

Морфофункціональні та імуногістохімічні характеристики різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки

Н. В. Косей¹, Т. Д. Задорожна¹, Н. Ф. Захаренко¹, Н. Ю. Педаченко², І. Ю. Ганжий³

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ, ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, ³Запорізька медична академія післядипломної освіти, Україна

Найпоширенішою доброякісною пухлиною жіночих геніталій залишається на сьогодні лейоміома матки (ЛМ). Дані про гістологічний склад, будову та характеристики експресії рецепторів до гормонів тканини ЛМ мають важливе значення для розуміння механізмів розвитку різних клініко-патогенетичних варіантів пухлини.

Мета роботи – вивчення зв'язку морфологічних та імуногістохімічних особливостей лейоміоми матки (ЛМ) із патогенетичним варіантом розвитку захворювання, що спрямоване на розробку диференційованих методів лікування пухлини.

Матеріали та методи. У дослідження включили 188 жінок репродуктивного віку (30–49 років), яким виконано гістеректомії з приводу симптомної ЛМ. Залежно від наявності супутньої патології молочних залоз (МЗ) і щитоподібної залози (ЩЗ) пацієнок поділили на групи: перша – 67 (35,64 %) жінок з ізольованою ЛМ (ІЛМ), друга – 32 (17,02 %) пацієнтки з поєднанням ЛМ і дисгормональних захворювань МЗ (ДЗМЗ), третя – 48 (25,53 %) жінок із ЛМ, асоційованою з патологією ЩЗ, і четверта група – 41 (21,81 %) пацієнтка з поєднанням ЛМ, ДЗМЗ та патології ЩЗ – поєднана лейоміома матки (ПЛМ). Морфофункціональний стан видаленої тканини та проліферативний потенціал ЛМ визначали за результатами гістологічного, ультраструктурного (електронно-мікроскопічного), імуногістохімічного досліджень (антигенів рецепторів до естрадіолу, прогестерону, пролактину, колагену IV типу, ядер проліферуючих клітин і канцерембріонального антигена) непрямым стрептавідин-пероксидазним методом із використанням Кіт-моноклональних антитіл.

Результати. Поодинокі пухлини виявляли у 28,13 % випадків у пацієнок II, у 39,58 % – III та у 17,07 % – IV груп, що вірогідно менше, ніж у жінок I групи (74,63 %; $p < 0,05$). У морфологічній структурі лейоміом матки, котрі видалені в жінок I групи, у 80,6 % випадків переважала фіброзна тканина, тоді як у 73 % поєднаних пухлин – гладком'язовий компонент. За результатами імуногістохімічних досліджень у пацієнок I групи відзначено найбільшу частку позитивної експресії антигена до колагену IV типу (60,0 %) на тлі низької чутливості до естрогенів (H-score $25,83 \pm 7,12$), високої – до прогестерону (H-score $108,54 \pm 12,66$) і середньої – до пролактину. При поєднаній лейоміомі відзначено найвищий рівень експресії антигенів рецепторів до статевих стероїдних гормонів (естрадіолу та прогестерону), пролактину (78,57 %) й маркерів істинної проліферації та малігнізації: PCNA (64,29 %) та CEA (42,86 %). Так, у 84,0 % пацієнок IV групи встановлено середній ступінь вираженості експресії естрогенових рецепторів та у 76,0 % – високий рівень експресії прогестерону в ядрах і цитоплазмі міоцитів із найвищим середнім показником експресії за H-score антигена рецепторів прогестерону ($209,94 \pm 16,34$), що суттєво перевищує показники в жінок I групи ($108,54 \pm 12,66$; $p < 0,05$). Дані, що отримали, вказують на більшу гормонозалежність, проліферативний потенціал та імовірність малігнізації поєднаної лейоміоми матки.

Висновки. Ізольована лейоміома матки здебільшого представлена великими поодинокими вузловими утвореннями, що мають незначну чутливість до статевих стероїдних гормонів із перевагою чутливості до прогестерону, а також незначний ризик малігнізації. Лейоміома матки за умов поєднання з патологією щитоподібної та молочних залоз характеризується множинним дифузним, дрібновузловим пухлиноутворенням із вираженою експресією до статевих стероїдних гормонів, у тому числі естрадіолу, що супроводжується високими потенціями зростання та суттєвою вірогідністю малігнізації.

