэктомия». Альтернативный способ состоит в сохранении матки при абдоминальной или эндоскопической (гистероскопической) миомэктомию, однако он чреват опасностью повторного хирургического вмешательства в случае рецидива опухолевого роста. Цель гормональной терапии, как основы консервативного лечения, состоит в уменьшении тяжести симптомов и/или размера опухоли. Длительная консервативная терапия может назначаться больным, которые по тем или иным соображениям отказываются от операции или до наступления естественной менопаузы [9, 18, 81].

Таким образом, в основе современной терапевтической доктрины миомы матки должны лежать следующие принципы:

а) ранняя и «сверхранняя» диагностика опухоли. Сегодня есть основания полагать, что у части больных возможно «химическая миомэктомия» если опухоль находится на стадии nodозного пролиферата;

б) ранняя, по преимуществу эндоскопическая миомэктомия у женщин младшей возрастной группы не только как средство сохранения или реабилитации репродуктивной функции, но и как способ резко снижающий риск потери органа во время последующих беременностей, родов или послеродового периода;

в) раннее применение консервативной, в основном гормональной терапии, особенно у женщин старшей возрастной группы, снижает риск необходимости производства радикальных операций на матке, но должно в обязательном порядке сопровождаться оздоровительными мероприятиями и необходимым контролем за побочным действием лекарств;

г) своевременное хирургическое вмешательство как функциональное, так и радикальное остается основным способом лечения миомы матки. Снижению операционного риска может способствовать при необходимости адьювантная предоперационная гормональная терапия.

ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

Проблемы специфической профилактики миомы матки

Исходя из наших представлений о патогенезе миомы матки можно утверждать, что основным средством специфической профилактики развития миомы матки является ликвидация, а еще лучше недопущение формирования таких условий локального гормонального гомеостаза матки, при котором возникает локальная гиперэстрогемия. В более конкретном изложении это положение может расшифровываться следующим образом: а) необходима профилактика и борьба с развитием гиперпластических процессов эндометрия, сопровождающихся увеличением его функциональной массы; б) профилактика и борьба с развитием стойких локальных циркуляторных дистоний как психосоматического генеза (очень важно) так и развивающихся в связи с хроническими воспалительными процессами или аномалиями положения матки; в) профилактика и борьба с развитием нейрогенных дистрофий миометрия — одной из важнейших причин изменения его чувствительности к воздействию эстрогенов и развития стойких, тяжелых нарушений микроциркуляции; г) борьба с индуцированным и самопроизвольным прерыванием беременности. Абсолютно несомненным выглядит то положение, согласно которому чем больше у женщины было подошенных беременностей и чем дольше она кормила грудью ребенка, тем реже у нее наблюдается миома матки. Это положение, хорошо известное ранее, сохраняет свою силу и в наши дни. Думаю, что со временем и в нашей литературе появится статистически безупречные работы, из которых мы узнаем также, что профилактика нежелательной беременности оральными контрацептивами также снижает риск заболеть миомой матки.

Например, в период 1968–1974 гг. была взята под наблюдение группа женщин из 17032 человек. К июлю 1985 г., то есть через 17–11 лет наблюдений у 538 из них выявлена миома матки (3,1%). При сравнении

факторов риска развития миомы матки было установлено, что он существенно снижался при увеличении у женщины числа доношенных беременностей: у женщины, имевших 5 и более доношенных беременностей риск развития миомы матки был в 4 раза меньше, чем у женщины имевших всего одну доношенную беременность. По мере увеличения массы тела риск развития миомы увеличивается на 21% на каждые 10 кг прибавки массы. У женщин, принимавших оральные контрацептивы риск развития миомы матки на 31% меньше, чем у тех, кто предохранялся от нежелательной беременности другими способами [116]. В порядке предположения считаем необходимым обсудить принципиально важный вопрос. Речь идет о раннем прерывании нежелательной беременности. Мы показали, что активация многоклеточных элементов сосудистой популяции в миометрии блокируется только к 6–8 неделе беременности. После прерывания беременности в эти или более поздние сроки пролиферация эндометрия, как правило, возникает в первый менструальный цикл при ановуляции и протекает на фоне не очень высокой локальной гиперэстрогемии. Причиной этого явления служит «гормональный удар» по яичнику и гипофизу, обусловленный самим фактом прерывания беременности и особенностями функции регрессирующего желтого тела беременности.

Несколько иная ситуация складывается при прерывании беременности на очень ранних стадиях (это относится как к ятрогенному, так и спонтанному прерыванию), когда срок беременности близок к 2–3–4 неделям. Прерывание беременности в эти сроки (миниаборт) происходит на фоне, когда плодное яйцо уже задействовало систему локального переноса эстродиола что активизирует процесс пролиферации многоклеточных элементов сосудистой популяции. Первый послеабортный цикл в этих случаях не всегда сопровождается снижением секреции эстрогенов яичниками — более того, локальная гиперэстрогемия часто сохраняется и первые послеабортные менструации нередко бывают более обильными, сопровождающиеся отторжением большой массы пролиферирующего эндометрия. Представляется, что, как минимум, в послеабортном периоде женщине, сделавшей миниаборт, целесообразно применять оральные контрацептивы и не спешить с введением внутриматочных средств предохранения, которые явно активизируют систему противоточных обменников. Однако важен и другой вопрос — в какой жизненный период риск развития зоны роста праматери будущего узла миомы особенно высок? Каков наиболее вероятный критический период в жизни женщины, особенно современной популяции, который требует максимума внимания к мерам, которые можно расценить, как меры специфической профилактики миомы матки?

Проведенные нами комплексные морфометрические исследования с использованием контактной, обычной и электронной микроскопии показали, что ориентировочный диаметр сформировавшейся зоны роста близок к 1,00 мм. Ее объем около $0,5 \text{ мм}^3$ а масса около 0,5 мг. Объем многоклеточного узла, диаметр которого 5 мм, равен приблизительно 65 мм^3 . При

хорошо поставленной УЗ-диагностике этот узел удается выявить и поставить диагноз. Пожалуй сегодня этот размер узла миомы граничит с фазой ее «субклинического «течения». При достижении диаметра узла размером 1,0 см диагноз «миома матки» с помощью УЗИ удается сегодня поставить в 100% случаев. Объем узла при этом диаметре около 0,5 см³. Если допустить, что с момента формирования зоны роста узла и до момента его обнаружения (при его диаметре 1,0 см) все клеточные элементы его сохраняются, то есть продолжительность жизни образующихся многоклеточных элементов сопоставима с продолжительностью жизни самого узла, то становится возможным следующее предположение за это время масса узла должна сделать минимум 10 циклов удвоения своей величины. Поскольку в миоматозных узлах такого размера мы практически никогда не обнаруживали достаточно выраженных дегенеративных изменений, то это предположение можно считать достаточно вероятным. Выше мы уже указывали на то, что удвоение массы многоклеточных элементов узла миомы за 1 год наблюдения свидетельствует о сравнительно быстром его «росте». Следовательно, от момента зарождения зоны роста до момента клинической диагностики миомы проходит значительный промежуток времени — около 10 лет. Мы провели следующие расчеты. Было установлено, что 65,7±3,8% оперативных вмешательств по поводу миомы матки производилось при средней массе узлов близкой к 300 г (301,4±12,6 г). Диаметр такого узла (если он один) близок к 8,0 см. А размеры комплекса «матка-опухоль» — около 13 недель беременности. Мы отобрали из историй болезни те, где было указание на то, что миома матки у женщины была диагностирована впервые при размерах матки, соответствующих 5 неделям беременности (361 история болезни). Средний объем массы миоматозных узлов при размерах матки близких к 5 «неделям беременности» около 30,0 г. Следовательно, от момента диагностики опухоли (30,0 г массы) до момента ее удаления (300,0 г массы) ее многоклеточные элементы сделали минимум 4–5 циклов удвоения массы. Если же считать, что после достижения массы узла более 80,0–100,0 г в его центре интенсивно идет процесс «клеточного самоуничтожения» — дегенерация клеточных элементов с их последующей элиминацией, то этот процесс — удвоения массы опухоли — видимо, во времени выглядит более протяженным. Если исходить из первоначального допущения «один цикл удвоения массы — один год наблюдения», то в этом случае временной промежуток от момента диагностики миомы до моментов ее оперативного лечения был бы в среднем равен 4–5 годам. Если ориентироваться на эти данные, то возникает следующая картина: от момента образования зоны роста до момента достижения узлом величины диаметра в 1,0 см проходит около 10 лет, с этого момента и до момента увеличения размеров матки в 5 «недель беременности» (масса узла 30,0 г) — 6 циклов удвоения массы — около 6 лет наблюдений, и до момента операции еще в среднем 5 лет, то можно допустить, что момент операции по поводу миомы от момента ее возникновения разделяет временной промежуток более 20 лет. По нашим материалам, практически идентичным имеющимся в литературе, средний возраст первичной диагностики миомы матки у женщин был близок к 30 годам (32,7±0,2), а сред-

ний возраст, при котором производилось оперативное вмешательство — к 44 годам (44.8 ± 0.4 года). То есть можно с очень большой долей вероятности приближения к истине считать, что «зародыши» миомы — зоны роста появляются в миометрии у женщин, возраст которых близок к 24–25 годам. Из этого следует, что профилактика миомы матки — то есть ликвидация и недопущение длительного существования патофизиологических ситуаций, приводящих к развитию локальной гиперэстрогемии, должны начинаться «смолоду». Среди особо важных мероприятий, о которых надо постоянно помнить врачу, хотелось бы остановиться на следующих: а) профилактика нежелательной беременности; б) систематическая борьба с хроническими стрессовыми ситуациями, способствующими проекции патологических и психосоматических факторов на гениталии; в) раннее выявление и своевременная коррекция лютеиновой недостаточности; г) возможная профилактика развития синдромов экологической дезадаптации; д) наиболее полноценная терапия воспалительных заболеваний придатков матки; е) широкое применение оральных контрацептивов и гестагенов в качестве «поддерживающей» терапии при самых разнообразных патологических состояниях, сопровождающихся нарушением локального гормонального гомеостаза матки.

Вопросы лекарственной терапии миомы матки

Прежде всего хотелось бы постулировать следующее положение — консервативную, в частности гормональную терапию миомы матки нельзя рассматривать как альтернативу хирургическому лечению опухоли. Если есть показания для оперативного лечения миомы, то необходимо производить вмешательство, не тратя время и средства на лечение, которое либо вовсе не поможет больной, либо дает временное улучшение. Иное дело, если в этой ситуации больная отказывается от оперативного вмешательства или врач прибегает к гормональной терапии как средству подготовки больной к операции. В первом случае гормональная терапия становится вынужденной альтернативой оперативному вмешательству, а, во втором, — становится частью комбинированной терапии. Основная цель гормональной терапии заключается в ослаблении или снятии болезненных симптомов миомы матки или попытке воздействия на ее рост. Прогрессирующее развитие миоматозного узла или иными словами, его истинный рост можно остановить блокируя размножение мюогенных элементов периферической зоны узла, блокируя процесс гипертрофии созревших миоцитов, объединенных в гладкомышечные пучки, и стимулируя процессы апоптоза миоцитов в центральных отделах узла. Отнюдь не все лекарственные препараты, которые применяются сейчас при лечении миомы матки и действительно оказывающие лечебное воздействие на симптомы, сопровождающие ее развитие могут воздействовать на гиперплазию и гипертрофию ее клеточных элементов.

Среди подобных препаратов, оказывающих воздействие на механизмы истинного роста миомы в последние годы наибольшее значение приобрели

аналоги гонадотропин-релизинг-гормонов (ГнРГ). Начиная с 1991 г. синтезируются аналоги естественных ГнРГ, биологическая активность которых намного превышает активность нативных препаратов. После введения аналога ГнРГ в организм и связывания препарата с рецепторами на поверхности гонадотрофных клеток происходит интенсивное освобождение ЛГ и ФСГ гормонов. Однако уже через несколько часов, то есть при продолжительном воздействии агониста ГнРГ на гипофиз, происходит утрата чувствительности гонадотрофов и быстрое уменьшение интенсивности секреции и биосинтеза гонадотропинов, особенно ЛГ. В подобном состоянии клетки гипофиза могут находиться до тех пор, пока продолжается воздействие высоких доз агониста на гипофиз. Поэтому в лечебной практике сегодняшнего дня преимущественное распространение получили две группы препаратов — препараты длительного действия, вводимые парентерально, и короткодействующие препараты, вводимые интраназально. Для лечения миомы в основном используются препараты подкожного или внутримышечного введения, в которых агонист растворен в полимерных сферических микрочастицах медленно разлагающихся в организме. Следовательно, концентрация агониста в плазме крови пациентки и время ее поддержания в определенных границах прямо зависит от общего количества препарата, растворенного (диспергированного) в полимерных частицах. Полагают, что используемые сегодня аналоги ГнРГ устойчиво поддерживают высокие концентрации агониста в течение от 4-х до 8 недель [9, 18, 24].

Сразу же после разового введения препарата длительного действия происходит резкое увеличение концентрации ЛГ и ФСГ в плазме крови пациентки. Она достигает максимума и к четвертому часу после введения, а затем медленно начинает снижаться к концу второй недели после введения агониста концентрация ЛГ обычно остается ниже первоначальной, а ФСГ чаще всего достигает порога характерного для начала фолликулярной фазы цикла [9, 18, 24, 80]. Яичники вначале реагируют на усиленное освобождение гонадотропинов увеличением синтеза эстрадиола в фолликулярной фазе цикла. Однако через 1–2 недели концентрация эстрадиола в плазме крови снижается до уровня, характерного для постменопаузы и остается на нем минимум в течении 4-х недель. Повторное введение агониста ГнРГ в форме депо-препарата приводит к устойчивому подавлению функции гипофиза, что сопровождается в свою очередь устойчивой гипоэстрогенией. Четко установлено и наш личный опыт это подтверждает, что есть прямая корреляция между степенью снижения концентрации эстрадиола в крови и эффективным воздействием препарата на миому матки [9, 18, 24, 80]. Если после введения агониста ГнРГ концентрация эстрадиола в крови женщины остается выше характерной для постменопаузы, объем миомы либо уменьшается незначительно, либо не уменьшается вовсе. Не вызывает сомнений, что механизмы, с помощью которых введение агониста ГнРГ оказывает влияние на рост миомы, прямо связаны с гипоэстрогенией. После достижения пороговых концентраций эстрадиола в локальном кровотоке матки [80] в узле опу-

холи блокируются процессы гиперплазии и гипертрофии миогенных элементов, наступают условия для развития процесса гипотрофии миоцитов, локализованных в пучках, и усиления клеточного самоуничтожения в центральных зонах узла. Проведенные нами комплексные исследования удаленных миоматозных узлов, у женщин предварительно получивших по 3,6 мг золадекса ежемесячно в течение четырех месяцев, позволили подтвердить положение о том, что все морфогенетические процессы в узлах миомы связаны с гипоэстрогенией и степень их выраженности прямо коррелирует с уровнем снижения эстрадиола.

Опыт использования агонистов ГнРГ для лечения миомы матки показал, что через 6 месяцев после введения препарата объем матки и опухоли уменьшается обычно в среднем на 50% [9, 18, 24]. Создается впечатление, что чем меньше масса опухолевых узлов и меньше выраженность патологической трансформации матки, тем активнее воздействие агониста на миому при достижении пороговых концентраций эстрадиола. По нашим данным пороговые концентрации эстрадиола в периферической крови при использовании аналогов ГнРГ также как в постменопаузе у больных с миомой матки ниже в 1,5–2,0 раза, чем в локальном кровотоке. Улучшение клинического течения миомы при использовании аналогов ГнРГ связано как с уменьшением размеров опухоли и матки, так, особенно, с наступающей аменореей. В подавляющем большинстве случаев уменьшаются болевые ощущения и в связи с прекращением кровопотери повышается содержание в крови гемоглобина, число эритроцитов, концентрация белков крови, улучшаются показатели общего и местного иммунитета. После прекращения введения агонистов длительного действия менструальный цикл восстанавливается через 8–12 недель, при этом происходит быстрое увеличение размеров опухоли и матки в первую очередь за счет восстановления процесса гипертрофии миоцитов под воздействием повысившихся концентраций эстрадиола и прогестерона. Есть три аспекта лечения миомы матки аналогами ГнРГ, которые мы считаем необходимым затронуть.

Первый, наблюдаются случаи выраженного уменьшения объема опухоли и матки после 2–3 месяцев лечения, которое не сопровождается появлением или усилением ранее существовавших болевых ощущений. Мы наблюдали подобные реакции на лечение у больших, у которых имелись сравнительно крупные узлы (общим объемом более 300–400 см³) и резко выраженные процессы гиперплазии ткани в яичниках, которые были обычно увеличены в 2–3 раза.

Второй аспект лечения аналогами ГнРГ заключается в том, что на фоне начала лечения, особенно к концу 3–4 недели после первого введения препарата отмечается появление или усиление ранее существовавших болевых ощущений и увеличение размеров опухоли, при достаточно четкой клинической картине нарушений питания узла, подтвержденной УЗИ. Очень важно, что обычно применяемые при подобной клинической картине утеролитические препараты и средства, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови имеют меньшую эффективность

чем обычно. Это обстоятельство в первую очередь, видимо, связано с тем, что некробиотические процессы в узлах миомы имели место уже до начала лечения агонистами и их введение только резко усугубляет течение и без того имевшихся ранее патологических процессов в матке, в первую очередь нарушения микроциркуляции. Подобные наблюдения свидетельствуют о том, что начинать лечение агонистами ГнРГ у больных с так называемым «быстрым ростом» узлов миомы особенно если увеличение объема узлов сопровождается их отеком, нарушением структуры (УЗИ) и болевыми ощущениями, непосредственно до ликвидации этих явлений нельзя, наконец, последний, третий аспект, заключается в том, что по данным литературы [9, 18, 24] отсутствие положительной динамики воздействия агониста ГнРГ на миоматозные узлы может быть в очень редких случаях связано с процессом их малигнизации.

И тем не менее у подавляющего большинства женщин терапия агонистами ГнРГ осложненной миомы матки оказывает положительный эффект, как со стороны воздействия на объем опухоли и матки, так и с точки зрения ликвидации или ослабления выраженности патологических симптомов ее осложняющих.

В настоящее время интенсивно разрабатываются два направления в использовании агонистов ГнРГ в практике лечения миомы матки. Одно из них рассматривает применение ГнРГ в качестве адьювантной терапии перед хирургическим вмешательством, второе — как самостоятельное лечение, позволяющее в ряде случаев избежать необходимого оперативно-го вмешательства.

Целесообразность применения агонистов ГнРГ в качестве предоперационной подготовки перед хирургическим вмешательством на матке в зарубежных клиниках обуславливается следующими причинами. Полагают, что применение этой терапии способствует снижению операционной кровопотери и таким образом уменьшает частоту переливания крови во время операции и в пред- и послеоперационном периодах [9, 18, 24]. Не вызывает сомнения положение о том, что у резко анемизированных больных применение ГнРГ в предоперационном периоде может позволить стабилизировать анемию и более успешно проводить оздоровляющее лечение. Что касается утверждения, что применение агонистов ГнРГ в течение 2–3-х месяцев до операции позволяет уменьшить размеры больших миом до степени, когда абдоминальный путь операции может быть заменен влагалищным доступом, что якобы тоже способствует уменьшению операционной кровопотери требует, видимо, серьезной доработки. Наш опыт свидетельствует о том, что существенного снижения кровопотери или объема хирургической травмы при объемах комплекса «опухоль-матка» размером до 12 недель беременности при влагалищной или абдоминальной гистерэктоми не наблюдалось. Длительность пребывания на койке после операции, необходимость в интенсивной терапии и число и тяжесть послеоперационных осложнений в обеих группах одинаковы. Если же размеры матки, пораженной миомой, превышают 12 недель бе-

ременности, то мы рекомендуем применять абдоминальный путь оперирования. Необходимо помнить, что получаемые преимущества при предоперационной подготовке агонистами ГнРГ в основном оправдываются только у сильно анемизированных больных. У остальных больных эти преимущества не перевешивают материальные затраты на лечение, тем более, что во многом эти «преимущества» связаны с правильно выбранной технологией удаления матки и мастерством хирурга. По этим причинам предоперационная подготовка аналогами ГнРГ как средство рутинной терапии не может быть рекомендована. Не следует также забывать, что вызвать аменорею у больной множой матки можно используя более дешевые препараты.

