

## МОРФОЛОГИЯ ПРОСТОЙ И ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕЙ МИОМЫ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

**З.Д. Каримов, Б.А. Магруппов, М.Т. Хусанходжаева, В.У. Убайдуллаева**

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи МЗРУз, Ташкент, Узбекистан

## THE MORPHOLOGY OF THE SIMPLE AND PROLIFERATIVE UTERINE FIBROIDS IN PREGNANCY

**Z.D. Karimov, B.A. Magrupov, M.T. Husanhodzhaeva, V.U. Ubaydullaeva**

The Republican Science Centre of Emergency Medical Care of the Healthcare Ministry of the RUz, Tashkent, Republic of Uzbekistan

<b>ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	Выявление характера роста миоматозных узлов во время беременности, причины рецидива миомы матки после консервативной миомэктомии на фоне беременности.
<b>МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ</b>	Проведены клинические, гистологические и морфометрические исследования удаленных миоматозных узлов во время беременности у 41 женщины.
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ</b>	В работе изложены результаты морфологических и морфометрических исследований удаленных по экстренным показаниям миоматозных узлов во время беременности, а также клинические результаты проведенных операций. Установлено, что у 78,0% женщин рост миоматозных узлов во время беременности обусловлен гипертрофией миоцитов и вторичными изменениями, а у 22,0% больных выявлен истинный рост пролиферирующей миомы. Оба варианта роста узлов сопровождались клиническими и морфологическими признаками острого нарушения питания опухоли. Во всех без исключения случаях пролиферирующей миомы (22,0%) выявлен рецидив миомы в отдаленные сроки (2–4 года).
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	У более 1/5 беременных с ММ рост опухоли обусловлен истинным пролиферирующим ростом. Именно у этого контингента в отдаленные сроки (2–4 года) возникает рецидив миомы матки. Актуальность задачи скорейшей профилактики рецидива пролиферирующей миомы матки после консервативной миомэктомии на фоне беременности обусловлена лактацией.
<b>Ключевые слова:</b>	миома матки, беременность.
<b>PURPOSE</b>	The identifying of the nature of growth of myoma nodes during the pregnancy, of the cause of the uterine fibroids relapse after conservative myomectomy during the pregnancy.
<b>MATERIAL AND METHODS</b>	The clinical, histologic and morphometric studies of remote myoma nodes during pregnancy were conducted in 41 women and among of 9 patients in this group with recurrent uterine fibroids after conservative myomectomy.
<b>RESULTS</b>	The paper presents the results of morphological and morphometric studies on remote for emergency indications myoma nodes during the pregnancy and the clinical results of the operations. There were found that 78% of women with the growing myoma nodes during pregnancy due to myocyte hypertrophy and secondary changes, and in 22% of patients diagnosed true growth of proliferating fibroids. The both variants of growth nodes were accompanied by clinically and morphological features of the malnutrition of the tumor. The recurrence of the proliferating uterine fibroids was detected in all the cases in the late periods.
<b>CONCLUSION</b>	More than one fifth of pregnant women with uterine tumor growth is due to a true increase in the proliferating. It is in this cohort in the late periods (2–4 years) relapse of uterine fibroids. The urgency of the problem early relapse prevention of the proliferating uterine fibroids after conservative myomectomy during the pregnancy resulting from the lactation.
<b>Keywords:</b>	uterine myoma, pregnancy.

КМ — консервативная миомэктомия  
 ММ — миома матки  
 РНЦЭМП — Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