Морфофункциональные и иммуногистохимические характеристики разных клинко-патогенетических вариантов лейомиомы матки

Н. В. Косей, Т. Д. Задорожная, Н. Ф. Захаренко, Н. Ю. Педаченко, И. Ю. Ганжий

Наиболее распространенной доброкачественной опухолью женских гениталий остается на сегодня лейомиома матки (ЛМ). Данные о гистологическом составе, строении и свойствах экспрессии рецепторов к гормонам ткани ЛМ имеют важное значение для понимания механизмов развития различных клинко-патогенетических вариантов опухоли.

Цель работы – изучение связи морфологических и иммуногистохимических особенностей лейомиомы матки (ЛМ) с патогенетическим вариантом развития заболевания, направленное на разработку дифференцированных методов лечения опухоли.

Материалы и методы. В исследование включено 188 женщин репродуктивного возраста (от 30 до 49 лет), которым выполнены гистерэктомии по поводу симптомной ЛМ. В зависимости от наличия сопутствующей патологии молочных желез (МЗ) и щитовидной железы (ЩЖ) пациентки были распределены на группы: первая группа – 67 (35,64 %) женщин с изолированной ЛМ (ИЛМ), вторая – 32 (17,02 %) пациентки с сочетанием ЛМ и дисгормональных заболеваний МЗ (ДЗМЗ), третья – 48 (25,53 %) женщин с ЛМ, ассоциированной с патологией щитовидной железы, и четвертая – 41 (21,81 %) пациентка с сочетанием ЛМ, ДЗМЗ и патологии щитовидной железы – сочетанная лейомиома матки (СЛМ). Морфофункциональное состояние удаленной ткани и пролиферативный потенциал ЛМ определяли по результатам гистологического, ультраструктурного (электронно-микроскопического), иммуногистохимического исследований (антигенов рецепторов к эстрадиолу, прогестерону, пролактину, коллагену IV типа, ядер пролиферирующих клеток и канцерэмбрионального антигена) косвенным стрептавидин-пероксидазным методом с использованием Кіт-моноклональных антител.

Ключові слова:
лейоміома матки,
імуногістохімія.

Патологія. – 2017. –
Т. 14, № 3(41). –
С. 319–325

DOI:
10.14739/2310-1237.
2017.3.118744

E-mail:
Nataly.Kosey@
gmail.com,
clinicnv@gmail.com

Ключевые слова:
лейомиома матки,
иммуногистохимия.

Патология. – 2017. –
Т. 14, № 3(41). –
С. 319–325

Результаты. Одиночные опухоли встречались в 28,13 % случаев у пациенток II, в 39,58 % – III и в 17,07 % – IV групп, что достоверно меньше, чем у женщин I группы (74,63 %; $p < 0,05$). В морфологической структуре лейомиом матки, удаленных у женщин I группы, в 80,6 % случаев преобладала фиброзная ткань, в то время как в 73 % объединенных опухолей – гладкомышечный компонент. По результатам иммуногистохимических исследований у пациенток I группы отмечена наибольшая доля положительной экспрессии антигена к коллагену IV типа (60,0 %) на фоне низкой чувствительности к эстрогенам (H-score $25,83 \pm 7,12$), высокой – к прогестерону (H-score $108,54 \pm 12,66$) и средней – к пролактину. При сочетанной лейомиоме отмечен самый высокий уровень экспрессии антигенов рецепторов к половым стероидным гормонам (эстрадиолу и прогестерону), пролактину (78,57 %) и маркеров истинной пролиферации и малигнизации: PCNA (64,29 %) и CEA (42,86 %). Так, у 84,0 % пациенток IV группы установлена средняя степень выраженности экспрессии эстрогеновых рецепторов и в 76,0 % – высокий уровень экспрессии прогестерона в ядрах и цитоплазме миоцитов с высоким средним показателем экспрессии по H-score антигена рецепторов прогестерона ($209,94 \pm 16,34$), что существенно превышает показатели у женщин I группы ($108,54 \pm 12,66$; $p < 0,05$). Полученные данные указывают на большую гормонозависимость, пролиферативный потенциал и вероятность малигнизации сочетанной миомы матки.