Широко обсуждается вопрос о целесообразности применения предоперационной терапии агонистами ГнРГ перед предстоящей абдоминальной, лапароскопической и гистероскопической миомэктомией [9, 18, 24]. Материалы исследований, специально проведенных по этому поводу [9, 18, 24] показали, что преимущества терапии агонистами ГнРГ перед абдоминальной миомэктомией становятся достаточно очевидными в тех случаях, когда суммарный объем матки превышает 600 мл. Авторы в то же время высказывают опасение, что при множественных узлах предоперационная терапия агонистами ГнРГ может способствовать неуспешности операции, поскольку хирург может не удалить мелкие узлы, которые становятся недоступными для выявления во время вмешательства. Что касается проблем предоперационной терапии аналогами ГнРГ при эндоскопических операциях то убедительных данных в мировой литературе подтверждающих целесообразность подобного подхода еще нет. Мы полагаем, что если хирург решился на лапароскопическую миомэктомию, то откладывать ее на долгие месяцы дорогостоящего лечения, эффективность которого в данном случае сомнительна, серьезных оснований нет.

Проблема использования агонистов ГнРГ как альтернативы хирургическому вмешательству, когда длительное лечение плавно переводит пациентку в состояние естественной постменопаузы, не может рассматриваться без одновременного учета побочных эффектов подобной терапии. Тяжелое гипоэстрогенное состояние, вызываемое агонистами ГнРГ, способствует развитию нежелательных побочных эффектов. Наиболее частым осложнением применения аналогов ГнРГ является развитие вегетососудистых кризов — «приливов», которые с начала лечения беспокоят около 80% женщин. Причем у каждой третьей из них «приливы» становятся серьезным фактором, осложняющим существование больных и влияющим на их работоспособность. Почти половина больных жалуется на головные боли, той или иной степени интенсивности и продолжительности. Подавленное настроение, агрессия, расстройство сна, суставная и мышечная ригидность, резкое снижение либидо, сухость слизистой влагалища, диспареуния, выпадение волос и уменьшение молочных желез встречается у 10–15% больных. Не у всех больных наступает аменорея. У каждой 8–9 больной бывают мажущие кровянистые выделения. Чаше

всего они наблюдаются у больных с большой, деформированной узлами полостью матки. При субмукозной миоме может развиваться тяжелое кровотечение, требующее неотложной операции, вследствие некроза узлов.

Обострение сердечно-сосудистых, кожных и нервных заболеваний, а также прогрессирующая потеря костной ткани представляет в ряде случаев серьезную угрозу здоровью женщины при длительной терапии агонистами ГнРГ. Потеря костной ткани особенно выражена в поясничных позвонках. Описаны также случаи идеосинкразии к препаратам. Мы также наблюдали все выше перечисленные осложнения связанные с применением депо-препаратов.

Сегодня большинство исследователей полагают, что угроза здоровью женщины, связанная с наличием побочных эффектов терапии агонистами ГнРГ делают нецелесообразным ее продолжение свыше 6 месяцев. Однако прекращение лечения, ведущего к нормализации цикла и эстрогенного статуса, быстро возобновляет рост миомы и возврат, связанных с ней болезненных явлений. Неизбежно возникает вопрос либо о продолжении терапии, либо о необходимости производства оперативного вмешательства. Уместно сразу же подчеркнуть, что в стоимостном выражении терапия агонистами ГнРГ в течении более 6 месяцев превышает стоимость оперативных вмешательств. Возникла идея на фоне терапии агонистами ГнРГ использовать эстрогены. То есть восстановление, естественно частичное, в пределах пороговой зоны эстрогенного статуса могло бы способствовать уменьшению или полной ликвидации побочных эффектов и потери костной ткани при отсутствии роста миомы [9, 18, 24]. Частичное восстановление эстрогенного статуса достигается приемом небольших доз эстрогенов и прогестерона на фоне лечения агонистом спустя 2 месяца после начала монотерапии, что позволяет «растянуть» прием агониста до 24 месяцев, не приводя к рецидиву роста миомы. Этот режим лечения миомы матки получил в литературе название «компенсирующего» [9, 18, 24]. Другая стратегия использования агонистов ГнРГ состоит в принципе «прерывистой» терапии, при которой 3-х месячный курс введения агониста чередуется с 3-х месячным периодом его отмены. Наконец, предлагается еще один путь — использования низких дозировок агонистов ГнРГ, которые лишь частично подавляют синтез эстрогенов, но все же тормозят рост опухоли. В последнее время с успехом стал использоваться принцип «двухступенчатой» терапии [9]. Суть его заключается в последовательной смене стандартной терапии высокими дозам агонистов, введением тех же препаратов, но в низких дозах. Однако эти методы, помимо еще не доказанных клинических преимуществ требуют либо ежедневного введения препаратов, либо в фазе нисходящей терапии неполного использования дорогостоящих стандартных препаратов продленного действия.

Несмотря на то, что терапия миомы агонистами ГнРГ действительно значительно расширила возможности врача в использовании этого метода лечения в качестве возможной альтернативы хирургическому лечению,

реальные значения этого метода, как действительной альтернативы невелико. Речь идет о том, что шанс стать реальной альтернативой хирургическому лечению терапия агонистами ГнРГ даже в продленных, опасных для здоровья женщины, режимах, сможет только у женщин в менопаузальном периоде и при небольших размерах субсерозной или интрамуральной миомы. Расчет идет на плавное вхождение в естественную постменопаузу. Во всех остальных случаях терапию агонистами ГнРГ все же следует рассматривать как типичную адекватную терапию.

Итак обычная, уже широко апробированная методика лечения агонистами ГнРГ состоит в шестимесячном курсе приема препарата депо (трипторелин, золадекс и др.) Первая инъекция препарата рекомендуется с 1 по 5 день цикла и затем повторяется каждые 28 дней. Дозы трипторелина 3,75 мг, золадекса 3,6 мг на инъекцию.

Несмотря на более чем сорокалетнюю историю вопроса до сих пор нет абсолютных доказательств хорошего эффекта применения прогестерона и синтетических прогестинов для лечения миомы матки [9, 18, 24, 80]. Хотя многие авторы полагают, что использование гестагенов является эффективным и сравнительно дешевым методом лечения [10, 11, 12]. Надо сказать, что в своей практике мы также довольно широко используем прогестерон и синтетические гестагены для лечения миомы матки [80].

Тем не менее эта проблема, как нам кажется, нуждается сегодня в новом освещении и интенсивном изучении. Мы попытаемся изложить свои взгляды на проблему использования прогестерона и синтетических гестагенов для лечения миомы матки с точки зрения наших представлений о патогенезе миомы матки и сопутствующих ей осложнений и с учетом личного опыта использования этих препаратов в клинике.

Сегодня нам хорошо известно, что большие дозы прогестерона подавляют высвобождение гипофизарных гонадотропинов и таким образом блокируется продукция эстрогенов в яичниках. Однако степень подавления продукции эстрогенов не бывает столь значительной как при применении агонистов ГнРГ. Тем не менее мы также хорошо знаем, что например применение 17-ОПК в концентрациях 500 мг на инъекцию при двукратном введении препарата в неделю уже к исходу 12–14 недели лечения обуславливает развитие выраженной атрофии эндометрия. Напомним, что высокие концентрации прогестерона, превышающие его содержание в крови в лютеиновую фазу цикла, блокируют процессы гиперплазии и гипертрофии многоядерных элементов миомы матки и усиливают дегенеративно-дистрофические процессы в клетках центральной части узлов опухолей. Важно помнить, что физиологические концентрации прогестерона практически не влияют на морфофункциональное состояние опухолевых миоцитов, которое в основном в этой ситуации определяется содержанием в крови эстрадиола [80]. Следовательно можно ожидать, что применение высоких доз прогестерона или синтетических гестагенов с высокой биологической активностью может оказать влияние на морфофункциональное состояние тканевых элементов узлов миомы. В то же время мы не должны забывать,

что при локальной гиперэстрогемии несколько сниженные концентрации прогестерона активно участвуют в процессе дифференцировки миомитов из прогениторных миогенных элементов, а физиологические концентрации гормона при высоком содержании эстрадиола обеспечивают процесс гипертрофии созревших гладкомышечных клеток, объединившихся в пучки [80]. К тому же мы уже знаем, что реальная локальная гиперэстрогемия зависит не только от морфофункционального состояния яичников, определяемого интенсивностью и особенностями гонадотропной стимуляции, но и размером, то есть объемом опухолевой ткани. Следовательно есть основания полагать, что при разном объеме опухолевой ткани и выраженности патологической трансформации матки одни и те же дозы прогестерона могут вызывать различные изменения в тканевых элементах узлов миомы, которые, в свою очередь, будут проявляться различными клиническими симптомами.

Мы подвергли анализу влияние 17-ОПК у 3-х групп больных, у которых миома матки сочеталась с аденоматозом. В первую группу вошло 32 женщины с хронической ановуляцией, бесплодием и миомой матки, объем узлов у которых колебался от 60,0 до 140,0 см³ (размеры матки 7–12 недель беременности). Каждой из них была проведена терапия 17-ОПК в дозе 500 мг на инъекцию с двукратным введением в неделю на протяжении 12–16 недель. После гистологического исследования эндометрия, констатирующего ликвидацию морфологических проявлений атипической железистой гиперплазии эндометрия, большим через 3–4 недели после выкабливания производилась миомэктомия, как один из элементов комбинированного лечения бесплодия. К моменту оперативного вмешательства ни у одной из женщин не было выявлено существенного уменьшения размера узлов миомы, у 18 их размеры (объем) не изменился, а у 14 увеличился на 15–20%. Увеличение объема узлов отмечено у тех женщин, объем узлов у которых до начала введения препарата был близок к 100–140 см³. При гистологическом исследовании узлов во всех препаратах обнаружены признаки дегенерации клеточных элементов центральной части узла. В крупных узлах явление отека и выраженные нарушения микроциркуляции, в поверхностных зонах узлов практически отсутствовали митозы и почти не определялись «молодые» клеточные элементы. Гистологическая картина, обнаруженная нами, свидетельствовала об остром характере дистрофических процессов в узлах, особенно крупных и напоминала морфологическую картину «ложного» роста узлов миомы.

Во вторую группу наблюдений вошли 14 женщин, страдавших бесплодием, миомой матки, у которых также была выявлена атипическая железистая гиперплазия эндометрия. Также как больные первой группы они получали лечение 17-ОПК в таком же режиме. Объем узлов у женщин в этой группе был небольшим от 20 до 60 см. По тем или иным причинам миомэктомия им не была произведена сразу после лечения, но женщины остались под нашим наблюдением. Через 1 год после окончания лечения

17-ОПК объем узлов не увеличился ни у одной из них, однако несмотря на интенсивное лечение бесплодия с использованием вспомогательных технологий беременности не наблюдалось.

В третью группу вошло 63 женщины пред- и менопаузального возраста, у которых миома матки, объем узлов которой в среднем составил $69 \pm 17 \text{ см}^3$ сочеталась с аденоматозом, лечение которого 17-ОПК в описанном выше режиме не привело к ликвидации патологического процесса в эндометрии и они через 2–6 месяцев после лечения были оперированы. После терапии 17-ОПК в промежутке до операции размеры матки были стабильны у 41, у 10 уменьшились на 10–12%, а у 12 несколько увеличились, тоже на 10–12%. Столь незначительное увеличение или уменьшение размеров матки мы считали недостаточным для суждения, что колебания размеров органа можно считать последствием проведенной терапии. Важно однако следующее. При гистологическом исследовании миоматозных узлов в удаленных препаратах, только в 3-х случаях в поверхностной зоне были обнаружены митозы и незрелые гладкомышечные элементы. Во всех остальных случаях гистологическая картина давала основания полагать, что дегенеративно-дистрофические процессы в тканевых элементах, сопровождающиеся гиалинозом и некробиозом тканей являлись преобладающими. Эти наблюдения дали нам основания полагать, что действительно высокие дозы прогестерона в случаях наличия небольшого объема опухолевой ткани могут привести к исходу 2–3-го месяца лечения к блокировке процессов гиперплазии и гипертрофии многогенных элементов с последующей длительной остановкой роста узлов. При сравнительно больших размерах узлов введение высоких доз прогестерона обуславливает развитие морфогенетических процессов, характерных для «ложного» роста узлов миомы. Именно это последнее обстоятельство на наш взгляд дает основание ряду авторов [9, 18] утверждать, что «прогестерон обладает стимулирующим действием на лейомиомы», которое может проявляться даже в отсутствии эстрогенов, поскольку при сочетании применения агонистов ГнРГ и прогестерона размеры матки во время лечения не уменьшаются. Однако монотерапия миомы матки антагонистами прогестерона сопровождается уменьшением размера опухоли. Поскольку определенные концентрации прогестерона необходимы для организации процесса дифференцировки гиперплазирующихся многогенных элементов и их последующей гипертрофии после окончания процесса дифференцировки, то понятен механизм действия на эти процессы антагониста прогестерона. А отсутствие уменьшения объема матки или даже ее рост при сочетании применения агонистов ГнРГ и прогестерона связано с тем, что последний в условиях гипоэстрогении усиливает развитие дегенеративно-дистрофических процессов в узлах, гибель их клеточных элементов, это и проявляется в картине «ложного» роста, то есть увеличением объема отекающего узла. Противоречивые эффекты использования синтетических прогестагенов при лечении миомы матки

связаны именно с этими патологическими особенностями, предвидеть которые при рутинном применении препаратов нельзя.

Критически анализируя свой личный опыт применения различных синтетических прогестинов при лечении миомы матки мы пришли к следующему убеждению, что ни один из используемых ныне препаратов не может стать средством радикального лечения опухоли. И тем не менее гормональные препараты, среди которых особую роль играют синтетические прогестины, являются сравнительно дешевыми, широко доступными и достаточно эффективными способами воздействия на многие патологические процессы и явления, которые сопровождают рост миомы матки, особенности ее развития и локализации.

Прежде всего нам удалось показать, что используя различные синтетические прогестины (эстроген-гестагенные препараты, чистые гестагены) можно влиять как на режим локальной гормональной матки, так и на некоторые морфогенетические процессы в самой опухоли. Правда это влияние, с помощью которого можно воздействовать на рост миомы, возможно только при небольших размерах опухоли у женщин, имеющих выраженную лютеиновую недостаточность, или страдающих хронической ановуляцией. Например, мы использовали препарат норколут (гестаген) по одной таблетке в день непрерывно в течении 6 месяцев, а затем в течении последующих 6 месяцев с 15 по 25 день восстановившегося менструального цикла у женщин преклимактерического возраста при размерах миомы матки не превышающих 8–10 недель беременности. Мы установили следующее — на исходе первого полугодия лечения стабилизация размеров матки наблюдалась у 62% больных, к окончанию всего курса лечения — у 74%, рост миомы соответственно у 26% больных на 15–25% от исходного. Все больные имели субсерозные или интерстициальные узлы. В то же время уменьшение размеров матки мы не наблюдали при данном способе лечения ни в одном из случаев. Контроль за лечением осуществляли с помощью УЗИ с вычислением объема миоматозных узлов, определяемого в середине второй фазы цикла во второй половине лечения и в конце первой фазы приема препарата. Механизм лечебного действия норколута, оказывающего тормозящий эффект на рост миомы, мы связываем с воздействием препарата на снижение синтеза эстрадиола в яичниках и повышением содержания гестагенов в маточном кровотоке, что нормализует «эндометриальный» фактор регуляции локального гормонального гомеостаза матки с одной стороны, а с другой, особенно при непрерывном приеме препарата и достаточном снижении экскреции эстрадиола, влиянием на интенсивность процесса гиперплазии прогениторных клеток в ростковой зоне узлов. При небольших размерах узлов миомы, у некоторых больных нам удавалось наблюдать уменьшение размеров миомы и матки, если при циклическом приеме норколута с 5 по 25 день циклами, в первую фазу цикла мы использовали сипетин по 100 мг на прием или тамоксифен по 10 мг два раза в день. У женщин репродуктивного возраста выявить явный эффект торможения роста опухоли, особенно если ее

размеры превышали 10 недель беременности, нам не удавалось, при применении прогестинов или комбинированных эстроген-гестагенных препаратов. Другое дело, что при использовании этих препаратов удается у подавляющего большинства больных нормализовать клинические проявления осложненного течения миомы. Так используя циклический прием гестагенов (с 15 по 25 день цикла) или эстроген-гестагенных препаратов (с 5 по 25 день цикла) почти у 80% больных в любом возрасте удается при субсерозной или интрастициальной миоме размером, на превышающим 10 недель беременности, нормализовать менструальный цикл, снизить объем кровопотери, профилактировать развитие гиперпластических процессов в эндометрии, у 25–30% больных снять синдром предменструального напряжения (если он достаточно выражен), освободить от неприятных и болевых ощущений во время месячных 50–60% женщин. При прерывистом использовании препаратов, например после 6 месяцев лечения делается перерыв на 3–4 месяца. У женщин климактерического и пременопаузального возрастов при приеме гестагенов или эстроген-гестагенных препаратов часть из них удается довести до менопаузы, а у более молодых женщин снизить или полностью снять тягостные симптомы заболевания на сравнительно длительное время. Однако при этом следует помнить, что при наличии у больных явных противопоказаний к терапии синтетическими прогестинами (болезни печени, желудка, нарушения свертывающей системы крови, варикозная болезнь, хронический тромбофлебит, субкомпенсированные сердечно-сосудистыми и легочные заболевания, тяжелые формы сахарного диабета, выраженное ожирение, полиаллергия), риск применения этих препаратов очень высок и связан с прямой угрозой здоровью и жизни пациентки. Также следует помнить, что прием этих препаратов у клинически здоровых соматически женщин должен сопровождаться тщательным контролем за состоянием функции печени, состоянием желудка и свертывающей системы крови и массой. Эффективность лечебного применения синтетических прогестинов имеет обратную корреляцию с величиной массы больной, вернее с избытком массы. Мы считаем, что при III–IV степенях ожирения применение синтетических прогестинов для лечения миомы матки абсолютно нецелесообразно. При второй степени ожирения применение «безопасных» дозировок синтетических прогестинов оказывает лечебный эффект при миоме матки небольших размеров лишь у половины больных. Поэтому снижение массы тела при гормональном лечении миомы матки должно стать определяющим требованием врача. Наш опыт показал, что никакими средствами кроме резкого ограничения приема жиров и углеводов добиться стабилизации или снижения массы у больных в этой ситуации не удастся. Существует большая, правда в основном отечественная литература, посвященная лечению миомы матки и ее осложнений бальнеологическими и физиотерапевтическими средствами. Поскольку в последние два десятилетия мы практически не используем

эти средства для целей именно лечения миомы матки, то отсылаем читателя к авторам этих работ.

В заключение нам хотелось бы повторить следующее. Первое, консервативное, прежде всего гормональное лечение миомы матки и ее осложнений при наличии достаточных показаний для оперативного лечения особенно у женщин репродуктивного возраста как основную терапию применять не следует. Ее применение может быть целесообразно как способ подготовки больных к операции. Нельзя также забывать, что длительное, неэффективное использование этих препаратов может нанести вред здоровью больной и серьезно осложнить хирургическое лечение.