**АКТУАЛЬНОСТЬ**

Важность проблемы лечения больных с миомой матки (ММ) возрастает из-за существенного омоложения этой патологии. Уже перестали быть редкостью обращения молодых женщин в возрасте 18–25 лет с этим заболеванием, при котором актуально хирургическое вмешательство. Эта тенденция отмечается не только в регионах с низкой рождаемостью, но и там, где этой проблемы не существует [1, 2]. Раскрытые в последнее время новые аспекты патогенеза ММ диктуют необходимость уточнения особенностей роста миоматозных узлов во время беременности. По сравнению с небеременным контингентом женщин этот вопрос менее изучен, а его важность прямо связана с тактическими вариантами ведения беременности и последующей реабилитацией. В значительной степени это обусловлено малым числом работ в этой области, большинством которых посвящено описанию отдельных случаев проведения консервативной миомэктомии (КМ) у беременных [3]. По результатам исследований последних лет выявлена тесная связь между процессами неангиогенеза, апоптоза, пролиферации и активностью факторов роста при миоматозном росте, уточнена роль половых стероидов в механизмах истинного и ложного роста опухоли [4, 5]. Однако материалов по изучению морфологии миоматозных узлов, удаленных во время КМ у беременных (с последующим пролонгированием беременности), недостаточно. Как часто наблюдается истинный рост ММ у беременных, какова при этом митотическая активность опухоли, обуславливает ли этот фактор рецидив ММ и в какие сроки? Требуется освещение сравнение митотической активности исходной и рецидивировавшей ММ у одной и той же женщины для получения большей ясности по вопросу причины рецидива. Именно эти задачи поставлены авторами в настоящем исследовании.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

За период с 2001 по 2011 г. в отделении гинекологии РНЦЭМП проведена 41 КМ во время беременности. Сроки беременности, при которых была выполнена операция, колебались от 9 до 35 нед: 9–12 нед у 7 пациенток (17,1%), 13–27 — у 29 (70,7%), 28–35 нед — у 5 (12,2%). Возраст беременных колебался от 24 до 42 лет (в среднем — 29,0±2,5 года). Первородящих, включая повторнородящих, было 27 (65,9%), повторнородящих — 14 (34,1%), многорожавших не было. Ведущими показаниями к вмешательству были нарушение питания миоматозного узла в сочетании с его быстрым ростом, и большие размеры узлов. Нарушение питания миоматозного узла без существенного увеличения размеров узлов в течение настоящей беременности послужило причиной вмешательства у 6 пациенток (14,6%). Инкурабельная прогрессирующая угроза прерывания желанной беременности также отмечена у всех больных.

Число удаленных миоматозных узлов на 1 беременность колебалось от 1 до 5: моноузел — у 32 (78%), 2 узла — у 6 (14,6%), 4 — у 2 (4,9%) и 5 — у 1 (2,4%) больной. Среди женщин с 2 узлами и более, как правило, доминировал один крупный узел. У всех оперированных доминантный узел располагался межмышечно или интрамурально-субсерозно. Моноузлов субсерозной локализации в чистом виде не было. У 1 беременной крупный узел располагался интралигаментарно, еще у 1 отмечена перешеечная локализация моноузла

по передней стенке. Величина узлов колебалась от 5 до 20 см в диаметре. Ни в одном случае мы не наблюдали гнойно-воспалительных изменений на почве острого нарушения питания миоматозных узлов, хотя в 1 случае острой ишемии на брюшине, покрывавшей крупный интрамурально-субсерозный миоматозный узел (18 см в диаметре) в дне беременной матки, отмечено выпадение фибриновых пленок и рыхлых спаек с большим сальником. Во всех без исключения случаях удаляли все миоматозные узлы, используя интракапсулярную технику энуклеации. Нишу, образовавшуюся после удаления узлов, восстанавливали, используя различные модификации, в зависимости от величины и глубины ее. Резекцию поверхностных краев ниши никогда не применяли. Использовали узловые и непрерывный шов с длительно рассасывающимися нитями на атравматической игле.

Незапланированного интраоперационного прерывания беременности, а также вынужденной гистерэктомии как во время, так и после КМ не последовало. У 3 женщин (7,3%) из 41 беременность самопроизвольно прервалась в период 14–38 дней после операции при сроках беременности 13, 16 и 26 нед. Все эпизоды прерывания протекали в нашем отделении. Ни у одной пациентки это не вызвало несостоятельности шва (рубца) на матке и не послужило причиной серьезных осложнений и дополнительного оперативного вмешательства кроме инструментальной ревизии полости матки.

Наблюдение женщин после разрешения беременности в отдаленные сроки выявило рецидив ММ у 9 (22,0%) из 41 в течение 2–4 лет после КМ, проводившейся на фоне беременности. При этом у всех 9 больных рецидивировавший миоматозный рост имел многоузловой стремительный характер, достигая общей величины пораженного органа от 14 до 20 нед беременности. Это послужило показанием для плановой гистерэктомии в нашей клинике.