Выводы. Изолированная лейомиома матки в основном представлена крупными одиночными узловыми образованиями, которые имеют слабую чувствительность к половым стероидным гормонам с преобладанием чувствительности к прогестерону, а также незначительный риск малигнизации. Лейомиома матки в условиях сочетания с патологией щитовидной и молочных желез характеризуется множественным диффузным, мелкоузловым опухолеобразованием с выраженной экспрессией рецепторов половых стероидных гормонов, в том числе эстрадиола, что сопровождается высокой потенцией роста и существенной вероятностью малигнизации.

Key words:

uterine leiomyoma,
immuno-
histochemistry.

Morphofunctional and immunohistochemical characteristics of different clinical-pathogenetic types of leiomyoma

N. V. Kosey, T. D. Zadorozhnaya, N. F. Zakharenko, N. Yu. Pedachenko, I. Yu. Ganzhiy

Pathologia

2017; 14 (3), 319–325

Introduction. Now the uterine leiomyoma (LM) remains the most common benign tumor of the female genitalia. Data on the histological composition, structure and properties of expression of hormones receptors of LM tissue are important for understanding the mechanisms of development of various clinical and pathogenetic variants of the tumor.

Aim is to study the relationship between morphological and immunohistochemical features of LM with a pathogenetic variant of the disease development aimed at developing differentiated methods of tumor treatment.

Materials and methods. The research included 188 women of reproductive age (30 to 49 years old) who underwent hysterectomy for symptomatic LM. Depending on the presence of concomitant pathology of mammary gland (MG) and thyroid gland (TG), patients were divided into groups: the first group were 67 (35.64 %) women with isolated LM (ILM), the second – 32 (17.02 %) patients with a combination of LM and dys hormonal diseases of the MG (DSMG), the third – 48 (25.53 %) women with LM associated with thyroid pathology, and the fourth – 41 (21.81 %) patients with a combination of LM, DSMG and thyroid pathology – combined leiomyoma of the uterus (CLU). The morphofunctional condition of the removed tissue and the proliferative potential of LM were determined by the results of histological, ultrastructural, immunohistochemical studies (antigen of receptors for estradiol, progesterone, prolactin, type IV collagen, nuclei of proliferating cells and cancer-embryonic antigen) by indirect streptavidin-peroxidase method using Kit-monoclonal antibodies.

Results. Single tumors occurred in 28.13 % of cases in patients of II, in 39.58 % – III and in 17.07 % – IV groups, which was significantly less than in women of group I (74.63 %; $P < 0.05$). In the morphological structure of uterine fibroids, removed from women of the I group, fibrous tissue prevailed in 80.6 % of cases, whereas in 73 % of the combined tumors smooth muscle components were found. According to the results of immunohistochemical studies, the highest positive expression rate of type IV collagen antigen (60.0 %) was observed in patients of group I against the background of low sensitivity to estrogens (H-score 25.83 ± 7.12), high – to progesterone (H-score 108.54 ± 12.66) and medium to prolactin. In combined leiomyoma, the highest level of receptor antigens expression to sex steroid hormones (estradiol and progesterone), prolactin (78.57 %) and markers of true proliferation and malignancy: PCNA (64.29 %) and CEA (42.86 %) was noted. For example, 84.0 % of patients in Group IV have an average expression of estrogen receptors, 76.0 % have a high level of progesterone expression in the nuclei and cytoplasm of myocytes with a high average expression in the H-score of the progesterone receptor antigen (209.94 ± 16.34), which is significantly higher than in women in group I (108.54 ± 12.66 , $P < 0.05$). The findings indicate large hormone dependence, proliferative potential and the likelihood of malignancy of the combined uterine leiomyoma.

Conclusions. Isolated uterine leiomyoma is mostly represented by large single, nodular formations that have a low sensitivity to sex steroid hormones with a superiority of progesterone, and a negligible risk of malignancy. The uterine leiomyoma, in combination with the thyroid and mammary pathology, is characterized by multiple diffuse, small nodular tumor formation with pronounced expression to sex steroid hormones, including estradiol, accompanied by high growth potentials and a significant probability of malignancy.