Содержание	1-15
Введение	16-18
1. Клинико-патологическая характеристика миомы матки	19-25
2. Этиология и патогенез миомы матки	26-35
3. Диагностика миомы матки	36-45
4. Лечение миомы матки	46-65
5. Хирургическое лечение миомы матки	66-85
6. Гормональное лечение миомы матки	86-105
7. Лечение осложнений миомы матки	106-125
8. Прогноз и профилактика миомы матки	126-145
9. Заключение	146-150
Литература	151-175
Список литературы	176-195
Сведения об авторах	196-205
Сведения о рецензентах	206-215
Сведения о редакционной коллегии	216-225
Сведения о редакционном совете	226-235
Сведения о редакционной комиссии	236-245
Сведения о редакционной группе	246-255
Сведения о редакционной службе	256-265
Сведения о редакционной типографии	266-275
Сведения о редакционной редакции	276-285
Сведения о редакционной редакции	286-295
Сведения о редакционной редакции	296-305
Сведения о редакционной редакции	306-315
Сведения о редакционной редакции	316-325
Сведения о редакционной редакции	326-335
Сведения о редакционной редакции	336-345
Сведения о редакционной редакции	346-355
Сведения о редакционной редакции	356-365
Сведения о редакционной редакции	366-375
Сведения о редакционной редакции	376-385
Сведения о редакционной редакции	386-395
Сведения о редакционной редакции	396-405
Сведения о редакционной редакции	406-415
Сведения о редакционной редакции	416-425
Сведения о редакционной редакции	426-435
Сведения о редакционной редакции	436-445
Сведения о редакционной редакции	446-455
Сведения о редакционной редакции	456-465
Сведения о редакционной редакции	466-475
Сведения о редакционной редакции	476-485
Сведения о редакционной редакции	486-495
Сведения о редакционной редакции	496-505
Сведения о редакционной редакции	506-515
Сведения о редакционной редакции	516-525
Сведения о редакционной редакции	526-535
Сведения о редакционной редакции	536-545
Сведения о редакционной редакции	546-555
Сведения о редакционной редакции	556-565
Сведения о редакционной редакции	566-575
Сведения о редакционной редакции	576-585
Сведения о редакционной редакции	586-595
Сведения о редакционной редакции	596-605
Сведения о редакционной редакции	606-615
Сведения о редакционной редакции	616-625
Сведения о редакционной редакции	626-635
Сведения о редакционной редакции	636-645
Сведения о редакционной редакции	646-655
Сведения о редакционной редакции	656-665
Сведения о редакционной редакции	666-675
Сведения о редакционной редакции	676-685
Сведения о редакционной редакции	686-695
Сведения о редакционной редакции	696-705
Сведения о редакционной редакции	706-715
Сведения о редакционной редакции	716-725
Сведения о редакционной редакции	726-735
Сведения о редакционной редакции	736-745
Сведения о редакционной редакции	746-755
Сведения о редакционной редакции	756-765
Сведения о редакционной редакции	766-775
Сведения о редакционной редакции	776-785
Сведения о редакционной редакции	786-795
Сведения о редакционной редакции	796-805
Сведения о редакционной редакции	806-815
Сведения о редакционной редакции	816-825
Сведения о редакционной редакции	826-835
Сведения о редакционной редакции	836-845
Сведения о редакционной редакции	846-855
Сведения о редакционной редакции	856-865
Сведения о редакционной редакции	866-875
Сведения о редакционной редакции	876-885
Сведения о редакционной редакции	886-895
Сведения о редакционной редакции	896-905
Сведения о редакционной редакции	906-915
Сведения о редакционной редакции	916-925
Сведения о редакционной редакции	926-935
Сведения о редакционной редакции	936-945
Сведения о редакционной редакции	946-955
Сведения о редакционной редакции	956-965
Сведения о редакционной редакции	966-975
Сведения о редакционной редакции	976-985
Сведения о редакционной редакции	986-995
Сведения о редакционной редакции	996-1005

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИОМЫ МАТКИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Исторический опыт свидетельствует о том, что с периодичностью раз в 10–15 лет возникает необходимость обсуждения и переоценки основных проблем хирургического лечения миомы матки. Чаще всего необходимость подобного рода возникает в связи либо с разработкой принципиально новых средств консервативной терапии этого заболевания, либо наоборот, с внедрением в клиническую практику новых хирургических технологий. Как правило, возникающие в этот период времени дискуссии между сторонниками терапевтических и хирургических способов лечения миомы матки, обогащают и науку и практику и, что самое важное как показывает опыт, приводят к совершенствованию хирургических методов лечения миомы. Дело в том, что не смотря на бесспорные достижения лекарственной, в основном гормональной терапии миомы матки, как в начале, так и в конце XX века хирургический метод лечения миомы у большей части больных остается ведущим. В самом деле, например, в 1986 г. Г.А. Паллади и соавторы в своей монографии «Консервативная терапия больных миомой матки» выразили оптимистическую надежду, что широкое использование синтетических прогестинов в ближайшее время (!) переведет миому матки в разряд «терапевтических заболеваний». А в то же самое время, одна из наиболее радикально мыслящих и не менее радикально действующей хирургических школ — североамериканская, опираясь именно на достижения фармакологии, разрабатывающей все более новые и более эффективные средства для гормональной заместительной терапии, необычайно широко использует для лечения миомы матки тотальное удаление матки даже у женщин чадородного возраста. Именно использование новейших гормональных препаратов для профилактики проявлений кастрационного синдрома стало идеологическим щитом, прикрывающим эту несомненно сверхрадикальную хирургическую тактику. Внедрение в последние 10–15 лет в гинекологическую практику эндовидеохирургии в свою очередь стало одним из «стимуляторов» сверхрадикализма хирургов, широко удаляющих матку вместе с придатками при малосимптомных миомах небольших размеров. По данным ряда статистик США из приблизительно ста миллионов половозрелых женщин каждая пятая подвергнута радикальной гистерэктомии, причем около 65% женщины

в момент операции находились в возрасте 30–40 лет. А между тем совершенно очевидно, что внедрение современных хирургических технологий необычайно широко увеличивают возможности хирурга именно в использовании функциональных, органосохраняющих операций. Сегодня, как никогда мы убеждены, что канонические «строгие положения хирургического лечения фибромы матки», которые были сформулированы Д.О. Оттом сто лет назад именно в наши дни остаются идеологической базой разработки новых направлений функциональной хирургии матки при миоме. Опираясь именно на личный опыт, мы продолжаем утверждать, что в плане реабилитации нарушенных специфических функций органа, равно как и в плане радикального сохранения здоровья больных, хирургический метод лечения миомы матки продолжает оставаться основным. Это утверждение вовсе не значит, что мы отрицаем необходимость широкого использования средств консервативного, особенно гормонального лечения миомы. Более того, мы широко используем эти средства в качестве адъювантной терапии у женщин чадородного возраста и как базовую терапию миомы у 60–70% женщин находящихся в перименопаузе. Мы лишь выступаем против малообоснованного, а нередко просто бездумного, «шаблонного» применения гормональной терапии когда она бесперспективна с самого начала или хуже того, противопоказана. Необходимо, кроме того, помнить о том, что любой метод лечения больной, особенно широкое применение гормональных препаратов, отнюдь не безразличных для здоровья больной. Это положение приобретает особую актуальность в наши дни именно потому, что около половины женщин, имеющих миому матки, имеют сопутствующие заболевания, при которых риск применения длительной гормональной терапии нередко становится сопоставим с риском оперативного вмешательства.

Известно что, хирургия матки при миоме — это один из наиболее широко и подробно освещенных в литературе разделов оперативной гинекологии, интерес к которому, однако, не ослабевает до сих пор. В этом разделе работы мы хотели бы остановиться только на тех вопросах, которые органично вытекают из наших представлений о сущности патогенеза миомы матки и ее осложнений, а также коснуться тех, о которых мало или совсем не пишут в учебно-методической литературе.

О принципиальных подходах определению показаний для оперативного лечения миомы матки

Если рассматривать хирургическое лечение миомы матки только альтернативу ее неэффективной консервативной терапии, то тогда вряд ли можно найти, предмет для серьезной дискуссии по поводу уточнения принципиальных подходов к нему в современных условиях. Вероятно следует еще раз постулировать общепринятый взгляд на то, что радикальное хирургическое вмешательство, предпринимаемое по поводу миомы матки и ее осложнений есть обоснованное лечебное мероприятие направ-

ленное на сохранение здоровья больной за счет потери пораженного органа. Опыт показывает, что именно так и решается проблема хирургического лечения миомы матки у подавляющего большинства больных. Мы также как и другие хирурги считаем подобный подход к проблеме достаточно оправданным, когда речь идет о больных женщинах старшего и «запущенных» больных среднего возраста. Но считать подобный способ разрешения проблемы патогенетически обоснованным мы не можем. Если исходить из нашего видения патогенеза миомы матки, то патогенетически обоснованными оперативными вмешательствами строго говоря, можно признать следующие: 1) удаление функциональной массы миомы (миомэктомия); 2) удаление избытка функциональной массы эндометрия (выскабливание, криодеструкция эндометрия); 3) удаление избыточной массы яичников (их резекция); 4) изменение условий маточно-яичниковой гемодинамики (перевязка маточно-яичниковых сосудов, исправление аномальных положений матки). Именно эти оперативные вмешательства и манипуляции способствуют нормализации локального гормонального гомеостаза матки, профилаксируя повышение или снижая уровень локальной гиперэстрогемии. Если же еще учесть то, сколь в сущности печален опыт хирургического лечения миомы матки у женщин младших возрастных групп, особенно не реализовавших детородную функцию, то становится ясной необходимость изменения принципиального подхода к хирургическому лечению миомы матки у этой категории больных. Сегодня мы считаем патогенетически оправданным следующий подход: у женщин младших возрастных групп (до 27 лет) лечение миомы матки необходимо начинать с применения комплекса малой функциональной хирургии [80, 81, 82, 83, 84] сразу же после выявления опухолевых узлов независимо от их размеров. Раннее применение комплекса патогенетически обоснованных оперативных вмешательств и манипуляций, составляющих основу функционального вмешательства, дает надежду на то, что с помощью последующей за вмешательством поддерживающей гормональной терапии удастся ликвидировать аномальный локальный гормональный гомеостаз и обеспечить нормальное функционирование половой системы. Следует помнить, что шансы гормональной терапии тем выше, чем меньше функциональная масса опухоли. Следовательно если придерживаться логики наших представлений о патогенезе миомы матки, то необходимо применить комплекс малой функциональной хирургии как можно раньше, то есть при минимальной массе опухолевой ткани и закреплять успех функционального вмешательства патогенетически обоснованной гормональной терапией. Однако этот постулат-дело все же относительно отдаленного будущего. Для того, чтобы понять о чем идет речь необходимо оценить реальный риск для здоровья и жизни женщины всей суммы факторов, связанных с реализацией подобной установки. В момент «Х», соответствующий моменту принятия решения об оперативном вмешательстве необходимо оценить, как минимум, следующие факторы:

1. Возраст больной; 2. Состояние соматического здоровья женщины; 3. Особенности функционирования половой системы женщины; 4. Оценка вероятности промежуточного времени, когда развитие опухоли приводит к появлению тех или иных осложнений, которые потребуют оперативного вмешательства; 5. Возможный риск развития интра- и послеоперационных осложнений в момент выполнения оперативного вмешательства, как функционального, так и радикального; 6. Угроза жизни больной, связанная с операционно-анестезиологическим риском; 7. Реальная возможность длительной стабилизации опухоли при применении консервативных методов лечения; 8. Реальная возможность излечения от опухоли или ее осложнений без существенной потери здоровья у больной при использовании консервативного лечения; 9. Особенности психоэмоциональной сферы больной — ее ожидания, наклонности, характер задачи, которую больная ставит перед врачом; 10. Реальная угроза здоровью и жизни больной, связанная с применением консервативных методов лечения; 11. Реальная вероятность нормализации функций половой сферы при использовании хирургического метода лечения миомы; 12. Реальный риск рецидива опухоли и ее осложнений после органосохраняющей операции. Каждый из этих факторов сам по себе представляет целый комплекс условий, реальных проявлений, вероятностей и т.д. Однако несмотря на невероятно сложное и многообразное сочетание всех этих факторов и их составляющих врач, действуя по кибернетическим принципам, все же старается найти оптимальное для каждой конкретной больной решение. Индивидуальный опыт врача, к тому же если он обогащается его периодическим творческим осмыслением и охватывает многие тысячи наблюдений, то есть не входит в противоречие с законами больших цифр, помогает выработать какие-то средние критерии, которые не противоречат здравому смыслу и опираются на реальное состояние медицины в конкретной ситуации. Как бы ни был велик соблазн, но мы постараемся избежать инструктивно-методических указаний о том, «как надо». Мы будем вполне удовлетворены, если врач обратит свое внимание на наше «вероятно сегодня целесообразно так...» Обобщив немалый личный хирургический опыт, используя результаты комплексного статистического анализа материала, в том числе машинного, мы выработали некоторые принципиальные установки, которые вероятно с определенной осторожностью можно проецировать на деятельность квалифицированных и достаточно оснащенных коллективов.

Итак как вести себя врачу сегодня, когда используя современные методы гинекологического скрининга, он смог диагностировать субклиническую фазу развития миомы матки. Субклиническая стадия миомы матки (масса опухолевой ткани меньше 30,0 г) у 80% больных при обычном осмотре (уверенно) не диагностируется и, как правило, протекает «малосимптомно». Какова вероятность реального проявления в будущем тех или иных осложнений течения миомы матки или осложнений, связанных с необходимостью врачебного вмешательства. Стоит ли предпринимать врачу сразу после установления диагноза достаточно серьезные способы

воздействия на опухоль или ждать развития клинических особенностей течения миомы?

В таблице 13 изложены вероятностные исходы течения миомы матки и ее лечения, если врач начнет использовать весь арсенал доступных ему средств воздействия на опухоль сразу же после выявления ее на субклинической фазе. Вероятность тех или иных исходов оценена как очень высокая (++++), высокая (+++), средняя (++) , малая (+) и очень малая (\pm).

Таблица 13.
Вероятная оценка возможных исходов лечения миомы матки при ее раннем выявлении у женщин разных возрастных групп

Исход избранного метода лечения миомы матки	Вероятность избранного метода лечения миомы матки в избранном расчетном масштабе			
	Возрастные промежутки выявления миомы матки в годах			
	1	2	3	4
	до 27	27-37	38-45	>45
1. Длительная ремиссия, достигнутая с помощью средств консервативной терапии, позволяющая избежать оперативного лечения	-	\pm	--	--
2. Длительная ремиссия после миомэктомии, позволяющая избежать последующего радикального вмешательства	+++	---	+++	++++
3. Радикальное оперативное вмешательство на матке	--	---	+++	++

Абсолютное выражение вероятности, например в процентах, носит в какой-то степени спекулятивный характер и основано на интерполяции как нашего немалого опыта, так и всех выявленных факторов патогенеза на реальную гинекологическую практику при безусловном учете законов больших цифр, методов комплексного статистического анализа и здравого смысла. Очень высокая вероятность — это проявление в последующем признака фактора или события более чем у 80% больных, высокая 60–80, средняя 30–60, малая 10–30 и очень малая — менее чем у 10% больных, соответственно. Если рекомендуемый нами подход к терапии миомы матки станет рутинным, то через 15–20 лет можно будет оценить истинную ценность этих рекомендаций.

Итак, при выявлении миомы матки на субклинической фазе ее развития у женщин первой возрастной группы можно полагать, что вероятность клинического излечения миомы при использовании только одних, пусть и даже современных средств консервативной терапии невелика. В тоже время использование современной лапароскопической хирургии может

позволить произвести полноценное хирургическое вмешательство функционального характера минимум у 80% больных. Следовательно есть основание ожидать, что раннее функциональное оперативное вмешательство с применением средств малой лапароскопической (гистероскопической) хирургии и последующая, закрепляющая полноценная комбинированная гормональная терапия позволят достигнуть значительно лучших исходов лечения, чем мы наблюдаем в рутинной гинекологической практике сегодня. Мы настаиваем на том, что обнаружение миомы матки у женщины первой возрастной группы требует обязательного комбинированного лечения ее по схемам: «функциональная операция + закрепляющая гормональная терапия» или «стабилизирующая гормональная терапия + функциональная операция + закрепляющая гормональная терапия».

Опыт показал, что игнорирование примата хирургического лечения миомы на ранних стадиях ее развития» когда вероятность выполнения полноценного функционального оперативного вмешательства очень высока, приводит к тому что уже через сравнительно небольшой промежуток времени больной производится радикальная операция на матке. Речь разумеется, идет о женщинах первой возрастной группы. Мы не нашли в своих материалах убедительных доказательств в пользу того, что рекомендуемая тактика обязательно приведет к абсолютно полному сохранению или реабилитации нарушенных функций репродуктивной системы женщины. Но мы почти со 100% вероятностью можем утверждать, что игнорирование этого положения, попытка сохранить орган у «юной» женщины без раннего оперативного вмешательства приводит почти в 100% случаев к его потере в ближайшие 5–10 лет после выявления опухоли.

С другой стороны у женщин более старших возрастных групп (3–4) всегда есть смысл начать лечение с полноценной консервативной терапии и только при ее неуспехе, при появлении прямых показаний к оперативному лечению применять то или иное хирургическое вмешательство. По граничное положение занимают женщины второй возрастной группы. Если на момент выявления миомы женщина этой возрастной группы еще не реализовала свою детородную функцию, то лечение следует начать с попытки произвести функциональную операцию, с последующим применением гормональной терапии. К сожалению в настоящее время миома матки на субклинической фазе ее развития выявляется у незначительного числа больных. Но есть все основания полагать, что с более широким внедрением в медицинскую практику современных диагностических средств число подобных больных будет увеличиваться. Пока же в большинстве случаев, необходимость хирургического лечения миомы определяется ее осложнением течением.

Радикальные операции на матке

К радикальным операциям на матке выполняемых в связи с осложненным течением миомы относятся те, которые ведут к полной утрате

специфических функций органа связанной с изъятием всего органа или функционально значимых его частей из организма женщины. К таким операциям относится надвлагалищная ампутация тела матки и экстирпация матки. Нам представляется, что эти операции целесообразно выполнять у женщин старшей возрастной группы (старше 45 лет) во всех случаях когда возникает тот или иной комплекс показаний к оперативному лечению миомы матки. Экстирпацию матки мы рекомендуем производить в тех случаях когда у больной имеется сопутствующая органическая патология шейки матки, аденомиоз, хронические, рецидивирующие не поддающиеся лечению продуктивные процессы в эндометрии (варианты гиперплазии, полипоз) и упорные болевые синдромы, патогенез которых для хирурга не всегда бывает достаточно ясен. Почти тридцатилетний опыт изучения проблемы хронических тазовых болей в гинекологии (синдром тазовых болей — [75, 80]) позволил нам прийти к следующему убеждению. Если при клинике синдрома тазовых болей вообще или при наличии упорного болевого синдрома у женщины с множественной маткой производится оперативное вмешательство, то это обязательно должна быть экстирпация матки. Игнорирование этого положения ведет к тому, что после нерадикальных операций у подобных больных тазовые боли обостряются, их течение нередко становится столь тяжелым, что ведет к инвалидизации больной. У женщин средней возрастной группы и особенно младшей возрастной группы выполнение радикальных операций на матке уже связано с необходимостью комплексной оценки довольно большого количества факторов. Сегодня, пожалуй, можно утверждать, что удаление матки по поводу миомы у женщин младших возрастных групп (до 37 лет) все же можно расценивать как результат неверного прогнозирования течения болезни врачом и (или) недостаточно адекватного поведения самой больной, отказывавшейся подчас от своевременного функционального оперативного вмешательства или консервативного лечения на тех этапах развития опухоли, которые давали шанс для производства функциональной операции. Мы полагаем, что радикальные операции на матке у женщин младших возрастных групп допустимо производить только в тех случаях, когда технически невозможно или нецелесообразно выполнение функциональной операции, поскольку ее выполнение связано со столь обширной травмой матки, что шансы на сохранение специфических функций становятся проблематичными. Хотя менструальную функцию можно сохранить практически всегда. Пожалуй в сегодняшних условиях единственным абсолютным показанием для экстирпации матки с трубами у женщины всех возрастных категорий является инфицированный некроз миоматозного узла с развитием септического состояния. Как нам удалось выяснить, сравнительно быстрый переход гнойно-воспалительного процесса на миометрий с его необычайным развитием сосудистой структуры в таких случаях связаны с тем, что при тотальном остром (!) некрозе миоматозного узла всегда некротизируется и обширная зона контактного миометрия. Незнание этого факта часто ведет

к тому, что вылушение некротизированного узла способствует быстрой генерализации гнойно-септического процесса. Подобные ситуации нередко можно наблюдать при острых некрозах миоматозных узлов в послеродовом периоде. Если хирург выполняет функциональную операцию у женщин, страдающей миомой матки при развитии выраженной картины синдрома тазовых болей, то следует дополнить операцию резекцией верхнего подчревного сплетения.

Особый интерес вызывает проблема радикального хирургического лечения так называвших атипичных миом матки. Под атипичными миомами матки понимают такое состояние при котором узлы миомы располагаются ниже уровня внутреннего зева. То есть речь идет о шеечно-перешеечной локализации миоматозных узлов, при которой радикальные удаление матки — а это как правило экстирпация — представляет определенные трудности. Уже при размерах миоматозного узла диаметром в 9,0–10,0 см, если он локализован ниже уровня внутреннего зева, матка становится неподвижной и хирург практически лишается возможности выполнить операцию «традиционным» путем. Неблагоприятный а нередко и трагический исход подобного оперативного вмешательства чаще всего бывает связан именно с тем, что хирург пытается решить нестандартную ситуацию используя стандартные, рутинные хирургические клише. Отсюда ранение смежных органов и тяжелые, трудно останавливаемые кровотечения.