Для морфологического исследования удаленных миоматозных узлов во время беременности, а также рецидивировавших миом после гистерэктомии материал брали из центральных и периферических зон, а при наличии макроскопически видимых очаговых изменений — дополнительно из этих очагов. Из полученного материала готовили гистологические срезы, используя рутинные методы, окрашивали их гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Гистологические препараты просматривали и фотографировали в световом микроскопе «Axioscope-40» и изучали при помощи программы «ВидеоТесТ-Морфология 5.0». Морфологическое заключение по удаленным миоматозным узлам было дано согласно классификации ВОЗ (1994), при этом были диагностированы простая лейомиома — в 32 наблюдениях (78%) и пролиферирующая лейомиома — в 9 (22%). В качестве контроля для гистологического и морфометрического исследований были изучены препараты матки, взятые во время вскрытий умерших от соматической патологии без признаков гинекологических и эндокринных заболеваний (10 случаев).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

При простом типе ММ опухоль имела вид плотной белесоватой волокнистой ткани с четкими границами, была представлена, как правило, единичными узлами

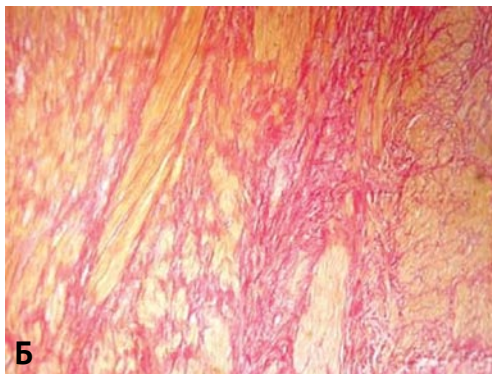
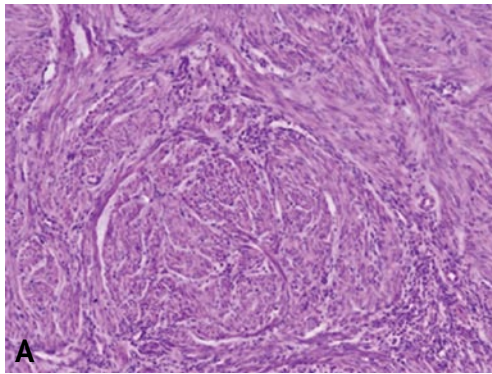


Рис. 1. Простая миома. А — переплетение гладкомышечных волокон (окраска гематоксилином и эозином, ув. об.  $\times 10$ , окуляр 10); Б — замещение соединительной тканью гладкомышечных волокон (окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, ув. об.  $\times 40$ , окуляр 10)

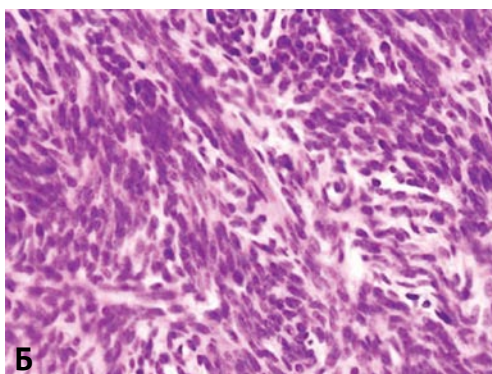
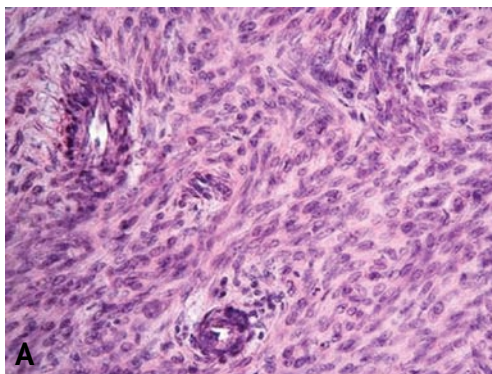


Рис. 2. Простая миома. А — пролиферирующие миоциты вокруг синусоидных сосудов; Б — выраженная пролиферация миоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, ув. об.  $\times 40$ , окуляр 10

небольших размеров, располагавшимися преимущественно интрамурально-субсерозно и межмышечно в дне и теле матки. При пролиферирующем типе ММ множественные узлы опухоли также имели четкую границу с прилежащим миометрием, но консистенция их была более мягкой, чем у простой миомы. На разрезе узлы имели вид однородной ткани, нередко с множественными кровоизлияниями.