Мы давно и много занимались хирургией атипичных миом матки и разработали некие «правила поведения» хирурга в этих ситуациях позволяющих существенно снизить риск развития тяжелых интраоперационных осложнений [80]. Мы считаем целесообразным остановиться на этом подробнее, поскольку в современной учебно-методической литературе этот вопрос освещен, прямо скажем, более, чем скудно. Сразу же после вскрытия брюшной полости хирург должен убедиться в том, что он имеет дело с атипичной миомой матки. Чревосечение при подозрении на атипичную миому больших размеров всегда надо осуществлять с помощью ниже-срединного разреза, который легко можно продлить при надобности выше пупка и который дает наилучшую возможность для оперирования. Одной из причин возникновения интраоперационных осложнений являются небольшие поперечные надлобковые разрезы, по нашему мнению, просто непригодные в подобных случаях. В крайних случаях, при сравнительно небольших размерах атипичных миом допустим разрез по Черни, дающий хороший обзор. Атипичные миомы часто бывают одиночными. В таких случаях практически мало измененное (умеренно гипертрофированное) тело матки располагается на верхнем полюсе узла в виде «шапочки». В одном случае, который нам пришлось оперировать, такая «шапочка» располагалась под печенью. Далее следует выяснить идет ли речь о истинно шеечном узле или врач столкнулся с шеечно-перешеечным — это имеет большое значение. Одновременно необходимо уточнить дело идет о узле с центральным типом роста (аналог интерстициально-субмукозные миомы тела матки) или наружном (аналог субсерозная ми-

ома тела матки) Дело в том, что истинно шеечные узлы, которые возникает в результате пролиферации многоклеточных элементов сосудистой стенки либо в зоне соединительно-тканно-мышечного соединения либо в сосудисто-соединительнотканной части шейки, редко достигают больших размеров, поэтому рано диагностируются как «родившиеся» субмукозные узлы и женщина во время подвергается оперативному лечению. При небольших размерах таких узлов оправдана цервикотомия и энуклеация узла. Однако если узел в своих размерах превышает 10 см в диаметре он имеет одну важную особенность — растягиваемая им гипертрофирующаяся ткань шейки «поднимает» свод влагалища и прижимает к нему мочеточник и маточные сосуды, которые смещаются кнаружи и вверх. Причем мочеточник нередко локализуется недалеко от области внутреннего зева, его можно спутать с крупной веной, лежащей под брюшиной широкой маточной связки. Если же узел имеет шеечно-перешеечную локализацию, то, во-первых, матка в областях близких к внутреннему зеву всегда распластывается на узле, а гипертрофированные ткани шейки и перешейка матки смещают мочеточник вниз и кнаружи. Если узел имеет центральный тип роста, то даже при очень больших размерах он покрыт резко гипертрофированными тканями шейки и перешейка матки. Если же узел имеет наружный тип роста, то, как правило, при его размерах больше 10,0 см в диаметре, ткань шейки и перешейка матки уже довольно истончена и она практически сливается с собственной капсулой узла. Необходимо помнить, что атипичные миомы практически никогда не подвергаются некробиотическим изменениям такого масштаба, которые приводили бы к образованию дополнительных сосудистых коллатералей. Например, субсерозные узлы, подвергшиеся некробиотическим изменениям очень быстро образуют спаечные конгломераты с большим сальником, кишечником, мочевым пузырем.

Развивающаяся затем вторичная сеть коллатерального кровообращения, интенсивность которой при больших размерах узлов поражает вообще, становится серьезным фактором, отягощающим хирургическое вмешательство. Между тканью узла и тканью органа, вступившего в связь с узлом, иногда развивается ангиоматозные сплетения, приобретающие характер ложных гемангиом. Нам неоднократно приходилось резецировать петли кишечника в таких случаях, поскольку попытка разделить сращенные органы сопровождалась развитием тяжелых кровотечений, которые невозможно было остановить обычными методами. Шеечно-перешеечные узлы миомы никогда не образуют подобных коллатералей и сращений с окружающими тканями. А это значит, что когда узел растет, то покрывающее его гипертрофированная или перерастянутая при наружном росте ткань шейки и перешейка матки растягивает, деформирует и смещает окружающие ткани, но никогда не образует истинных сращений с ними. Вот почему брюшина связок матки, которая иногда сильно растягивается и деформируется растущим конгломератом опухоли и контактной тканью матки, всегда остается подвижной и хирург, проявив выдержку, всегда

может найти слой, разделяющий ткани мочевого пузыря, параметриев, толстой кишки и ее брыжейки, реже тонкой кишки и ее брыжейки и атипичного узла, покрытого гипертрофированной или перерастянутой тканью шейки. Обнаружение этого слоя должно стать «золотым правилом» хирургии атипичных миом матки. Операции этого типа мы всегда рекомендуем начинать с пересечения круглых маточных связок. Осторожная отсепаровка мочевого пузыря и части переднего параметрия книзу и в стороны сразу же позволяет обнаружить маточные сосуды при их «переднем» расположении, которое бывает при локализации опухоли в задней или заднебоковой полуокружностях шейки матки. После выполнения этой манипуляции обычно легко удается отделить придатки от боковых отделов матки и циркулярно вскрыть брюшину покрывающую верхний полюс опухоли. Обнаружив слой разделяющей ткани в пределах возможного надо осторожно преимущественно острым путем, аккуратно «снимать» параметрий с опухоли и смещать его вниз. Если опухоль растягивает и деформирует крестцово-маточные связки то их надо пересечь в зоне (это очень важно!), где они легко смещаются над поверхностью опухоли. Выполнив эти предварительные манипуляции мы рекомендуем хирургам еще раз уточнить характер роста опухоли. Если опухоль шейки имеет центральный рост, то есть со всех сторон окружена резко гипертрофированной тканью шейки матки мы предпочитаем следующий ход операции. Чуть отступя в сторону (2,0–3,0 см) от внутреннего зева (разумеется перед этой манипуляцией от матки отсекаются придатки) перевязываются растянутые на узле маточные сосуды с обеих сторон. Обычно это спокойно можно сделать под контролем зрения. Надо сказать, что в подавляющем большинстве случаев в тот момент перевязывается только восходящий ствол маточной артерии и сопровождающие его вены. Тело матки затем отсекается. Обнаруживается вход в цервикальный канал и с помощью зонда устанавливается из какой части шейки исходит узел (там где расположен цервикальный канал находится «свободная» часть узла — его питающая «ножка» находится прямо с противоположной стороны). Обычно через цервикальный канал скальпелем рассекается часть гипертрофированной и растянутой над узлом ткани матки таким образом, чтобы разрез обнажил ткань узла. Узел захватывается щипцами и последовательно энуклеируется из гипертрофированной ткани шейки матки либо целиком, что проще, либо с помощью его кускования. Масса гипертрофированной шейки и перешейка может достигать огромных размеров. Так при массе шеечно-перешеечного узла около 300,0 г масса гипертрофированной шейки может достигнуть 150,0–200,0 г. После энуклеации узла уже под контролем зрения хирург повторно перевязывает маточные сосуды, пересекает связки, окончательно отсепаровывает мочевой пузырь, освобождает свод влагалища (чаще передний), вскрывает его и удаляет шейку уже рутинными способами и только под контролем зрения. Мы всегда оставляем влагалище открытым, а перитонизацию проводим по Брауде. В тех случаях когда все же не удается избежать ранения крупных сосудов параметрия (это чаще

всего зависит от неадекватных действий хирурга) не следует терять время на поиски, выделение и перевязку сосудов в гематоме, а сразу перевязать подчревную артерию (внутреннюю подвздошную). При соблюдении описанной техники операции, которая используется в отделении оперативной гинекологии Института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта уже более 35 лет ни разу не возникло каких-либо крупных интраоперационных осложнений. В то же время все тяжелые интраоперационные осложнения (кровотечения, ранения мочевых путей) встретились как раз в тех случаях когда хирург игнорировал рекомендуемую нами технику и пытался решить проблемы «быстрым» способом — вслепую рукой «отсепаровывая» гипертрофированную шейку и свод влагалища от параметрия, не удалив предварительно узел из шейки.

В случаях наружного роста узла, когда шейечный узел становится истинно параметральным, то есть остается связанным с шейкой матки на небольшом протяжении (относительно его размеров конечно) операцию следует выполнять несколько иначе. Если тело матки имеет большие размеры, то есть тоже поражено множой, то операцию следует проводить точно также как и при центральном росте узла до момента его извлечения из параметрия, то есть необходимо предварительно ампутировать тело матки на уровне внутреннего зева. Это всегда намного облегчает операцию энуклеации шейечного узла из параметрия и обеспечивает возможность оперировать под контролем зрения манипулируя исключительно острым путем. Энуклеацию узла из параметрия следует начинать с его наружного полюса наиболее далеко отстоящего от шейки матки, но подходить этому полюсу надо начинать от шейки, от места ампутации тела матки и последовательно «снимая» с узла ткани параметрия. Успех манипуляции обеспечивается тем, что хирург работает в пространстве отделяющем «капсулу» узла от тканей параметрия. После того как хирург освободит верхний полюс узла точно также начинается наиболее ответственный этап его энуклеации — освобождение задненижней поверхности узла от его «связи» с параметрием. Главное, используя кончики ножниц, последовательно снимать ткани параметрия с узла. Мочеточник, мочевой пузырь, ратянутую брыжейку прямой кишки и ткани параметрия можно и нужно спокойно снимать с узла. После того как узел будет вылушен из параметрия операция дальше продолжается уже обычно. При энуклеации узла из параметрия хирург чаще всего допускают две, равно неприятные для течения операции, ошибки. Первая хирург принимает сосудисто-соединительнотканную капсулу узла, на которой часто хорошо выражены сильно развитые синусоидного типа сосуды, за ткань параметрия и пытается, часто используя пальцевой метод, «выделить» узел из его собственной капсулы. Вторая, наоборот, связана с тем, что энуклеация узла сопровождается «энуклеацией» части параметрия, тесно прилежащего, но не сращенного (!) с поверхностью его капсулы. И та и другая ошибки ведут к травме сосудов параметрия и кровотечению со всеми вытекающими из этого последствиями. Наш опыт оперативного лечения атипичных миом матки, охватывающий,

многие сотни наблюдений, свидетельствует о том, что скрупулезное соблюдение рекомендуемой нами техники выполнения операции позволяет снизить число интраоперационных осложнений до того случайного минимума, который объективно существует в хирургии миомы вообще.

Что касается техники типичных лапаротомных радикальных операций на матке, то она прекрасно отражена во многих старых и новых пособиях по оперативной гинекологии, к которым мы и отсылает читателя.

Функциональные операции на матке, выполняемые при хирургическом лечении миомы

В свое время мы предложили классификацию функциональных операций на матке, которые могут быть выполнены при хирургическом лечении миомы матки [46, 80]. Надо признать, что рекомендуемое нами разделение подобных операций на классы не привелось. Врачи продолжают пользоваться терминологией, которая уже устоялась и как бы более доступно характеризует суть выполняемых ими операций подобного типа. И тем не менее мы считаем, что коллективы, ведущие научную разработку проблем функциональной хирургии матки при миоме, должны, как минимум, знать о существовании подобной классификации. Несколько слов о термине «функциональная операция». Этот термин подчеркивает суть вмешательства — сохранение или восстановление всех или части специфических функций оперируемого органа. Вот почему существуют в пределах одного класса разнотипные функциональными операциями и выделение понятия «класс» в хирургической классификации нами использовано для того, чтобы дать в руки хирурга «ориентировку», которая сообщала бы ему с помощью каких хирургических приемов возможно сохранение всех или части специфических функций матки. Хирург заранее, еще до момента начала операции, может, оценив реальные взаимоотношения в комплексе «матка-опухоль», настроиться на возможное выполнение функционального вмешательства определенного класса. В общем виде предлагаемая нами хирургическая классификация функциональных операций, выполняемых на матке при хирургическом лечении миомы выглядит следующим образом (см. таблицу 14). Это переработанный и дополненный вариант классификации предложенной нами в 1978 г. [46].

Нет нужды убеждать читателя в том, что миомэктомия является наиболее желательной операцией поскольку она сохраняет орган и его функции целиком. Необходимо помнить только о следующем — удаление миоматозного узла не должно сопровождаться удалением гипертрофированного контактного миометрия. Существует два заблуждения, согласно «логике» которых хирурги часто резецирует прилежащий к узлу гипертрофированный контактный миометрий. Первое заблуждение основано на том, что прилежащий к узлу гипертрофированный миометрий считали

Хирургическая классификация функциональных операций на матке, выполняемых при оперативном лечении миомы матки

КЛАСС I	<p>МИОМЭКТОМИЯ</p> <p>а) Миомэктомии из брюшностеночного доступа типичные — лапаротомические и лапароскопические</p> <p>б) Миомэктомия выполненная при минилапаротомии с лапароскопическим пособием</p> <p>в) Миомэктомии из брюшностеночного доступа — атипичные с обязательным эндоцервикальным дренированием ложа узла при его центральном росте и эндовагинальном дренировании параметрия при наружном росте</p> <p>г) Трансвагинальная типичная миомэктомия «родившегося» миоматозного узла</p> <p>д) Трансвагинальная гистеротомическая (цервикотомическая) миомэктомия истинношеечных узлов</p> <p>е) Гистероскопическая миомэктомия</p>
КЛАСС II	<p>ГОРИЗОНТАЛЬНЫЕ РЕЗЕКЦИИ МАТКИ</p> <p>а) Типичные горизонтальные резекции матки — высокая надвлагалищная ампутация матки, надвлагалищная ампутация матки с пластикой эндометрия</p> <p>б) Атипичные горизонтальные резекции матки — тотальная резекция перешейки матки с наложением цервикально-маточного анастомоза и передние или задние «полурезекции» перешейки матки</p>
КЛАСС III	<p>ВЕРТИКАЛЬНЫЕ, КЛИНОВИДНЫЕ МЕЖПРИДАТКОВЫЕ РЕЗЕКЦИИ МИОМЕТРИЯ (миометрэктомии)</p>
КЛАСС IV	<p>ШЕЕЧНО-ПЕРЕШЕЕЧНАЯ ЭКСТИРПАЦИЯ МАТКИ С РЕИМПЛАНТАЦИЕЙ ТЕЛА МАТКИ В СВОД ВЛАГАЛИЩА</p>
КЛАСС V	<p>ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ, ВЫПОЛНЕННЫЕ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ К ОСНОВНОМУ ФУНКЦИОНАЛЬНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ</p> <p>а) антефиксация тела матки с помощью укорочения или перемещения круглых связок</p> <p>б) резекция поликистозных яичников</p> <p>в) перевязка маточно-яичниковых сосудов</p>

капсулой узла, содержащей «зародыши» новых миом. Поэтому узел не энуклеировали из миометрия и удаляли «в пределах здоровых тканей», то есть резецировали контактный миометрий. Второе заблуждение носит несколько иной характер и преследует «косметические» цели. Иногда после энуклеации миоматозного узла матка выглядит как асимметричное, неправильной формы образование. Вот чтобы придать матке «правильные формы и вид» хирург и производит обширные резекции миометрия. Из предыдущих глав этой книги читатель мог уже вынести убеждение» что миометрий не регенерирует и число миоцитов в силовом миометрии остается строго постоянным, независимо от абсолютной величины матки, величина последней всегда определяется объемом гипертрофированных миоцитов, а не их числом. Это аксиома, игнорирование положений которой ведет к тому, что хирург сознательно уменьшает функциональные возможности оперируемой матки. То есть он сознательно выполняет операцию иного хирургического класса — частичную миомэктомию. В последнее время появилось еще одно заблуждение, третье, логика которого построена на том, что узлы миомы развиваются и в гипопластичной матке, вот мол поэтому резекция «избытков» миометрия при миомэктомии функционально неопасна [11]. Развитие миомы матки в гипопластичной матке совершается точно по такому же патогенетическому механизму, как и в матке с нормальными или увеличенными размерами. Это, повторяем не значит, что в гипопластичной матке меньше миоцитов, чем в той которая уже подвергалась процессу гипертрофии.

Еще несколько слов о проблемах атипичных миомэктомий. Опыт производства более двух сотен изолированного удаления узлов атипичной миомы вынуждает нас акцентировать внимание на следующих положениях. Это безусловно операции довольно высокого риска и столь же безусловно то, что риск этот меньше, чем меньше размеры опухолевых узлов. Существует три ключевых момента операции, от выполнения которых зависит ее успех. Первый — бескровное, минимально травматичное обнажение гипертрофированного и растянутого участка перешейка матки, разрезав который хирург получит доступ к полюсу узла. Обнажить этот участок перешейка матки спереди помогает пересечение круглых связок и пузырно-маточной складки, а сзади — крестцово-маточных связок и прилегающих к ним участков брюшины маточно-прямокишечного углубления и широких связок. Мы не рекомендуем удалять атипичные узлы из шейки матки с помощью боковых сечений перешейка это всегда закончится экстирпацией матки. Второй ключевой момент — энуклеация узла из ложа гипертрофированной ткани перешейка и шейки при центральном типе роста узла. Главная задача хирурга в этот момент выделить узел из ложа, начиная процедуру от его свободного края к «ножке», которую необходимо хорошо обработать после фиксации зажимами. Тщательная обработка элементов «ножки» существенно снижает кровопотерю и риск образования интерстициальных гематом.

При удалении сравнительно крупных узлов (диаметром более 5,0–6,0 см) редко удается ушить ложе узла так, чтобы в нем не накапливалась кровь и лимфа. Поэтому мы всегда дренируем ложе узла следующим образом. Перед операцией в полость матки через цервикальный канал заводится полиэтиленовая трубка. После энуклеации узла эта трубка хорошо прощупывается пальцем, введенным в его ложе. Над трубкой рассекается ткань гипертрофированной шейки — открывается отверстие в цервикальный канал. После удаления трубки, ранее введенной в цервикальный канал (это делает присутствующий в операционной врач, вытягивая ее за расположенный за пределами половой цели конец) из ложа опухоли в шеечный канал вводится новая тонкая эластичная полиэтиленовая трубка, которая выходит в полость влагалища. Трубка фиксируется в ложе одним-двумя кетгутовыми швами и ложе сшивается «над трубкой». Дренаж удаляется на 4–5 день после операции. Опыт показал, что при таком способе дренирования ложа, каких-либо осложнений, связанных с накоплением в его полости жидкого содержимого, не возникает. В этом заключается третий ключевой момент атипичной миомэктомии при центральном росте узла предотвращающий многие осложнения. Одним из серьезных осложнений при миомэктомии вообще и миомэктомии атипичных узлов большого размера является образование ложных кист матки или интерстициальных абсцессов, которые легко предотвратить описанным способом дренирования ложа узлов.

При наружном росте узла операция миомэктомии тоже имеет свои особенности. Освобождение узла и его вылушение на параметрии осуществляется также, как и при радикальной операции. То-есть прежде чем приступить к энуклеации его из параметрии необходимо подготовить условия свободного доступа к нему (пересечение круглых, крестцово-маточных с вязок, пузырной брюшины, брюшины маточно-прямокишечной области). Ключевой момент операции — перевязка сосудов «ножки» узла. Дело в том, что узлы с наружным ростом всегда стремятся занять одну на боковых половин малого таза. Успех мобилизации узла и освобождение его связи с параметрием во многом зависит от того, насколько правильно хирург выберет направление отыскания наружного полюса узла — передне-боковое или задне-боковое. Это важно потому, что после мобилизации узла маточные сосуды должны оставаться невредимыми и должны располагаться либо кпереди, либо кзади от ножки узла. На ножку узла накладываются зажимы (лучше это делать последовательно, захватывая ее мелкими порциями). Узел удаляется. Сосуды ножки обрабатываются. Мы рекомендуем использовать вариант дренирования ложа узла в параметрии через заднее кольпотомическое отверстие. Кольпотомию следует произвести в малососудистой средней зоне свода. Завести в полость влагалища полиэтиленовую мягкую трубку, а другой ее конец через прокол широкой связки или под крестцово-маточной связкой завести в ложе опухоли. Опыт показывает, что параметральных гематом после такого дренирования не бывает. Все функциональные операции первого класса мы

рекомендуем дополнять патогенетически целесообразными вспомогательными операциями. В этой связи необходимо выделить еще один, довольно существенный нюанс. Среди женщин, которым выполняется миомэктомия есть такие, которые желая полностью сохранить матку, в то же время просят произвести им операцию стерилизации. Причем многие из них имеют на это не только социально-гарантированное право, но и часто медицинские показания. В таких случаях им не надо производить операцию тубарной стерилизации, а надо отсекают от матки придатки целиком и реимплантировать «на место» подвернув на боковую поверхность брюшину широкой связки. Эта манипуляция практически гарантирует большую от рецидива миомы (если действительно удалены все узды), так как ликвидирует условия для возникновения локальной гиперэстрогемии. Надо сказать, что гинекологи начала и середины нашего века хорошо знали это обстоятельство, то-есть они знали, что число рецидивов миомы после энуклеации узлов сильно уменьшается, если во время операции от матки отсекаются (не удаляются) придатки [75, 80].

Функциональные операции второго класса, в их типичном варианте — это наиболее распространенные оперативные вмешательства, хорошо известные практически врачам. Пожалуй, стоит обратить внимание лишь на надвлагалищную ампутацию матки с пластикой эндометрия. Эта манипуляция — оставление небольших мышечно-эндометриальных лоскутов позволяет сохранить у части женщин менструальную функцию. Сохранение кровоснабжения, а следовательно жизнеспособности мышечно-эндометриальных лоскутов зависит от степени их сдавления сшиваемыми над ними частями шейки после ампутации тела матки. Если же после перевязки маточных сосудов тело матки ампутируется вначале на 2,5–3,0 см выше уровня внутреннего зева, а затем иссечением миометрия до его уровня формируются два небольших мышечно-эндометриальных лоскута (площадь приблизительно $2,0 \times 1,0$ см² каждый) и два мышечно-серозных лоскута, которые является продолжением шейки матки, то после сшивания последних внутренние лоскуты обычно не сжимаются настолько, чтобы в них развились необратимые некробиотические изменения. Особый интерес представляют атипичные горизонтальные резекции матки — операции выполняемые довольно редко, поскольку им есть альтернатива — атипичная миомэктомия. И тем не менее хирург может встретиться с необходимостью производства такой операции. Если исходить из нашего опыта, то необходимость атипичной горизонтальной резекции возникала чаще всего как результат неудачной проведенной атипичной миомэктомии. Ложе энуклеированного узла было подчас столь большим и ткани его оказывались столь значительно перерастянутыми и травмированными, что надежная облитерация ложа (а следовательно и надежный гемостаз!) оказывалось технически невыполнимыми. В то же время иссечение тканей перешейки позволяет вначале надежно осуществить гемостаз и затем наложить «анастомоз» между телом матки и ее шейкой. Анастомоз типа 1/2 то есть как результат полуциркулярной резекции перешейки

матки чаще всего приходилось накладывать тогда, когда узел в силу каких-то обстоятельств деформировал только одну часть перешейка, в которой был локализован. Это чаще всего наблюдалось при развитии крупных узлов миомы (диаметром более 12–16 см), исходящих из передней стенки перешейка матки. Само тело матки было смещено в прямокишечно-маточное углубление, но задняя полуокружность перешейка при этом не перерастягивалась. Несколько более радикально по сравнению с атипичными горизонтальными резекциями матки выглядят очень близкие к ним по технике выполнения операции четвертого класса — шеечно-перешеечные экстирпации с трансплантацией тела матки в свод влагалища. В каких ситуациях может возникнуть необходимость выполнения подобного рода операции? Мы считали, что шеечно-перешеечная экстирпация может производиться у женщин младшей возрастной группы при сочетании у них шеечно-перешеечной миомы с тяжелыми диспластическими поражениями шейки матки, требующими достаточно радикального лечения. Например, чаще всего речь идет о сочетании шеечной миомы и интраэпителиального рака шейки.

Методика шеечно-перешеечной экстирпации матки складывается из следующих основных этапов, первый этап — возможно более низкая ампутация тела матки при оставлении его связи со связками и придатками. Обычно при расположении тела матки над сравнительно небольшим узлом выполнить эту манипуляцию несложно. Необходимо вскрыть подвижную, легко смещаемую над верхним полюсом узла брюшину спереди и сзади от перешейка матки. Если есть возможность следует сразу же вскрыть пузырно-маточную складку и брюшину маточно-прямокишечного углубления и пересечь крестцово-маточные связки. Эти манипуляции позволяют выделить маточные сосуды, не нарушая связей матки с круглыми связками, придатками и всей сосудистой системой широких связок. После возможно более низкой (разумно низкой) перевязки маточных сосудов матка отсекается от перешейка так, чтобы, по возможности, захватить часть тканей гипертрофированного перешейка. После этого матка, оставшаяся в связи с круглыми связками и придатками смещается вперед или назад. Если это смещение оказывается недостаточным для того, чтобы продолжить манипуляции на шейке необходимо пересечь круглые связки, после чего матка свободно перемещается в верхние отделы брюшной полости. Питание ее в этом случае осуществляется только за счет яичниковых артерий. Второй этап операции — экстирпация шейки матки после предварительной энуклеации узла — выполняется также как и при производстве радикальных операций. Третий этап операции — реимплантация тела матки в свод влагалища — начинается с формирования на введенном в полость матки катетере части «шейки». Обычными П-образными, лучше викриловыми, швами, накладываемыми на боковые поверхности части отсеченного перешейка, формируется часть перешейка, которая будет играть роль «шейки матки». Матка затем имплантируется в своды влагалища. Катетер, введенный в ее полость необходимо держать 2–3 недели для чего его

перед имплантацией матки фиксируют к перешейку. При благополучном течении послеоперационного периода эстрогенсодержащие препараты можно начинать применять эндовагинально уже на 6–8 день. Это способствует активации эпителизации имплантированной части матки. После удаления катетера, если он держался не менее 3 недель, рубцовых стенозов входа в полость матки обычно не возникает. В течении 4–5 месяцев после операции целесообразна поддерживающая гормональная терапия (этинилэстрадиол 0,01 мг с 5 по 25 день цикла, норколут 1 мг с 21 по 25 день цикла).

Особый интерес гинекологов в последние 10–15 лет вызывают операции третьего класса — вертикальные, клиновидные межпридатковые резекции миометрия, — так называемые миометрэктомии. Идея этих операций заключается в максимально возможном удалении миометрия в блоке с миоматозными узлами при сохранении основной массы эндометрия. Основной особенностью этих операций является то, что оставшиеся боковые отделы матки сохраняет свою связь и с сосудами придатков. Видимо это обстоятельство позволит лучше сохранить питание, внутренних мышечно-эндометриальных локутов прилежащих к боковым отделам матки и полноценно сохранить менструальную функцию.

Мы довольно сдержанно относимся к подобного типа операциям, считая что их целесообразно выполнять только в случаях тех называемого множественного миоматоза матки, когда миометрий буквально «нафарширован» мелкими узлами. По нашим наблюдениям подобные случаи встречаются сравнительно редко и чаще всего выявляются у женщин старших возрастных групп. Знакомство с материалами других исследователей (чаще всего его были диссертационные работы) убеждали нас в том, что показания к миометрэктомии авторами этих работ обычно очень расширены — в большинстве описанных случаев можно было ограничиться типичной миомэктомией, которая по функциональности несомненно более предпочтительна, особенно у женщин младшей возрастной группы. Ссылка на то, что миомектомия сопровождается большим количеством рецидивов также несостоятельна. Во-первых предлагаемые нами «противорецидивные мероприятия» действительно снижают число рецидивов миомы до 1,0–3,0%, а во-вторых, после миомэктомии у ранее бесплодных женщин в течении уже первого года спонтанно наступает беременность с частотой до 40%. Нам пришлось оперировать нескольких больных по поводу придатковых образований через 3–8 лет после производства миометрэктомий. Исследование удаленных «маток» показало, что между серозным покровом «матки» и эндометрием нет нормально организованного мышечного слоя — разрозненные скопления гладкомышечных клеток вмурованы а рубцовую ткань. Толщина стенки «матки» в области дна равнялась 2,0–3,0 мм. органичной связи между просветом маточных труб и полостью «матки» не было. Таким образом рассуждения о том что после миометрэктомии может быть сохранена детородная функция являются чистой спекуляцией (если разумеется речь идет о миометрэктомии, а

не «расширенных миомэктомиях», как это чаще бывает). Мы хотели бы еще раз подчеркнуть, что миометрэктомия не является альтернативой миомэктомии. Возможно, что ее можно рассматривать как альтернативу надвлагалищной ампутации матки.

Пятый класс функциональных операций, состоит из вспомогательных вмешательств которые создают условия, улучшающие функциональные результаты основного оперативного вмешательства. Так резекция поликистозных яичников (они наблюдаются более чем у половины больных) и перевязка маточно-яичниковых сосудов, меняя структуру локальной гемодинамики, задерживают рост случайно неудаленных узлов и способствуют обратному развитию готовых к пролиферации зон роста в миометрии. Антефиксация матки, нормализуя венозный отток, также является одним из способов профилактики локальной гиперестрадиолемии. В последнее время эти операции стало возможно выполнять при лапароскопии, что очень важно для лечения миомы матки у женщин младших возрастных групп [75, 80].

Лапароскопическая хирургия миомы матки

История современной лапароскопической хирургии миомы матки едва укладывается в один десяток лет. Достаточно сказать, что только в 1989 году Рейч произвел первую чисто лапароскопическую экстирпацию матки, а год спустя Земел предложил свою «классическую интрафасциальную гистерэктомию» — своеобразный гибрид субтотальной экстирпации шейки матки и надвлагалищной ампутации ее тела. А спустя всего десять лет во многих клиниках США и Европы до 75–80% всех гистерэктомий производится из лапароскопического доступа. С чем же связан столь стремительный прогресс лапароскопической хирургии вообще и лапароскопической хирургии миомы матки в частности? Оказалось, что исключение из объема брюшнополостного оперативного вмешательства разреза брюшной стенки — основного источника соматической боли в послеоперационном периоде резко изменяет течение последнего. Особенно, например, разительны особенности течения послеоперационного периода после плановых гинекологических операций. Течение послеоперационного периода в таких случаях зависит почти исключительно от объема местной хирургической травмы и в меньшей степени от исходного состояния самой пациентки. Буквально сразу же после того как заканчивается действие анестезиологического пособия, больные быстро восстанавливают двигательную активность. Минимальная травма передней брюшной стенки способствует быстрому восстановлению функции внешнего дыхания, деятельности сердечно-сосудистой системы, моторно-эвакуаторной функции кишечника и мочевого пузыря. Например, задержка мочеиспускания или парез кишечника после плановой лапароскопической гинекологической операции — явление действительно редкое. К исходу трех, четырех суток, если не развиваются какие-либо послеоперационные

осложнения состояния больных позволяет перевести их на амбулаторный режим лечения. Столь гладкое течение послеоперационного периода, однако, не означает что процесс репарации поврежденных тканей в зоне вмешательства протекает быстрее, чем после лапаротомической операции. Именно поэтому и ранняя выписка больных после лапароскопических операций, проведенных в стационаре, и «сверхранняя» выписка после проведенных амбулаторно операций требует организации наблюдения за больной и ее лечения по крайней мере в течение 5–7 дней, как минимум, на условиях дневного стационара с ежедневным врачебным осмотром. Важно то, что после лапароскопических операций трудоспособность больных восстанавливается быстрее, чем после лапаротомических вмешательств. Несмотря на стремительное развитие лапароскопической хирургии многие из наших ведущих ученых недовольны существующими темпами внедрения эндовидеохирургии в гинекологические стационары. Например, на прошедшем в 1999 году в Москве научном форуме: «Новые технологии в акушерстве и гинекологии», академик Г.М. Савельева утверждала, что: «несмотря на то, лапароскопия по многим параметрам имеет явное преимущество перед лапаротомией, многие хирурги и гинекологи предпочитают открытый способ оперативного вмешательства. Основание для этого они видят в негативных сторонах лапароскопии: большей продолжительности операций, высокой стоимости оборудования, необходимости специальной подготовки врача–эндоскописта и возможных осложнениях лапароскопии, нередко носящих специфический характер. Зачастую и менталитет врачей старшего поколения, воспитанных на использовании только открытой хирургии, является препятствием к внедрению и развитию эндоскопии». Правда, несколько ранее Г.М. Савельева утверждала, что «имеется «угроза» со стороны лапароскопистов недостаточной квалификации. Что «только тщательная профессиональная подготовка специалистов, постоянный обмен опытом, правильный выбор оптимального метода оперативного вмешательства могут способствовать определению места эндоскопии в каждом стационаре в частности».

Мы полагаем, что не только менталитет врачей старшего поколения или необоснованные амбиции молодых недостаточно квалифицированных врачей–эндоскопистов, презревших канон «не вреди», сдерживают развитие эндовидеохирургии в гинекологии. Есть несколько объективных факторов, оказывающих реальное, пожалуй, определяющее влияние на этот процесс. Это пока непомерно высокая для отечественного здравоохранения стоимость как зарубежных, так и отечественных расходных материалов, инструментов и оборудования. Это неудовлетворительная подготовка врачей–эндоскопистов, которые после десяти-, двенадцатидневного лекционного курса и двух-, трехдневной работы на тренажерах получают нередко международный сертификат дающий право на работу в клинике. Наш опыт свидетельствует о том, что, во–первых, врач–эндоскопист перед окончательной профилизацией должен иметь общехирургическую подготовку, во–вторых, на подготовку врача–эндоскописта средней

квалификации уходит от трех до пяти лет, и, наконец, в третьих, подготовка врача-эндоскописта должна осуществляться только высоко квалифицированными специалистами с соблюдением дидактического принципа «от простого к сложному». Мы имеем определенный опыт эндовидеохирургии в гинекологии, о котором уже не раз сообщали в разных публикациях [13, 14, 23, 77, 80, 82, 84]. И прежде чем перейти к освещению частных вопросов проблемы лапароскопической хирургии миомы матки, мы хотели бы остановиться на некоторых общих вопросах.

В современной эндовидеохирургии миомы матки стали четко высвечиваться несколько принципиально важных тенденций. Первая из них отражает стремление подавляющего большинства хирургов-эндоскопистов оперировать как можно раньше, при небольших объемах патологических процессов, когда преимущества лапароскопического вмешательства перед лапаротомным становятся абсолютно очевидным, как при выполнении радикальных так и особенных функциональных операций на матке. Минимизация тотальной хирургической травмы за счет исключения из объема вмешательства травмы передней брюшной стенки, минимизация операционной кровопотери, исключение травматизация петель кишечника салфетками, профилактика «высыхания» брюшины и отсутствие ее контакта с кислородом воздуха при небольших объемах патологического процесса в матке позволяют хирургу в оптимальное время произвести вмешательство и эвакуировать из брюшной полости удаленные ткани, что и обеспечивает гладкое и «легкое» течение послеоперационного периода и ускоренную реабилитацию больных.

Эта тенденция, в основе которой лежит фундаментальный медицинский постулат: «ранняя диагностика — раннее лечение — лучшие результаты», в сущности дуалистична по своей идеологической сути. Ее несомненно необходимо приветствовать в тех случаях, когда речь идет о производстве функциональных операций на матке у женщины детородного возраста и радикальных операций на матке у женщины любого возраста, когда к их производству есть объективные показания. Но как оценивать эту тенденцию, когда прекрасные непосредственные результаты радикальной гистерэктомии, позволяющие выписать женщину из стационара на 2–3 суток после вмешательства, произведенного по поводу малосимптомной миомы небольших размеров, становятся самодавляющей, определяющей тактику врача идеологией?

Нельзя забывать, что малообоснованные радикальные гистерэктомии блестяще выполненные эндовидеохирургами, расставшимися с благодарной пациенткой на третий день после операции, через некоторое время ведет к массовому ухудшению состояния больных, вынужденных иногда на долгие годы принимать средства заместительной гормональной терапии. У больных резко ухудшается течение болезней обмена, обостряется вся гамма сердечно-сосудистых заболеваний, частота смерти от инфарктов миокарда и инсультов возрастает в несколько раз. То есть при такой либерализации показаний к гистерэктомии лапароскопическая операция

становится «благом во зло». Нельзя объективно существующий фактор — небольшой объем патологического процесса в матке превращать в показания для использования эндовидеохирургии, причем, имеющий ведущий самодовлеющий характер.

Вторая, не менее важная тенденция развития современной эндовидеохирургии матки при миоме, которая стала заметной только в последние годы, заключается в стремлении многих, бесспорно талантливых, эндовидеохирургов показать, что объем патологического процесса в наши дни уже не может рассматриваться как своеобразный ограничитель целесообразности данной технологии вмешательства, налицо пропаганда принципа «эндовидеохирургия во что бы то ни стало». Среди довольно частых сообщений об успешном использовании эндовидеохирургии при больших объемах миомы матки мы прочли недавно и такое: произведена лапароскопическая миомэктомия, удален узел массой 1900 грамм. Кровопотеря во время операции, продолжавшейся 6,5 часов, составила 2500 мл. Больная выписана на амбулаторное лечение на третий день после операции. Здравый смысл подсказывает, что это сообщение нельзя комментировать, и тем не менее означенную выше тенденцию нельзя не заметить хотя бы потому, что число подобных хирургов-экстремистов увеличивается, а число противопоказаний к использованию эндоскопических операций даже в экзотических условиях уменьшается на глазах.

Отделение оперативной гинекологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН так же как и многие другие отечественные клиники накопило определенный опыт использования эндовидеохирургии миомы матки, который дает нам право сделать некоторые «промежуточные» обобщения. Мы хотели бы сразу предупредить читателя, что речь идет именно о «промежуточных» обобщениях, которые далеки от инструктивно-методических указаний и скорее характеризуют наши поиски в разработке данной проблемы, чем ее окончательные итоги. В настоящее время нами апробированы следующие лапароскопические операции, которые мы применяли при хирургическом лечении миомы матки. Это, прежде всего, лапароскопическая миомэктомия, лапароскопическая надвлагалищная ампутация и экстирпация матки и влагалищная экстирпация матки с лапароскопическим пособием.

В настоящее время в отделении выполняется около 80% всех миомэктомий с помощью лапароскопических технологий. Пропагандируемые нами принципы бережного отношения к гипертрофированному контактному миометрию и тщательного ушивания ложа энуклеированного узла мы считаем основой успешной лапароскопической миомэктомии у женщины чадородного возраста желающих сохранить или реабилитировать утраченную репродуктивную функцию.

Мы сегодня располагаем опытом более 600 лапароскопических миомэктомий. Анализ особенностей выполнения миомэктомий, особенностей течения послеоперационного периода и оценка более отдаленных результатов операций позволяет прийти к следующим выводам. При лапароско-

пической миомэктомии энуклеация узла производится с помощью резания тканей униполярным электродом и в качестве гемостаза используется коагуляция тканей ложа узла биполярным электродом. При больших размерах ложа либо накладываются сближающие эндодшвы либо ввернутый в ложе контактный миометрий «сваривается» электродом в нескольких местах, то есть в отличие от классической миомэктомии при лапароскопическом варианте операции травма тканей органа после удаления узла оказывается обширней, а сшивание тканей в ложе узла сближает не свежерезанные ткани, а подвергшиеся коагуляционному некрозу, глубина которого по нашим данным в среднем достигает 1,0–1,2 см.

То есть, первая важная проблема, с которой мы столкнулись при лапароскопической миомэктомии — это объем повреждения контактного миометрия. Второй важной проблемой, вытекающей из способа обработки ложа удаленного узла, стала проблема полноценности рубца. Обе эти проблемы были органично связаны с объемом удаляемых узлов и их локализацией. Третьей, отнюдь немаловажной проблемой, стала проблема частичной миомэктомии, когда хирург-эндоскопист в силу особенности технологии вмешательства не может гарантировать удаление всех реально существующих узлов опухоли, поскольку из процесса операции полностью исключена возможность их тактильной локализации. Это накладывает особую ответственность на врача в процессе подготовке больной к операции. Мы полагаем, что в современных условиях больная, идущая на лапароскопическую миомэктомию, должна иметь подробную эхографическую карту матки. Немаловажной проблемой лапароскопической миомэктомии является проблема удаления энуклеированных из матки узлов из брюшной полости. В настоящее время используются три метода. Первый — кускование узла в брюшной полости и удаление его фрагментов через обычный (11 мм) или с большим диаметром троакар (22 мм); второй — создание в месте стояния одного из троакаров отверстия большего диаметра с помощью рассечения тканей — минилапаротомии и удаление узла или его фрагментов через него; третий — производство задней кольпотомии и удаление узлов или их фрагментов через влагалище.