Микроскопически простые миомы характеризовались хорошо очерченными пучками из гипертрофированных гладкомышечных клеток (рис. 1 А), от прилежащих участков миометрия они отделялись как бы капсулой (псевдокапсула миомы), которая была представлена сдавленными и уплощенными гладкомышечными элементами, фибробластами, тесно переплетенными с большим количеством коллагеновых волокон. Гипертрофия миоцитов миометрия при миоме чаще всего носила выраженный региональный характер. В «молодых» опухолевых узлах небольшого диаметра миоциты имели ядра довольно крупных размеров эллипсоидной формы, а в «старых» опухолевых узлах большого размера — небольшие ядра, приближающиеся по своей форме к палочковидным; фигуры митоза и клеточная атипия отсутствовали. Паренхиматозный компонент (гладкомышечные клетки) опухоли сочетался с различным по степени выраженности стромальным (соединительнотканым) компонентом — экстрацеллюлярным матриксом. В небольших опухолях фиброзная соединительная ткань почти отсутствовала или ее было мало, в крупных узлах она замещала гладкомышечные волокна на значительном протяжении, давала окраску в кирпично-красный цвет по Ван-Гизону (рис. 1 Б). В сформированных опухолях с течением времени количество соединительной ткани увеличивалось. Фиброзные волокна оплетали каждую гладкомышечную клетку, в конечном итоге клетки подвергались атрофии, оказавшись замурованными в основном веществе.

У 22% женщин исследуемой группы на фоне прогрессирующей беременности в миоме были определены участки пролиферации миоцитов (рис. 2 А) с формированием новых миоматозных узлов. Вокруг сосудов мелкого калибра отмечено скопление незрелых миоцитов с крупными гиперхромными ядрами, митотическая активность наблюдалась преимущественно вокруг сосудов синусоидного типа в зонах «активного роста» (рис. 2 Б). Зоны роста определяли чаще по периферии основного узла. Гистологически участки пролиферации миоцитов были представлены крупными гладкомышечными клетками с «сочными» — крупными и гиперхромными ядрами, которые на поперечных срезах имели округлую форму. Размеры ядер миоцитов были достаточно однородными. Клеточные элементы располагались упорядоченно в виде тяжей и пучков. Опухолевые клетки сохраняли мономорфность, митозы были либо единичными, либо умеренно выраженными — от 5–10 в 10 полях зрения. Повышенное количество митозов наблюдалось преимущественно в зонах роста — вокруг сосудов. Строма в зонах пролиферации была представлена незначительно выраженной рыхлой соединительной тканью, часто с явлениями отека. Коллагеновые волокна распределялись неравномерно в виде тонких пучков. В строме определялись сосуды капиллярного типа.

Все случаи клинической манифестации нарушения питания миомы были верифицированы гистологи-

ческим исследованием. Морфологические изменения в самом миоматозном узле имели прогрессирующий характер и зависели от сроков развития клиники ишемии узлов, размеров узла и его расположения. Первым признаком нарушения кровоснабжения опухоли и доказательством компенсаторных процессов, развивающихся в ткани в ответ на гипоксию, служило новообразование сосудов капиллярного типа, количество которых в поле зрения достигало 50–60. Дистрофические изменения возрастали параллельно сроку острой ишемии и проявлялись все более нарастающим отеком ткани. Сосуды микроциркуляторного русла в зоне патологии были неравномерно расширены, полнокровны, в просвете отдельных капилляров отмечены лейкоциты (рис. 3 А). Ишемические изменения сменялись развитием некроза узла: ядра миоцитов не дифференцировались, границы клеток не были определены. В опухолевых клетках, еще сохраняющих свою структуру, выявлены признаки дистрофического полиморфизма — одни ядра пикнотизировались и разрушались, другие увеличивались в размерах, приобретали неправильную форму, количество хроматина было непостоянным — резко возрастало или, наоборот, уменьшалось. Все эти изменения указывали на явную нежизнеспособность дистрофических клеток. Очаги некроза были различными по размеру и площади, отмечена тенденция к их слиянию (рис. 3 Б), при этом граница между миоматозным узлом и окружающей мышечной тканью сохранялась. Межмышечный отек продолжал нарастать и охватывал уже не только периваскулярные зоны, но и распространялся на большую площадь, увеличивая разрыв между мышечными волокнами. В исследуемых срезах в среднем в 2–3 капиллярах определяли образование пристеночных тромботических масс, представленных фибрином ярко-розовой окраски и лейкоцитами. В межмышечном пространстве на ограниченных участках появлялись лейкоциты. При прогрессировании срока нарушения кровообращения в миоматозных узлах наблюдался выраженный межмышечный отек с резким расширением тканевых промежутков. Очаги некроза были сформированы. Воспалительную инфильтрацию представляли лейкоциты, которые располагались не только в межмышечном пространстве, но и на месте некротизированных миоцитов. Массивная лейкоцитарная инфильтрация полностью занимала всю зону некроза, в этой же зоне располагались обширные очаги кровоизлияний (рис. 3 В). Отек становился массивным, нарастая, он образовывал обширные полости, расслаивая межмышечные промежутки, возникали явления миксоматоза (рис. 3 Г). В пограничной с некрозом зоне мышечная ткань была сохранена, клетки и их ядра четко дифференцировались. По периферии опухолевого узла располагались конгломераты довольно крупных толстостенных кровеносных сосудов.

У 9 больных (22%) из общей группы проведена гистерэктомия вследствие рецидива миомы, развившейся в течение 2–4 лет после КМ во время беременности. Возраст больных был от 25 до 30 лет — 2 пациентки, от 30 до 35 лет — 6, свыше 40 лет — 1. При микроскопическом исследовании у всех 9 женщин рецидивировавшая ММ носила картину пролиферирующей. При рецидиве пролиферирующего варианта миомы гистологическая картина оставалась прежней. В исследуемой ткани преобладали гладкомышечные клетки, сохранялась «клеточность». Ядра клеток были крупные, гипер-

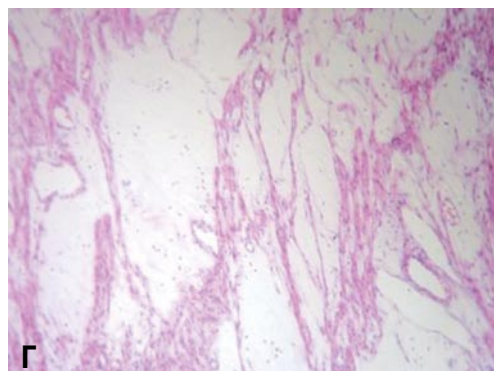
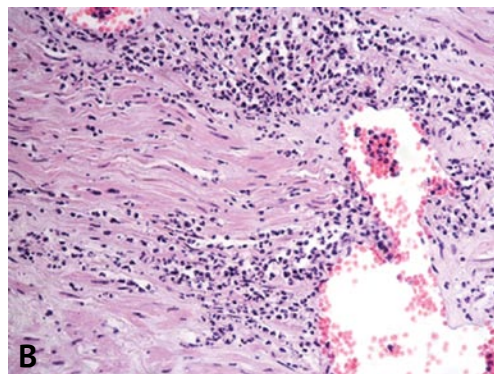
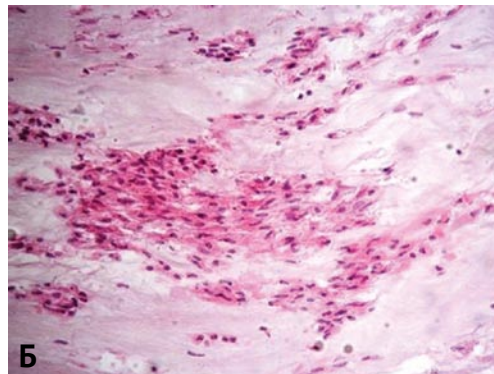
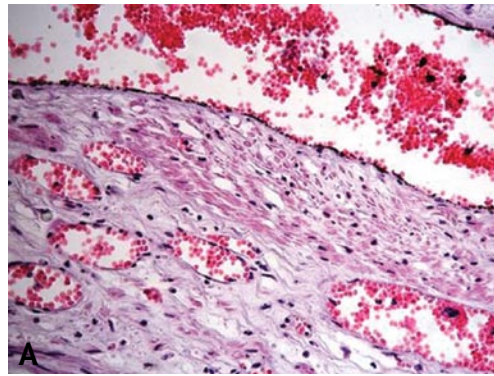