Апробировав все три способа эвакуации тканей энуклеированных узлов из брюшной полости, а так же оценив значение принципиально важных отрицательных последствий лапароскопической миомэктомии, а, именно, — обширные травмы контактного миометрия и явно нефизиологические особенности формирования рубца на матке после обработки ложа коагулятором и сближения некротизированных тканей эндодшвами, мы пришли к следующим предположениям, на формулировку которых оказало влияние предварительно проведенное специальное исследование. Суть его заключалась в следующем: независимому эксперту были представлены анализы истории болезней четырех групп больных не различавшихся по росту-весовым показателям (рост — $164,6 \pm 3,7$; $161,2 \pm 5,2$; $159,8 \pm 11,3$ и $162,4 \pm 7,2$ см.; вес — 61 ± 3 ; 60 ± 4 ; 59 ± 5 и 61 ± 4 кг), возрасту — 34 ± 5 , 36 ± 7 , 35 ± 6 и 35 ± 4 года и особенностей соматического статуса. В каждой группе было не сильно

различающееся количество женщин: 40, 52, 57 и 64. Все женщины, указанных групп страдали бесплодием и имели миому матки. Всем им была произведена миомэктомия в первой фазе менструального цикла как один из способ лечения бесплодия. У первых трех групп женщины выполнялась лапароскопическая миомэктомия, у больных четвертой группы операция выполнена при лапаротомии. В первой группе женщин миома матки была представлена небольшими, в диаметре не больше 1,0 см, в основном субсерозными узлами, которые хирург не удалял — он их коагулировал. Средняя продолжительность операции составила 31 ± 10 мин., операционной кровопотери не фиксировалось. Каких-либо осложнений после операции не отмечалось, хотя в первые двое суток после операции у 2/3 больных отмечен субфебрилитет не превышавший $37,6^\circ\text{C}$. У больных второй группы имелись в основном субсерозные узлы локализованные в теле и дне матки, диаметр которых не превышал 5 см. Миомэктомия у больных производилась при множественных узлах как с помощью коагуляции мелких, так и с помощью резания и коагуляции тканей матки и узлов, с наложением небольшого количества (1–3) эндосшвов. Узлы у подавляющего большинства больных удалялись после кускования или целиком через 22 мм троакар, у трех больных — через минилапаротомическое отверстие. Средняя продолжительность операции в этой группе составило 60 ± 20 мин., средняя кровопотеря — 80 ± 20 мл. У восемнадцати больных этой группы наблюдалась гипертермия (t° выше 38°C) в течение 2–5 суток после операции. При УЗИ почти у всех выявлялся выраженный отек в области энуклеации наиболее крупного узла.

У больных третьей группы имелись одиночные, субсерозные узлы в теле и дне матке диаметр которых колеблется от 6,0 до 10,0 см. Узлы удалялись из матки с помощью резания и коагуляции тканей матки и узла. Узлы кусковались и удалялись в десяти случаях при минирапаротомии произведенной в месте стояния большого троакара, в трех случаях из задней кольпотомии, в остальных — через 22 мм троакар. На коагулированное ложе узла накладывалось 2–3 эндосшва. Средняя продолжительность операции составила 60 ± 23 мин., средняя кровопотеря 150 ± 120 мм (в двух случаях имелась кровопотеря в 800 и 1000 мл). У 1/3 больных в первые 2–4 дня имелся субфебрилитет, у 15 больных гипертермия в течение 3–5 дней (t° более $37,6^\circ\text{C}$), при контрольном УЗИ у половины больных отмечен выраженный отек тела матки. В четвертой группе были сосредоточены больные с множественной миомой матки с узлами диаметром от 4,0 до 15,0 см преимущественно интерстициальной или интерстициально-субмукозной локализации. Узлы удалялись классическим способом, с минимальной травматизацией контактного миометрия и тщательным ушиванием ложа. Продолжительность операции в среднем составила 40 ± 15 мин, средняя кровопотеря 200 ± 80 мл. Гипертермия свыше $37,8^\circ\text{C}$ наблюдалась у 1/3 больных в течении первых 2–3 суток. У двух больных имелся инфильтрат в ране передней брюшной стенки, у одной — подпапневротическая гематома небольших размеров (около 80,0 мл).

Среднее время пребывания больных на койке после операции составило в первой группе — $4,2 \pm 1,3$ дня, второй — $5,4 \pm 2,6$ дня, третьей — $7,8 \pm 3,2$ дня, четвертой — $8,2 \pm 2,6$ дня.

Все изложенное выше позволило нам прийти к следующим выводам, которые безусловно требуют и дальнейшей апробации и проверки:

1. Лапароскопическая миомэктомия может стать методом выбора у женщины, желающей сохранить или реабилитировать нарушенную репродуктивную при наличии у нее небольших, диаметром не превышающих 2,5–3,0 см преимущественно субсерозных миоматозных узлов.

2. Лапароскопическая миомэктомия в руках достаточно подготовленных врачей—эндоскопистов может считаться оптимальным методом лечения при сравнительно больших размерах субсерозных или интерстициальных узлов диаметром не больше 5,0 см, локализованных в теле и дне матки у женщин чадородного возраста, желающих сохранить только орган, а не репродуктивную функцию. В таких случаях, учитывая объем термотравмы матки операцию миомэктомии целесообразно дополнять тубарной стерилизацией или удалением маточных труб.

При размерах миоматозных узлов близких к 10,0 см в диаметре, их масса достигает 500 г и чисто лапароскопическая миомэктомия, при всей ее привлекательности, теряет свое преимущество перед лапаротомным вмешательством, не говоря уже о явной ненадежности послеоперационного рубца на матке. В литературе последних лет начали появляться публикации о спонтанных разрывах матки во II и III триместрах беременности после лапароскопической миомэктомии. Во всех описанных случаях это были субсерозные миомы, ложе которых коагулировалось. До настоящего времени в мировой литературе мы не нашли обобщающих материалов о спонтанных родах после лапароскопической миомэктомии с учетом размеров удаленных узлов.

Мы апробировали также комбинированную операцию — влагалищную экстирпацию матки с лапароскопическим пособием у женщин имеющих миому матки, как правило, небольших размеров и сопутствующее выпадение стенок влагалища и матки. Лапароскопическое пособие заключалось в отделении от тела матки круглых связок, придатков или их удаление, вскрытие пузырно-маточной складки брюшины и заднего свода влагалища. После того как хирург удалял матку обычным для влагалищной экстирпации способом, лапароскопическое пособие заканчивалось ревизией операционного поля и туалетом брюшной полости. Операция с подобной технологией существенно облегчает проведение экстирпации матки, как правило, сопровождается меньшей кровопотерей, но и имеет ряд отрицательных сторон — необходимость сравнительно длительного нахождения больного в положении Тренделенбурга при наличии пневмоперитонеума. У больных с наличием сердечно-сосудистой патологии или явлениями дыхательной недостаточности эту операцию мы не используем.

Что касается проблем чисто лапароскопических надвлагалищных ампуций или экстирпации матки при миоме то достаточного для серьезных

обобщений личного материала у авторов настоящей книги нет. Именно поэтому мы отсылаем заинтересованного читателя к литературным источникам, в том числе учебно-методического плана недостаток в которых сегодня уже нет. Однако, все же считаем необходимым отметить следующее. В последнее время в литературе все чаще появляются материалы, и наш личный опыт это может подтвердить, из которых становится ясно, что часть показаний к лапароскопической надвлагалищной ампутации или экстирпации матки при наличии одиночных и сравнительно небольших субмукозных узлов может быть заменена на гистерорезектоскопический метод лечения. У части больных с небольшими миоматозными узлами, страдающих маточными кровотечениями при отсутствии эффекта от консервативной терапии можно применить абляцию эндометрия.

И, наконец, последнее — при выполнении лапароскопических операций надвлагалищной ампутации матки или ее экстирпации перед хирургом становятся опять те же, имеющие принципиальное значение вопросы. Чем больше объем патологического процесса и патологически трансформированной матки, тем тяжелее и опаснее становится операция, тем сложнее эвакуировать удаленный орган из брюшной полости, тем больше операционная кровопотеря, продолжительность операции и тем меньше ее преимущества перед типичной лапаротомической технологией. С другой стороны, чем меньше объем патологического процесса и суммарный объем матки, тем чаще показания для оперативного лечения кажутся «натянутыми» и тем вероятней успех консервативной терапии, особенно когда речь идет о женщинах перименопаузального возраста.

Все сказанное выше побудило нас искать такие технологии оперативных вмешательств при миоме матки, которые позволили бы по-возможности совместить преимущества лапароскопических и лапаротомических технологий.

Минилапаротомия с лапароскопическим пособием в современной хирургии миомы матки

Главным, принципиальным отличием, например, лапароскопического удаления матки от ее удаления при классической лапаротомии является исключение из объема операции брюшностеночного разреза. Не принципиальными, но важными различиями являются те, что при лапароскопическом удалении матки процессы, как удаления органа так и его эвакуации из брюшной полости разделены на два самостоятельных процесса. В то время как при лапаротомии или влагалищном чревосечении они фактически совмещены — последний этап мобилизации органа создает условия для его немедленного удаления. Мы уже указывали на то, что большая часть преимуществ лапароскопического чревосечения обусловлена минимизацией хирургической травмы передней брюшной стенки. Отсюда же происходят и все недостатки метода, о которых мы уже говорили выше. Еще одним важным отличием открытой лапаротомии от лапарос-

копической операции является необходимость работы хирурга в условиях новой культуры движений, ибо мобилизация, кускование органа и его удаление осуществленное при использовании инструментов-манипуляторов большой длины, что при определенном объеме патологического процесса в матке чрезвычайно осложняет процесс мобилизации органа. Можно ли совместить преимущества лапароскопической и лапаротомной технологий при хирургическом лечении миомы матки, которое, по-возможности, одновременно и нивелировало бы недостатки каждого из них? Мы разработали и апробировали в клинике подобную комбинированную технологию, которая, на наш взгляд, может занять свою нишу в оперативной гинекологии. Мы назвали эту технологию — «минилапаротомия с лапароскопическим пособием» [13, 14, 80, 82, 83, 84]. В разработке технологических деталей миомэктомии, надвлагалищной ампутации и экстирпации матки выполненными с помощью минилапаротомии с лапароскопическим пособием приняли активное участие помимо основателя технологии профессора Г.А. Савицкого, заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Р.Д. Иванов и врач Н.Н. Волков.

Противопоказанием для использования данной технологии хирургического лечения миомы матки мы считаем ожирение (толщина подкожной жировой клетчатки в надлобковой области не должна превышать 5,0 см), острый некроз миоматозного узла, сочетание миомы матки с гнойным воспалением ее придатков и веское подозрение на малигнизацию миомы. Разумеется, перед операцией необходимо исключить злокачественное поражение эндометрия. Мы не рекомендуем использовать эту технологию при нетипичных миомах с узлами большими 5,0–8,0 см в диаметре.

Теоретически мы разработали две схемы оперативных вмешательств, при которых используется минилапаротомия с лапароскопическим пособием — с наложением пневмоперитонеума и, так называемый «безгазовый» вариант.

Первый технологический вариант осуществляется по следующей схеме: наложение пневмоперитонеума, введение лапароскопа в брюшную полость у нижнего края пупка и двух троакаров для манипуляторов в обеих подвздошных областях, ревизия органов брюшной полости, далее, в зависимости от объема операции, либо производство надлонной (лобковой) срединной минилапаротомии, например при миомэктомии, либо операция по лапароскопической мобилизации органа при его субтотальном или тотальном удалении. Однако, лапароскопическая мобилизация органа при этой технологии ограничивается манипуляциями на придатках (либо их удаление, либо отделение от боковых отделов матки), отделением от угла матки круглых связок и вскрытие пузырно-маточной складки брюшины. После выполнения этих манипуляций производится надлонная минилапаротомия. Далее все оперативные вмешательства производятся по следующему плану. Мобилизованный частично орган подтягивается к минилапаротомическому отверстию. При миомэктомии узел удаляется путем кускования. Ложе узла ушивается обычным способом, то есть послойным

наложением необходимого количества швов (мы рекомендуем отдельные, узловые) послойно сближающих рану матки. Последний ряд швов — серозномышечный.

При надвлагалищной ампутации путем кускования удаляется тело матки до уровня внутреннего зева шейки, перевязываются пересеченные маточные сосуды. Обычным способом ушивается культя шейки и осуществляется ее перитонизация пузырьно-маточной складкой.

При экстирпации матки вначале удаляется тело матки так же как при ее надвлагалищной ампутации, а затем обычным способом перевязываются маточные сосуды, отсепаровывается от шейки матки и переднего свода мочевого пузыря и после вскрытия передней стенки влагалища шейка матки отсекается от сводов, которые обшиваются обычным способом. Перитонизация за счет пузырьной брюшины. Зашивание минилапаротомического разреза. Лапароскопическая ревизия операционного поля. Туалет брюшной полости. Удаление инструментов и троакаров.

По «безгазовому» варианту, который можно использовать при отсутствии необходимой для поддержания пневмоперитонеума специальной аппаратуры, операция начинается с минилапаротомии. После придания большой позиции Тренделенбурга, передняя брюшная стенка приподнимается, и воздух входит в брюшную полость. Под контролем введенного через минилапаротомическое отверстие лапароскопа вводят троакары для манипуляторов. При миомэктомии надобности в этом нет. Далее операция выполняется по описанной выше схеме. Существенным недостатком «безгазовой» методики является необходимость постоянной элевации передней брюшной стенки.

Операции данного типа мы предполагаем проводить под эндотрахеальным наркозом. Используем положение больной «для гинекологической операции» (камнешвечения) с разведенными до 45–50° ногами, которые практически не приводят к брюшной стенке. Перед началом операции в полость матки заводится зонд — манипулятор, который удаляется с началом кускования тканей. Все манипуляции по кускованию тканей, узлов или матки в целом проводятся под внутривенным капельным введением окситоцина (5 ед. на 200 мл изотонического раствора соли). Предварительно в толщу органа вводится одномоментно 5–10 ед. окситоцина при надвлагалищной ампутации или экстирпации матки после ее лапароскопической мобилизации в зависимости от размеров органа, либо накладываем перед началом кускования на область перешейки петлевую лигатуру, либо с помощью биполярного коагулятора «обрабатываем» восходящую ветвь маточной артерии.

Для облегчения вскрытия переднего свода влагалища при экстирпации шейки матки последний выпячивается в минилапаротомическую рану заведенным во влагалище корнцангом.

Для иллюстрации приводим три истории болезни, в которых приведем описания операций различного класса, выполненных с помощью минилапаротомии лапароскопическим способом.

Больная 28 лет, поступила в отделение оперативной гинекологии НИИ АГ им. Д.О. Отга РАМН для оперативного лечения миомы матки. Беременной не была. Менструальная функция — последний год отмечает усиление кровопотери во время месячных и увеличение их продолжительности до 8–9 дней. Анемизирована, содержание гемоглобина в крови колеблется в пределах 90–110 г/л. Миома выявлена в возрасте 25 лет. Была предложена миомэктомия, от которой больная отказывалась. Лечилась у гомеопатов, гирудотерапевтов. После последнего сеанса гирудотерапии начался стремительный рост опухоли. Установлено, что размеры матки соответствуют 18 неделям беременности, патологически трансформированный орган (толщина миометрия в отдельных местах достигает 3,0–4,0 см) содержит крупный интерстициально-субмукозный узел диаметром около 12–13 см, который исходит из области дна с переходом на переднюю стенку матки. Минилапаротомия с лапароскопическим пособием под эндотрахеальным наркозом. Лапароскопический этап операции (был введен только один лапароскоп) ограничен ревизией органов брюшной полости и малого таза.

Минилапаротомия (срединная, надлонная лапаротомия, разрез длиной 5,0 см). Верхний полюс узла вместе с гипертрофированным миометрием подтянут к минилапаротомической ране. Наружный резко гипертрофированный слой миометрия рассечен над узлом (глубина разреза 1,5 см, длина около 8,0 см). Рассечение тканей произведено монополярным коагулятором. В матку введено 2,0 мл окситоциона. Произведено удаление узла из ложа с помощью кускования и «винтования» его тканей. На сосудистую ножку узла наложены зажимы, которые заменены лигатурами. Ложе узла ушито отдельными викриловыми швами: наложены 2 этажа мышечно-мышечных и один, наружный — серозно-мышечный. Швы одиночные узловые. Проверка гемостаза. Разрез брюшной стенки послойно ушит. Лапароскопическая ревизия операционного поля — удаление инструментов.

Продолжительность операции 65 мин., кровопотеря — 120,0 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. На пятый день после операции, сразу после снятия швов больная выписана на амбулаторное лечение. Масса удаленного узла 990 г.

Больная 48. Находится под наблюдением врача по поводу миомы матки в течение 6 лет. Периодически лечилась гестагенами. Отмечался сравнительно медленный, но постоянный рост опухоли. В последние 6 месяцев рост опухоли стал быстро прогрессировать. На этом фоне в течении последних 3–4 месяцев постоянно при УЗИ обнаруживается кистрозное образование правого яичника (гладкостенная киста диаметром около 3,0 см).

При обследовании установлено, что шейка матки без патологических изменений, матка бугристая, подвижная, увеличена до 14 недель беременности, содержит шесть миоматозных узлов диаметром от 2,0 до 5,0 см в основном с субсерозно-интерстициальной локализацией. Правый яичник превращен в небольшую кисту.

Минилапаротомия с лапароскопическим пособием. Лапароскопический этап операции: установлено наличие множественной миомы тела матки, небольшой кисты правого яичника, на левом яичнике образование, напоминающее небольшую диаметром около 0,8 см фиброму. Принято решение произвести надвлагалищную ампутацию матки с придатками. С помощью би- и монополярных коагуляторов от матки отсечены круглые связки, отделены от матки придатки, которые затем отделены от воронко-тазовых связок. Отделенные придатки помещены в дугласов карман. Вскрыта пузырно-маточная складка. Область восходящей маточной артерии «обработана» биполярным коагулятором с обеих сторон.

Надлонная минилапаротомия. Длина разреза 5,0 см. Матка подтянута к минилапаротомической ране. В толщину миометрия введено 2,0 окситоцина. По мере кускования органа размеры его уменьшились настолько, что он самостоятельно «вывихнулся» в минилапаротомическую рану. На уровне внутреннего зева с обеих сторон наложены зажимы на маточные сосуды, которые заменены после их пересечения лигатурами. На этом же уровне отсечены от шейки остатки тела матки. Культи шейки матки ушиты отдельными швами и перитонизирована пузырной складкой брюшины. Перед началом кускования матки через минилапаротомическое отверстие извлечены придатки, которые подвергнуты срочному гистологическому исследованию — малигнизация кисты не обнаружено, в левом яичнике — фиброкома. Минилапаротомическая рана послонно ушита. Лапароскопическая ревизия операционного поля. Троякары и инструменты удалены.

Продолжительность операции — 70 мин. Кровопотеря — 80,0 мл. Масса удаленного тела матки 680 г. Послеоперационный период протекал без особенностей: после снятия швов на пятый день после операции больная выписана на амбулаторное лечение.

Больная 47 лет. Миома матки выявлена около 5 лет назад. Лечилась гестагенами. Последний год наблюдения отмечен быстрый рост опухоли. Один из крупных узлов за 6 месяцев наблюдения увеличил свой диаметр с 5,0 до 9,0 см. Стали беспокоить боли внизу живота. На фоне лечения дело Провера появились бессистемные маточные кровотечения и клиника нарушения питания узла. При обследовании обнаружена гипертрофированная деформированная глубокими разрывами шейка матки, с многочисленными наботовыми кистами и участком лейкоплакии. Матка увеличена до 12–13 недель беременности с множественными узлами, один из которых, наиболее крупный расположен субсерозно, ткань его отечна, пальпация его болезненна. Патологии придатков матки не выявлено. Принято решение произвести экстирпацию матки с трубами.

Лапароскопический этап операции: обнаружена миоматозная матка с крупным отечным узлом, исходящим из дна матки. В теле матки узлы диаметром 1,0–2,0 см. Яичники без особенностей. Монополярным коагулятором маточные трубы отделены от мезосальпинкса и угла матки, затем от угла матки отделены круглые связки с обеих сторон. От боковой повер-

хности матки после коагуляции ткани отделены собственные связки яичников с обеих сторон. Вскрыта пузырно-маточная складка и мочевого пузыря отсепарован от шейки матки. Биполярным коагулятором «обрабатаны» восходящая ветвь маточной артерии с обеих сторон.

Минилапаротомия, разрез длиной 5,0 см. После введения в толщину миометрия 2,0 мл. окситоцина матка подтянута к лапаротомической ране и после ее кускования «вывихнута» в рану. Произведена перевязка и отсечение восходящей и нисходящей ветвей маточных артерий с обеих сторон после отсепаровки мочевого пузыря от переднего свода влагалища. Тело матки максимально низко ампутировано. После вскрытия влагалищного свода спереди шейка иссечена. Стенки влагалища обшиты гемостатическими швами и сближены. Культи влагалища перитонизированы пузырной брюшиной. Маточные трубы эвакуированы из брюшной полости до начала кускования матки. Минилапаротомическая рана послойно ушита. Лапароскопическая ревизия операционного поля. Троякары и инструменты удалены.