Рис. 3. Простая миома. Дистрофические изменения в миоматозном узле. А — ишемия гипертрофированных миоцитов; Б — очаги некроза, перемежающиеся с очагами ишемизированных миоцитов; В — миомаляция волокон с обширными очагами инфильтрации лейкоцитами; Г — отек. Окраска гематоксилином и эозином, ув. об. х40, окуляр 10

Таблица

**Данные морфометрических исследований при простой и пролиферирующей миомах**

Исследованные показатели	Контрольная группа	Простая миома	Пролиферирующая миома	Пролиферирующая миома (рецидив)
	n=10	n=32	n=9	n=9
Количество миоцитов на ед. площади, 0,05 мм <sup>2</sup>	198,4±6,3	311,7±4,9*	824,2±15,9*	1209,4±2,0*
Площадь всех миоцитов в исследуемой зоне, %	55,99±1,5	25,3±0,2*	70,7±3,1*	90,4±0,2*
Площадь межмышечного пространства в исследуемой зоне, %	44,01±1,5	74,67±0,2*	29,17±3,0*	9,6±0,2*

Примечание: \* P<0,05 – достоверно относительно показателей в контрольной группе

хромные. В ткани отмечали повышенное образование новых сосудов. Вокруг сосудов определяли множество зон роста опухолевых миоцитов, сохранялись признаки пролиферативной активности.

Обработка гистологических препаратов с выделением отдельных методик в программе «ВидеоТест–Морфология 5.0» позволила получить данные, из которых следовало, что имело место явное увеличение количества миоцитов от нормы (матка без патологии) к простой форме миомы и в большей степени от нормы к пролиферирующей форме ММ (таблица).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, у большинства наблюдаемых женщин (78%) на фоне беременности имела место простая ММ. Рост опухоли во время беременности был обусловлен прежде всего гипертрофией миоцитов и вторичными изменениями: нарушением микроциркуляции и развитием некробиотических процессов. У беременных с картиной пролиферирующей ММ (22%) клинически отмечены быстрый рост, большие размеры и большое количество миоматозных узлов, преимущественно межмышечное расположение, которое во время беременности чаще принимало центрипетальное направление роста. В основе роста таких миоматозных узлов лежали не только процессы гипертрофии миоцитов, но и их гиперплазия, активный ангиогенез и в меньшей степени стромообразование. У беременных, у которых была выявлена пролиферирующая миома на фоне беременности, как правило, в ближайшие 2–4 года возникает рецидив ММ. В этих случаях темпы роста опухоли превышают первоначальные (до КМ). Причиной этого явилась более выраженная пролиферативная активность (по сравнению с исходной), что подтверждено морфометрическими исследованиями, а клинически процесс характеризовался множественными узлами, преимущественно субмукозным и интрамурально-субмукозным расположением узлов. Вероятно, данный контингент нуждается в скорейшей целенаправленной профилактике после разрешения беременности. Однако использование эффективных препаратов с этой целью (агонисты рилизинг-гормонов) на фоне лактации вряд ли возможно, что ставит новые задачи для исследований.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Uterine leiomyomata pathogenesis and management / ed. I. Brosens. – New York – London: Taylor & Francis, 2006. – P. 326–330.
2. Parazzini F., Chiapparino F. The epidemiology of uterine leiomyomata // Uterine leiomyomata pathogenesis and management / ed. I. Brosens. – New York – London: Taylor & Francis, 2006. – P. 3–9.
3. Кулаков В.И., Шмаков Г.С. Миомэктомия и беременность. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 344 с.
4. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). – М.: МИА, 2003. – С. 67–98.
5. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). – СПб: ЭЛБИ, 2000. – С. 141–159.

Поступила 26.09.2012

Контактная информация:  
**Каримов Заур Джавдатович**,  
 д.м.н., профессор руководитель научного отдела  
 неотложной гинекологии РНЦЭМП  
 e-mail: karimovzaurdj@mail.ru