Продолжительность операции 90 мин. Кровопотеря 70 мл. Масса удаленной матки 560 г. Послеоперационный период протекал без осложнений. После снятия швов на пятый день после операции больная выписана на амбулаторное лечение.

К настоящему времени мы располагаем опытом производства почти двух сотен минилапаротомий, часть из которых (46) производилась без лапароскопического пособия и (155) с его применением. Как в период освоения новой технологии хирургического лечения миомы матки так и в настоящее время ранняя выписка больных из стационара не являлась для нас самоцелью. Минилапаротомическая рана в силу своей локализации и размеров не препятствовала раннему восстановлению двигательного режима у больных, не являлась источником интенсивных болей и не являлась причиной развития более частых инфекционных осложнений, чем раны передней брюшной стенки в месте введения троакаров.

В трех случаях мы наблюдали образования небольших гематом, которые были вскрыты при снятии швов и в пяти умеренно выраженную воспалительную инфильтрацию раны не приведшую к нагноению или расхождению швов. Косметический эффект минилапаротомии можно считать превосходным. Производимый строго по средней линии в пределах волосистой части лобка он становится после превращения в рубец практически не видимым. Так же как при чисто лапароскопических вмешательствах при минилапаротомиях с лапароскопическим пособием двигательная активность больных полностью восстанавливается к исходу первых суток после операции. Лишь у одной больной после миомэктомии наблюдалась задержка мочеиспускания в течении трех суток. Дважды мы наблюдали парез кишечника в течении первых двух суток после операции, легко разрешившийся после специальных мероприятий. В обоих случаях имело место грубое нарушение больными рекомендованного им диетического режима. Имел место один случай ранней спаечной кишечной непроходимости. Больная повторно оперирована на пятые сутки.

Средняя кровопотеря при расчете на все операции составила 104 ± 11 мл. Средняя продолжительность пребывания на койке после операции $5,8 \pm 0,4$ дня. Наиболее частым осложнением послеоперационного периода была гипертермия — повышение температуры тела свыше $37,8^\circ\text{C}$ в течении 3–4 дней, которое наблюдалось у каждой четвертой больной. В связи с тем, что все большее число больных, поступающие на плановые гинекологические операции, в том числе на хирургическое лечение миомы матки имеют инфекционно-воспалительный анамнез мы в последнее время пришли к убеждению о необходимости активной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после операции. При использовании технологии минилапаротомии с лапароскопическим пособием за 2–3 дня до операции и в течении 3–4 дней после операции мы применяем влагалишные свечи с препаратами типа «тержинан». В первые 3–4 дня после вмешательства мы рекомендуем назначение антибиотиков широкого спектра действия.

Полученные нами результаты дают основание для рекомендации использования минилапаротомии с лапароскопическим пособием как средства хирургического лечения миомы матки. Есть основание полагать, что с помощью данной технологии может быть оперировано от 35 до 55–60% больных миомой матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осмысленная суть изложенного в книге, авторы понимают, что главное оказавшееся в ней — это проблема обоснованного выбора направлений дальнейших исследований. Безусловно это всегда проще сделать после того, как будут подведены итоги основного. Этапа научных исследований. Итак, что же нового на наш взгляд удалось внести в понимание основ патогенеза миомы матки?

Во-первых кажется достаточно важной классификация миомы матки как анахронно возникшего самовоспроизводящегося атипичного пласта миометрия, вынужденно сосуществующего с пластами «нормального» своевременно образованного миометрия. Атипичность пласта миометрия — миомы скорее проявляется не только на клеточном уровне — миоциты миомы вполне дифференцированные гладкомышечные клетки, а на уровне межклеточного сообщества, которое представляет из себя морфофункциональный ансамбль, имеющий принципиальные отличительные свойства, которыми не обладают подобные ансамбли в нормальном миометрии. Эти особенности формируются как под воздействием ряда внешних причин — уровней и качества локальной гормонемии, условий тотальной денервации, особенностей микроциркуляции, так и «внутренних» — пласт миометрия-миома происходит все же из камбиальных элементов сосудисто-мышечной системы. Главное принципиальное отличие миоматозного миометрия состоит в том, что в его структурных элементах сохраняется способность к перманентному одновременному сочетанному течению процессов клеточной гиперплазии и гипертрофии. Оба эти процесса безусловно гормонзависимы и особенно интенсивно они протекают в ткани миомы при условии создания в локальном гормональном гомеостазе матки относительной прогестероновой недостаточности. Столь же доказательной выглядит наша позиция в том, что ткани миомы безусловно более гормонзависимы, особенно эстрадиолзависимы, чем ткани нормального миометрия. Как ростковая зона атипичного пласта миометрия-миома, так и основной массив уже закончивших процесс дифференцировки пучков гладкомышечных клеток, составляющих основу новообразованной опухоли, — это продукты единого биологического процесса клеточной пролиферации и созревания камбиальных элементов сосудисто-мышечной системы матки, несомненно обладающей рядом уникальных свойств. Активация и патологическое течение процесса пролиферации камбиальных элементов сосудистой стенки — это несомненно гормонзависимый, прежде всего эстрадиолзависимый процесс. Столь же важно понимание

того, что аномальный пласт миометрия-миома является структурно-функциональным клеточным ансамблем, обладающим рядом свойств, оказывающих активное влияние на регуляцию локального гормонального гомеостаза матки. Миома матки — это отнюдь не пассивное клеточное скопление, а наоборот, клеточное сообщество, активно воздействующее на орган-носитель опухоли да и, пожалуй, на весь организм женщины. Этот многокомпонентный клеточный ансамбль во многом «организует» создание «выгодных» для своего существования условий локального гомеостаза. Однако с помощью каких механизмов и как эти «посторонние» эстрадиол-потребляющие субстраты матки (гиперплазированная слизистая, полипы эндометрия, узды миомы) организуют принципиально новые условия функционирования всей субовариальной, да и, пожалуй, овариальной системы регуляции локального гомеостаза матки предостит еще выяснить. Сегодня уже известно, что миома матки является своеобразным активатором режима локальной гипергормонемии. Но особенно важно в этой связи подчеркнуть, что миома матки активизирует систему локальной концентрации и переноса основных половых стероидов так, что «обрекает» существование тканей миометрия и самой миомы в условиях относительной прогестероновой недостаточности. Дело в том, что активизация деятельности противоточных обменников, обеспечивающих создание режима локальной гипергормонемии матки, в этих случаях сопровождается неадекватным процессом концентрации эстрадиола и прогестерона, что всегда усугубляет относительную прогестероновую недостаточность в локальном кровотоке матки. А именно прогестероновая недостаточность при наличии постоянной локальной гиперэстрадиолемии способствует наиболее активному течению процессов гиперплазии и гипертрофии клеточных элементов миомы и активации ростковых зон в сосудах миометрия. Проблемы взаимообусловленного взаимодействия системы субовариальной регуляции локального гормонального гомеостаза матки и самого органа при развитии в нем гормонпотребляющих субстратов только начинают изучаться. Однако уместно сразу же подчеркнуть, что сегодня речь уже идет не только о наличии факта локальной концентрации и переноса только одних основных половых стероидов. Сегодня можно говорить о том, что существует система регуляции локального гомеостаза матки вообще, в которой осуществляются процессы локальной концентрации и переноса многих биологически активных веществ — ростковых факторов, простагландинов и т.д., в больших концентрациях содержащихся в фолликулярной жидкости и межтканевой жидкости яичников и параметриев. Во всяком случае такая система абсолютно точно как физиологический механизм функционирует в маточной трубе. В последнее время появляются работы, свидетельствующие о наличии зависимости между содержанием некоторых ростковых факторов в тканях миомы (эпидермальный фактор роста, инсулинподобный фактор и т.д.) от режима гормонемии [99, 100, 113, 115]. Очень важным фактором регуляции локального гомеостаза миомы становится реальная оценка значения ряда биологически актив-

ных веществ, синтезируемых тканями самой миомы, например, эстрогенов и особенно пролактина [99, 100, 113, 115, 119]. Несомненно, например, что продуцируемый гладкомышечными клетками миомы пролактин в данной конкретной ситуации может выступать как альтернативный гормон роста. Важно, что прогестерон ингибирует синтез пролактина клетками миомы в отличие от клеток эндометрия где он, наоборот, стимулирует его синтез. Возможно, что супрессивное действие прогестерона на синтез клетками миомы пролактина в какой-то мере способствует клиническому проявлению действия больших концентраций этого гормона на опухоль. Способность тканей миомы продуцировать пролактин повышается вероятней всего потому, что клетки мезенхимальной природы обладают латентной способностью к экспрессии генов синтеза пролактина. Ткань миомы начинает усиленно синтезировать пролактин (то-есть происходит активация экспрессии генов) именно в тот момент, когда возникает новое клеточное сообщество — атипичный пласт миометрия. Выявлено также, что крупные миомы в некоторых ситуациях (особенно часто забрюшинные миомы) начинают продуцировать эритропоэтинподобный белок [100]. То-есть атипический пласт миометрия-миома обладает поливалентной способностью к «эктопическому» синтезу многих биологически активных веществ и гормонов. Но главное это то, что сегодня мы уже знаем наверняка: а) миома матки — это абсолютно гормонзависимое новообразование, жизнедеятельностью которого можно управлять, регулируя локальный гормональный гомеостаз и б) миома матки — это активная часть системы «матка-опухоль-организм женщины» и изъятие ее из этой системы является мероприятием в высшей степени патогенетически обоснованным мероприятием.

Вот эти два основных постулата и позволили нам изложить весь материал книги в той последовательности и в рамках той идеологии, которая позволяет понять как раскрытие основ патогенеза любого заболевания помогает разрабатывать системы его профилактики и лечения.

Список использованной литературы

1. Андрашко В.В. Характеристика белкового состава мышц матки при различных функциональных состояниях женского организма // IV съезд акуш.-гинекол. УССР. Киев: –1965. –с. 73–74.
2. Арутюнян И.Г., Савченко О.Н., Савицкий Г.А. и др. Особенности рецепции экстрадиола в узлах миомы различной морфологической структуры // Акуш. и гинек. –1986. –№ 2, –с.17–20.
3. Безнусенко Г.В. Ультраструктурная и пространственная организация гладкомышечных клеток в миоме матки и макроскопически неизменного миометрия: Тез. 61-й студенческой научной конференции. Одесса. –1992. –с. 22.
4. Безнусенко Г.В. Трехмерная организация клеточной системы миомы матки и макроскопически неизменного миометрия // Владимирский медицинский вестник. – Владимир. –1995. –с.73–76.
5. Безнусенко Г.В. Гладкие миоциты миометрия в периоды его ускоренного роста в пренатальном антогенезе, при беременности и миоме матки. Автореф. дисс ... канд. мед. наук. М. 1997. С. 20.
6. Безнусенко Г.В., Зирин А.Г., Миронов А.А., Рехтер М.Д., Брехман Г.И. Морфологические особенности организации клеточной системы миомы матки в различных слоях миоматозного узла в сравнении с макроскопически неизменным миометрием. Тез. докл. IV Всероссийского съезда онкологов. – Ростов-на-Дону. –1995. –С. 273–275.
7. Бохман Я.В., Прянишникова В.А., Чепик О.Ф. Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия. М. Медицина: 1979. 271 с.
8. Бреслер В.М. Сравнительный морфофизиологический анализ особенностей жизнедеятельности клеток в эмбриогенезе, при регенерации и малигнизации. Автореф. диссертации докт. мед. наук Л. 1969. С. 43
9. Broekmans F.J. Агонисты ГнРГ и лейкомыома матки // Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. – М. – «МедПресс», 1997. – С. 7–33.
10. Вихляева Е.М., Василевская Л.Н. Миома матки. М. Медицина: 1981. 159 с.

11. Вихляева Е.М., Паллади Г.А. Патогенез, клиника и лечение миомы матки. Кишинев. Штиница: 1982. 300 с.
12. Вихляева Е.М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 3. – С. 21–23.
13. Волков Н.Н., Савицкий Г.А., Артемов В.В. Место минилапаротомии с лапароскопическим пособием в современной оперативной гинекологии // Всероссийская научно-практическая конференция: «Оперативная лапароскопия и оперативная гистероскопия в лечении женского бесплодия» – Воронеж: 1998. – С. 18–19.
14. Volkov N.N., Savitsky G.A. Laparoscopic assisted minilaparotomy in uterin surgery // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – I спец. выпуск. – С. 166.
15. Гармашева Н.Л. О нервных и гормональных трофических воздействиях на матку // Вопросы акушерства и гинекологии М. 1950. С. 7–15.
16. Гарновская М.Н., Думлер И.Л., Этингоф Р.Н. Роль фосфодиэстеразы в ткани матки // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1982. – № 6 – С. 110–112
17. Гарновская М.Н., Думлер И.Л., Савицкий Г.А. Влияние 17-эстрадиола на 3, 5-АМФ-фосфодиэстеразу тканей матки при миомах // Акуш. и гинек. 1986. – № 2. – С. 17–20.
18. Golap A. Аналоги ГнРГ в терапии фибромы матки // Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. М. «МедПресс». – 1997. – С. 39–49.
19. Грачев И.И., Скопичев В.Г., Пруцков В.И., Пруцкова Н.Н. Морфологические исследования нейронов в области супраоптического ядра гипоталамуса крыс в диффузионных камерах // Цитология. – 1983. – т. 25. – № 5, – С. 278–282.
20. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Л: Медицина. 1983. – С. 405.
21. Железнов Б.И. Характеристика и трактовка изменения эндометрия и яичников при миомах матки // Акуш. и гинек. 1980. – № 1. – С. 37–40.
22. Журавлева Т.Б. Мельников Ю.Т. О морфогенезе экспериментальных миом матки // Арх. пат. – 1973. – т. 35. – № 1. – С. 37–40.
23. Иванова Р.Д., Лукин А.В., Шевчукова Н.Ф. и др. О перспективах развития лапароскопической функциональной хирургии в гинекологии // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. С.–Петербург: 1992. – С. 77–78.

24. Maheux R. Агонист ГнРГ: альтернатива хирургическому лечению? // Аналогии ГнРГ в репродуктивной медицине. М., «МедПресс». – 1997. – С. 49–59.
25. Мейпаду В.Э. Вопросы клиники и патогенеза миом матки. Дис. ... док. мед. наук: Тарту: 1968, С. 480.
26. Мельников Ю.Г. О морфогенезе и гистоэнзимологических особенностях миомы матки. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Л., 1973. – С. 23.
27. Морозов В.В. Особенности состояния капиллярной сети, нервных элементов и массы миометрия при миоме матки // Миома матки М., – 1979. – С. 38–40.
28. Морозов В.В. Зависимость массы миометрия от изменения величины комплекса «опухоль–матка» при миоме // Миома матки. М., 1979, – С. 104–105.
29. Морозов В.В. Клиническое значение оценки массы опухоли при фиброме матки. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Л., 1980. – С. 20.
30. Павлович В.Г. Суправитальное контактно–микроскопическое исследование нервных элементов миометрия при фибромиомах матки // Акуш. и генек. – 1974. – № 6. – С. 49–50.
31. Павлович В.Г. Сравнительное суправитальное и витальное контактно–микроскопическое исследование капиллярной сети миометрия при фибромиомах // Акуш. и генек. – 1974. – № 1. – С. 54–57.
32. Павлович В.Г. Капиллярная сеть и нервные структуры миометрия при фиброме матки: Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1974. – С. 184.
33. Персианинов Л.С. Фибромы матки и их лечение // Акуш. и генек. – 1972. – № 4. – С. 3–8.
34. Персианинов Л.С., Железнов Б.И., Богоявленская Н.В. Физиология и патология сократительной деятельности матки. М.: Медицина. – 1975. – 359 с.
35. Петров–Маслаков М.А., Калашникова Е.П. Морфологическая диагностика фибромы матки при контактной микроскопии // Фибромиома матки. Кишинев: ШТинница. – 1976. С. 41–44.
36. Савицкий А.Г., Абрамченко В.В. Изменение морфофункциональных структур миоматозных узлов в динамике беременности // Патология беременности и родов. Тез. док. III межобластной научно–практической конф. – Саратов. 1997. – С. 89–90.
37. Савицкий А.Г., Абрамченко В.В., Савицкий Г.А. Патологическая трансформация матки при миоме: морфологические аспекты // Новые ме-

- длинские технологии в акушерстве и гинекологии. Тез. док. IV межобластной научно-практической конф. – Саратов. –1998. –С. 99. –100.
38. Савицкий А.Г., Абрамченко В.В., Савицкий Г.А. Патологическая трансформация матки при миоме: морфологические аспекты // Новые медицинские технологии в акушерстве и гинекологии. Тез. док. IV межобластной научно-практической конф. – Саратов. –1998. –С. 101–102.
 39. Савицкий А.Г., Абрамченко В.В., Савицкий Г.А. Патологические предпосылки осложненного течения беременности при миоме матки. Журн. акуш. и женск. болезней. 1988, –вып. 2. –С. 50–54.
 40. Савицкий А.Г., Абрамченко В.В., Аржанова О.Н. Течение беременности и родов у женщин с миомой матки // Современные методы диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии, Сбор. науч. трудов, Саратов. 1999. – С. 143–144.
 41. Савицкий Г.А. Опухоли гонад у женщин с отрицательным половым хроматином // Вопр. онколог. –1968. –№ 3. –С. 86–89.
 42. Савицкий Г.А. Хирургические методы лечения врожденных аномалий полового развития в гинекологической практике. Автореф. дисс. ... док. мед. наук. Л.: 1969. –С. 30.
 43. Савицкий Г.А. Гонадэктомия при врожденных аномалиях половой дифференцировке // Сов. мед. –1971. –№ 1, –С. 129–131.
 44. Савицкий Г.А. Первичная морфофункциональная недостаточность гормональнокомпетентных и гормонально зависимых структур половых органов и опухолевой рост // Тез. док. VII междунар. конгр. акуш.-гинеколог. М. 1973. –С. 591–592.
 45. Савицкий Г.А. Хирургическое лечение врожденных аномалий полового развития в гинекологической практике. М. Медицина: 1975. – С. 159.
 46. Савицкий Г.А. Терминологические проблемы современной функциональной хирургии матки при фибромиоме // Акуш. и гинеколог. –1976. № 1, С. 62–64.
 47. Савицкий Г.А. Разрывы связочного аппарата матки как один из ведущих факторов возникновения тяжелых неэвальных // Акуш. и гинеколог. –1978. № 3. –С. 66–67.
 48. Савицкий Г.А. Анализ результатов длительной терапии эстрогенами больных с дисгенезией гонад // Акуш. и гинеколог. –1975. № 10. С.41–44.
 49. Савицкий Г.А. «Опухолевый фактор» при миоме матки (миома матки как активный компонент системы опухоль-матка) // Акуш. и гинеколог. –1980. –№ 1. –С. 35–37.

50. Савицкий Г.А. Локальная гиперэстролиемия матки как основной фактор патогенеза прогрессирования гормонзависимых гиперпластических процессов эндометрия и миометрия //Состояние и пути совершенствования специализированной акушерско-гинекологической помощи. Л : 1987. С. 49–49.
51. Савицкий Г.А. Растяжение и гипертрофия гладкомышечных элементов миометрия во время беременности //Вопр. охран. мат. и детства – 1987 – № 6. С. 48–49.
52. Савицкий Г.А. Биомеханика раскрытия шейки матки в родах. Кишинев. Штинница: 1988. –С. 139.
53. Савицкий Г.А. Регуляция уровня эстрадиола и прогестерона в локальном кровотоке матки и маточной трубы//Вестник АМН СССР – 1990. –№ 5. –С. 43–46.
54. Савицкий Г.А. Локальная гипергормонемия и патогенез возникновения и роста миомы матки //Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. Л: 1990. 44–46
55. Савицкий Г.А. О патогенезе гормонзависимых опухолей и гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы женщины// Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. Д: 1991. С. 140–144.
56. Савицкий Г.А. Локальная гиперэстролиемия матки в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // Вопросы онкол. – 1991. – № 2. –С. 179–164.
57. Савицкий Г.А. Иванова Р.Д. Связь проницаемости фолликулов с процессом его атрезии//Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1975. № 2. С. 94–97.
58. Савицкий Г.А., Павлович В.Г. Некоторые особенности сократительной способности миометрия при фибромиоме матки//Акуш. и гинек. – 1975. –№ 12. –С. 30–33.
59. Савицкий Г.А., Павлович В.Г., Особенности состояния капиллярной сети и нервных элементов миометрия при фибромиоме матки // Фибромиома матки. Кишинев. Штинница: 1976. С. 47–49.
60. Савицкий Г.А., Павлович В.Г. Зависимость изменений капиллярной сети и нервных элементов миометрия от размеров опухолевых узлов при фибромиоме матки//Акуш. и гинек. – 1976. № 7. –С.13–15.
61. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д. Патогенетическая связь между нарушением функции гематофолликулярного барьера в яичнике и гиперпластическими процессами в эндометрии//Труды IV съезда акуш.-гинекол. РСФСР. М. 1977. – С. 240–241.

62. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д. Нарушение функции гематофолликулярного барьера и дисгормональные гиперпластические процессы в матке//Вопр. онкол. – 1980. – № 3. С. 22–26.
63. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д. Некоторые итоги изучения гематофолликулярного барьера в яичнике//Акуш. и гинек. – 1981. № 12. С. 8–11.
64. Савицкий Г.А., Морозов В.В., Свечникова Ф.А., Иванова Р.Д. К патогенезу роста миомы матки//Акуш. и гинек. – 1981. № 4. С. 13–15.
65. Савицкий Г.А., Моряк М.Г. Биомеханизм родовой схватки. Кишинев. Штиница. 1983. С. 118.
66. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д. Клинико-патогенетические параллели при синдроме тазовых болей у женщин репродуктивного возраста//Акуш. и гинек. – 1983. № 11. С. 62–65.
67. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Свешникова Ф.А. Роль локальной гормонемии в патогенезе темпа прироста массы опухолевых узлов при миоме матки//Акуш. и гинек. – 1983. № 4. – С.13–16.
68. Савицкий Г.А., Зайцева А.Т. Опухоли гонад и их рудиментов при врожденных аномалиях полового развития//Морфология, клиника и лечение предопухолевых процессов и опухолей. Краснодар: 1984, – С. 107–113.
69. Савицкий Г.А., Савченко О.Н., Секретарёва Е.В. и др. Локальная гормонемия матки и рецепторы стероидных гормонов//Акуш. и гинек. – 1985. – № 2. – С. 19–22.
70. Савицкий Г.А., Свечникова Ф.А. Локальная гормонемия матки и гиперпластические процессы эндометрия//Акуш. и гинек. – 1985. № 11. – С. 37–41.
71. Савицкий Г.А., Скопичев В.Г., Ракицкая В.В. «Денервация» узла опухоли, как один из элементов патогенеза миомы матки//Акуш. и гинек. – 1986. № 2. – С. 24–27.
72. Савицкий Г.А., Скопичев В.Г., Шелест В.Н. Экологические факторы в патогенезе быстрого роста миомы матки//Проблемы экологии человека в больших городах. Л.: 1986. С. 89.
73. Савицкий Г.А., Шелковников С.А. Растяжение миометрия и механицизм синхронизации сокращений гладкомышечных элементов стенки матки//Акуш. и гинек. – 1986. № 12. – С. 21–24.
74. Савицкий Г.А., Скопичев В.Г., Шелест В.Н. К патогенезу миомы матки// Вест. АМН СССР, – 1987. – № 1. – 62–68.
75. Савицкий Г.А., Герман М.С. Локальная гармонемия и некоторые гиперпластические процессы матки. Кишинев. Штиница: 1987. – 143 с.

76. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Осипова Е.П. Некоторые вопросы этиологии, патогенеза и терапии хронических тазовых болей в гинекологии. Рук. депонир. в ВНИИМИ № 17159–89.
77. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Лукин А.В. и др. Проблемы «малой» функциональной хирургии в гинекологии//Состояние и актуальные проблемы оперативной гинекологии. С–Петербург: 1992. –С. 75–76.
78. Савицкий Г.А. Патогенез миомы матки человека//Сб. науч. тр. I-го Северо–кавказ. съезда акуш.–гинек.: Ростов-на-Дону. –1994. –С. 180–181.
79. Савицкий Г.А. Субварнальная система регуляции локального гормонального гомостаза матки и маточной трубы//Сб. научн. тр. I-го Северо–Кавказ. съезда акуш.–гинек.: Ростов-на-Дону. –1994. –С. 178–179.
80. Савицкий Г.А. Мнома матки. СПб. «Путь», 1994. –С. 214.
81. Савицкий Г.А. О формировании новой терапевтической доктрины при миоме матки // Пути развития современной гинекологии. М., 1994, –С. 144.
82. Савицкий Г.А. «Строгие положения терапии фибромы матки» Д.О. Отта и современные аспекты функциональной хирургии при миоме матки//Вестник Российской ассоциации акуш.–гинек. –№ 3. –С. 32–35.
83. Савицкий Г.А. О хирургическом лечении миомы матки у женщин младшей возрастной группы //Актуальные вопр. физиол. и патол. репродуктивной функции женщин. СПб. –1997. –С. 160–161.
84. Савицкий Г.А. Минилапаротомия и лапароскопия в современной хирургии миомы матки//Актуальные вопр. физиол. и патол. репродуктивной функции женщин. СПб. –1997. –С. 161–162.
85. Серов В.В., Журавлева Т.Б., Василевская Л.Н., Мельников Ю.Г. Морфогенез миом матки//Акуш. и гинек. –1973. –№ 1. С. 3–8.
86. Скопичев В.Г., Савицкий Г.А., Шелест В.Н. Ультраструктура и взаимоотношения между клетками в миометрии и миомах матки человека//Арх. анат. –1987. –№ 6. –С. 49–55.
87. Скопичев В.Г., Арутюнян Н.Г., Проймаина Ф.И. и др. Гормозависимые особенности клеточной поверхности миоцитов и миометрия человека при культивировании в диффузионных камерах // Цитология. –1988. –№ 1. С. 87–92.
88. Скопичев В.Г., Скопичева В.Н., Савицкий Г.А., Шелест В.Н. и др. Гипертрофия клеток миометрия женщины при миоме//Цитология. –1989. – № 6. С. 657–664.
89. Скопичев В.Г., Савицкий Г.А. Изменение сосудистого русла матки человека при миомах // Арх. пат. –1992. –№ 4. –С. 27–30.

90. Шелковников С.А., Савицкий Г.А., Абрамченко В.В. Роль холинэргической системы в сокращении изолированного миометрия // Всесоюзная конф. по биохимии мышц. Телави – 1985. –С. 117–118.
91. Шелковников С.А., Савицкий Г.А., Абрамченко В.В. Спонтанная сократительная активность полоски миометрия матки в зависимости от степени растяжения // Физиология человека. – 1986. Т. 12. – № 6 –С. 1016–1020.
92. Шелест В.Н. К патогенезу быстрого роста миомы матки. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Л.: 1988. –С. 22.
93. Шелест В.Н. Гипертрофия гладкомышечных клеток как элемент «быстрого роста» узла миомы // Акуш. и гинек. 1987. – № 7. –С. 16–19.
94. Шелест В.Н. К патогенезу «быстрого роста узла миомы» // Матер. науч. конф. «Состояние и пути совершенствования специализированной акушерско–гинекологической помощи. Л. 1987. –С. 102.
95. Шмаков Г.С. Миоэктомия при кесаревом сечении // «Проблемы хирургии в акушерстве и гинекологии». Тез. докл. I–й съезд Российской ассоциации акушеров–гинекологов. М. 1995. –С. 119–121.
96. Шмаков Г.С. Миоэктомия во время беременности. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 1997. С. 39.
97. Этингоф Р.Н., Гарновская М.Н., Усова А.А., Думлер И.Л. Влияние эстрадиола на 3, 5, – АМФ–фосфодиэстеразу ткани матки крыс // Украинский биохимический журнал. – 1983. –Т. 55. – № 1. –С. 55–57.
98. Яковлева И.А., Кутутэ В.Г. Вопросы морфологии и классификации миом матки // Фибромиома матки. Кишинев. Штеница: 1976. –С. 36–41.
99. Chapitist J., Riddiek D. – Betzl at all Physiochemical characterization and functional activity of fibroid prolactin produced in cell culture // Amer. I. Obstet. Gynecol. – 1988. –V. 158. –N 4. –PP. 846–853.
100. Daly D., Walters G. Prior J et all. Prolactin production from proliferative phase leomyoma // Amer. I. Obstet. Gynecol. – 1984. –V. 146. –N 8. –PP. 1059–1063.
101. Fujii S., Nakashima N., Okamura H., Takenaka A. et. all. Progresteron–induced smooth–musclelike cell in the subperitoneal nodules produced by estrogen // Amer. I. Obstet. Gynecol. – 1981. –V. 139. –N 3. –PP. 164–172.
102. Easterday C., Grimes D., Riggs J. Hysterectomy in the United Stats. Obstet. Gynecol., – 1983. –V. 62. –N 2. –PP. 203–211.
103. Grosse H., Hohllein R., Sattert D., Feiste V. Uber des Kreibririsko des Frau Uterus myom // Zbl. Gynak. – 1978. –Bd. 100. –N 10. –S. 642–649.

104. Хем А., Кормак Д. Гистология. М. Мир: 1983. Т. 2. С. 36–105; Т. 3. С. 241–291; Т. 5. С. 141–151.
105. Hunter R. Cook B., Peyser K. Regulation of oviduct function in piggs by local transfer of ovarian steroid and prostaglandins: a mechanism to influence sperm transport // *Europ. J Obstet. Gynecol.* –1983. –V. 14. –N 4. –PP. 225–232.
106. Kawaguchi K., Fujii S., Konishi H. et all. Ultrastructural study of cultured smooth muscle cell from uterine leiomyoma and myometrium under the influence of sex steroids//*Gyn. Oncol.* –1985. –V. 21. –N 1. –PP. 32–41.
107. Kereszts P., Ayers J., Menon K. Et all. Comparision of peripheral uterine and cord estrogen and progesterone lewels in laboring and nonlaboring women at term // *J of Reprod. Med.* –1988. –V. 33 –N 8. –PP. 691–694.
108. Kotwica J., Krzymowski T., Stefanczyk S., Novicka R. Et all. Steroid concentrativy mechanism in the sow's ovarian vascular pedicle // *Adv. Rhysiol. Sci.* –1980. –V. 20. –N 1. –PP. 149–152.
109. Kotwica J., Krzymowski T., Stefanczyk S. Transfer in sow's ovarian vascular pedicle//*XXI World Veter. Congr. Moscow, Abstr.* 1979. – № 1. –p. 70.
110. Kotwica J., Krzymowski T., Stefanczyk S., Debek J. et all. Venons–arterial counter current exchange of testosterone, estradiole and progesterone in sow's ovarian vascular pedicle//*Adv. Rhysiol. Sci.* –1980. –V. 20. –N 1. –PP. 152–157.
111. Krzymowski T., Kotwica J., Stefanczyk S., Czarnocki J., et all. A subovarian exchange mechanism for the counter current transfer of ovarian Steroide hormones in the pig // *J. Reprod. Fert.* –1982. –V. 65. –N 5. –PP. 457–463.
112. Krzymowski T., Kotwica J., Stefanczyk S., Debek J. et all. Steroid transfer from the ovarium vein to the ovarium artery in the sow // *J. Reprod. Fert.* –1982. –V. 65. –N 5. –PP. 451–456.
113. Lumsden M. West C. Bramley T., et all. The binding et epidermal growth fractor to the human uterus and leiomyomata in women rendered hypoestrogenic by continuons administration of LHRh–agonist // *Brit. J Obst. Gynecol.* –1988. –V. 95. –N 12. –PP. 1293–1304.
114. Philippe E., Borrel D. Leiomyomes psendosarcomatenx de l,nternns // *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.* –1975. –V. 4. –PP. 657–670.
115. Rein M., Friedman A., Pandian M., Hefener Z. The secreretion of insulin–like growth factors I and II by explant cultures of fibroids and myomentrium from women treated with gonadotropin relasing hormone agonist // *Obstetrics L. Gynecology.* –1990. –V. 76. –N 3. – Part I., –PP. 388–394.

116. Ross R., Pike M., Vessey M. et al. Risk factor for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives // *Brit. med. J.* – 1986. – V. 293. – N 6543. – PP. 359–362.
117. Urabe M., Yamamoto T., Naito K., et al. Study of the local estrogen biosynthesis in human uterine leiomyoma // *Acta obstetrica et gynecologica Japonica.* – 1990. – V. 42. – N 9. – PP. 1229–1237.
118. Uriel I. A radioautographic method for the localization of steroid ligands and receptors by cell officinity labelling // *Exptl. Cell. Res.* – 1973. – V. 80. – N 2. – PP. 449–453.
119. Walters G., Daly D., Chapitis J., et al. Human myometrium: a new potential source of prolactin // *Amer. J. Obst. Gynecol.* – 1983. – V. 147. – N 6. – PP. 639–644.
120. Walsh S., Yutzenka C., Davis M. Local steroid concentrating mechanism in the reproductive vasculature of the ewe // *Biol. Reprod.* – 1979. – V. 20. – N 8. – PP. 1167–1171.

СОДЕРЖАНИЕ

Глава I. НЕКОТОРЫЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МОРФОЛОГИИ МИОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА	5
Мышечная ткань миометрия	5
Соединительная ткань миометрия человека	12
Нервная и кровеносная системы миометрии человека	13
Глава II. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ МИОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗВИТИИ МИОМЫ МАТКИ	18
Глава III. МОРФОЛОГИЯ И МОРФОГЕНЕЗ МИОМЫ МАТКИ	35
Глава IV. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГОРМОНОЗАВИСИМОСТИ ТКАНЕЙ МАТКИ И МИОМАТОЗНОГО УЗЛА	53
О патофизиологическом и патоморфологическом содержании термина «гормонзависимость»	53
Гормонзависимость морфофункциональных изменений миометрия при беременности	57
Гормонзависимость изменений массы миометрия и миомы	66
Гормонзависимые особенности клеточной поверхности и взаимоотношений миоцитов миометрия и миомы человека ..	78
Гормонзависимость изменений нервной системы миометрия при миоме матки	85
Гормональная зависимость изменений сосудистой системы миометрия и миомы	88
Глава V. РОЛЬ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛОКАЛЬНОГО ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА МАТКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ И РОСТА МИОМЫ МАТКИ	90
Локальный гормональный гомеостаз матки	90

Факторы, влияющие на особенности локальной гормональной матки	106
Наши представления об общем патогенезе миомы матки человека и путях ее патогенетической профилактики и терапии	119
Глава VI. ЧАСТНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ МИОМЫ МАТКИ	125
Значение в патогенезе маточных кровотечений морфо- функциональных особенностей матки при миоме	125
Частный патогенез «быстрого роста» миомы матки	130
Проблемы патогенеза болевого синдрома при миоме матки	137
Миома матки и бесплодие	139
Глава VII. МИОМА МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ	141
Патологическая трансформация матки при миоме как патогенетическая предпосылка осложненного течения беременности и родов	142
О патогенетической специфике адаптивных реакций, развивающихся в миоматозной матке при наступлении беременности	145
Репродуктивная функция и особенности течения беременности и родов при миоме матки	152
Спонтанное и индуцированное прерывание беременности в I и II триместрах у больных миомой матки	159
Глава VIII. ПРОБЛЕМЫ СТРАТЕГИИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ	161
Глава IX. ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ	174
Проблемы специфической профилактики миомы матки	174
Вопросы лекарственной терапии миомы матки	177

Глава X. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИОМЫ МАТКИ	
В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ	189
О принципиальных подходах к определению показаний для оперативного лечения миомы матки	190
Радикальные операции на матке	194
Функциональные операции на матке, выполняемые при хирургическом лечении миомы	200
Лапароскопическая хирургия миомы матки	207
Минилапаротомия с лапароскопическим пособием в современной хирургии миомы матки	214
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	221
Список использованной литературы	224

Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий
МИОМА МАТКИ
(проблемы патогенеза
и патогенетической терапии)

Оригинал-макет Н.Г. Философов

Издательство ООО «ЭЛБИ-СПб»

ИД № 01520 от 14.04.00

СПб, Лабораторный пр. 23.

Издание второе

Тираж 2000 экз. Заказ № 320.

Отпечатано в типографии ООО «ИПК «Бионт».
199026, С.-Петербург, Средний пр. ВО., д. 86

УВАЖАЕМЫЕ ГОСПОДА!

ЗАО «ЭЛБИ»

предлагает:

А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов

ОСНОВЫ ПАТОХИМИИ

В учебном пособии подробно рассматриваются химические процессы, происходящие при патологических состояниях, как на уровне целостного организма, так и на уровне отдельного органа, отдельной клетки и даже клеточных органелл. Особенность книги заключается в том, что она освещает вопросы, достаточно мало изучаемые в курсах как нормальной биохимии, так и патофизиологии.

Нарушения химизма естественных процессов функционирования клеток при патологических состояниях может приводить к тяжелым, и даже терминальным, состояниям всего организма. Врач не всегда может разобраться в тонкостях протекания патохимических процессов, что зачастую приводит к назначению неадекватной терапии. Помочь будущему врачу разобраться в таких ситуациях — цель этой книги.

Для студентов медицинских ВУЗов, врачей всех специальностей.

**Ориентировочный срок выхода книги —
I квартал 2000 года.**

019	Балахонов А.В. Преодоление бесплодия	40
020	Шабалов Н.П. Педиатрия	80
022	Н. А. Майстренко, В. В. Стукалов Холедохолитиаз	110
023	Под ред. Ю.Л. Шевченко Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника	90
024	Под ред. Гуманенко Е.К. Указания по военно-полевой хирургии	95

При заказе книг на сумму свыше 300 рублей — скидка 10%

Заказать книги и получить полный прайс-лист на компьютерную и медицинскую литературу можно, послав письмо по электронной почте в произвольной форме, обязательно указав: ФИО, Почтовый адрес, Электронный адрес, письма посылать по адресу: an@elbi.spb.su

Для участия в розыгрыше книг заполните и пошлите анкету по адресу:

Россия, СПб, 191011, а/я 44 «ЭЛБИ»

1. _____
Ф.И.О.
2. _____
адрес
3. _____
образование
4. _____
профессия
5. _____
возраст

Ваши пожелания и замечания к нашей продукции _____

Какая книга издательства ЭЛБИ Вам наиболее интересна _____

По какой тематике Вы хотели бы приобрести книги _____

Какие книги других издательств Вы хотели бы иметь в своей библиотеке _____



7. 302

КНИГА ПОЧТОЙ

Россия, СПб, 191011, а/я 44 «ЭЛБИ»

Куда _____

Кому _____

Организация _____

Тел: (_____) _____ Факс: (_____) _____

E-mail: _____

Цены на книги указаны наложенным платежом,
без учета стоимости почтовых отправлений

Код	Наименование книги	Цена, руб	Коли- чество
001	Хачкурузов С.Г. УЗИ в гинекологии – симптоматика, диагностические трудности и ошибки	145	
003	Савицкий Г.А. и др. Биомеханика раскрытия шейки матки в родах	27,5	
004	Савицкий Г.А. и др. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике	27,5	
005	Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки	33	
006	Тимофеев Н.В. Патология лечения	198	
007	Козлов К.Л. Интервенционная пластика венечных артерий	66	
008	Гофман В.Р. и др. Оториноларингология	122	
010	Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология	132	
011	Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии	132	
012	Зеленин К.Н. Пособие по химии для поступающих	50	
013	Самцов А.В. Дерматовенерология	2001 г.	
016	Савицкий А.Г. Недержание мочи в связи с напряжением у женщин	33	



Готовится к выпуску в серии «НОВОЕ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ»

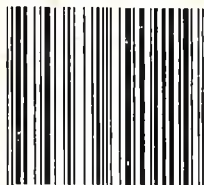
Недержание мочи в связи с напряжением у женщин

А.Г. Савицкий

В книге представлен более, чем 30-летний опыт изучения проблем недержания мочи у женщин. На основе международной классификации ICS (Международного общества по изучению проблем недержания мочи) дается описание патофизиологии инконтиненции у женщин, представляются данные собственных клинико-уродинамических исследований. Обоснованно представлены о недержании мочи при стрессе, как о симптоме, за которым могут стоять различные виды анатомической и функциональной патологии механизма удержания мочи. Даются развернутые клинико-уродинамические характеристики различных вариантов недержания мочи, в том числе нестабильности детрузора, нестабильности уретры, генуинной инконтиненции и т.д. Предлагается алгоритм обследования и лечения подобных больных.

Для акушеров-гинекологов, урологов, хирургов, патофизиологов, невропатологов.

ISBN 5-93979-010-0



3 786939 790109



ЭЛБИ-СПБ