Найпоширенішою доброякісною пухлиною жіночих геніталій залишається на сьогодні лейомиома матки (ЛМ). Клінічна частота її у віці 30–35 років становить майже 20 %, у віці 46–55 років – до 60 % [1], а за даними морфологічних досліджень маток, що видалені в жінок, які померли від різних причин, сягає 85 % [2,3]. У останні десятиріччя успішно розвиваються органозбе-

режні методи лікування міоми матки, котрі базуються на впливі на ланки механізму її розвитку. Незважаючи на велику кількість досліджень, натеper залишається остаточно не вирішеним питання щодо істинної природи ЛМ як пухлини, так і механізмів її росту: чи відбувається притаманний справжній пухлині процес проліферації клітин із підвищенням їхньої мітотичної активності,

чи збільшення розмірів ЛМ зумовлено гіпертрофією гладком'язових клітин, синтезом сполучнотканинного міжклітинного компонента або вторинними змінами некробіотичного характеру? Тому вивчення патоморфологічних характеристик пухлини в паралелі з клінічними її особливостями є дуже важливим для розуміння патогенезу процесу та можливих механізмів впливу на нього з метою профілактики росту пухлини.

Доволі часто ЛМ розвивається в поєднанні з патологією молочної (МЗ) і щитоподібної залоз (ЩЗ), адже має спільні ланки патогенезу. Під час наших попередніх досліджень виявлено, що лейоміома у 86 % поєднується з патологією молочної залози та у 48 % – щитоподібної залози [4]. Однак іноді міома розвивається в ізольованому варіанті.

Згідно з принципами хірургії, під час видалення тканин будь-яких органів, зокрема геніталій, обов'язковим є мікроскопічне дослідження, яке визнано «золотим» стандартом диференційної діагностики ЛМ і лейоміосарком матки. Важливість визначення гістологічних характеристик ЛМ у жінок репродуктивного віку в цьому дослідженні зумовлена тим, що клінічні методи не дають можливості отримати інформацію щодо морфологічних механізмів прогресування захворювання. Дані про гістологічний склад і побудову та особливо про характеристики експресії рецепторів до гормонів тканини ЛМ мають важливе значення для розуміння механізмів розвитку різних клініко-патогенетичних варіантів пухлини. Це зумовило доцільність ретроспективного визначення зв'язку морфологічних та імуногістохімічних особливостей ЛМ із патогенетичним варіантом розвитку захворювання.

Морфологічні дослідження видалених маток виконані в жінок, яким за показаннями до радикального втручання здійснена гістеректомія.

Мета роботи

Вивчення зв'язку морфологічних та імуногістохімічних особливостей ЛМ із патогенетичним варіантом розвитку захворювання, що спрямоване на розробку диференційованих методів лікування пухлини.

Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження обстежили 188 жінок репродуктивного віку (від 30 до 49 років). Залежно від наявності супутньої дисгормональної патології МЗ і ЩЗ пацієнок поділили на групи: першу становили 67 (35,64 %) жінок з ізольованою ЛМ (ІЛМ), другу – 32 (17,02 %) пацієнтки з поєднанням ЛМ і дисгормональних захворювань молочної залози (ДЗМЗ), третю – 48 (25,53 %) жінок із поєднаною ЛМ, що асоційована з патологією ЩЗ, і четверту – 41 (21,81 %) пацієнтка з поєднанням ЛМ, ДЗМЗ і патології ЩЗ – поєднана лейоміома матки (ПЛМ). Враховуючи те, що натеper відсутні чіткі критерії діагностики дифузної патології МЗ, й остання є операторзалежним методом, формуючи групи досліджень, ми враховували тільки вогнищеву патологію МЗ, яка має чіткі ехографічні та морфологічні критерії. Жінки з виявленою злоякісною патологією МЗ і ЩЗ у дослідження не включались. Серед захворювань МЗ у 49

(67,12 %) жінок виявлено кісти, у 20 (27,4 %) – фіброаденоми та у 4 (5,48 %) – ліпоми. Структура патології ЩЗ була такою: у 52 (52,53 %) пацієнок діагностовано аутоімунний тиреоїдит, у 29 (29,29 %) – вузловий зоб, у 12 (12,12 %) – дифузний зоб, у 3 (3,03 %) – кісти та у 3 (3,03%) – гіпоплазію ЩЗ. Групи репрезентативні за віком (середній вік в основній групі становив $41,2 \pm 3,7$ року, в контрольній – $40,8 \pm 4,2$ року, $p > 0,05$).

Для вивчення морфологічної структури, особливостей експресії рецепторів до статевих стероїдних гормонів і проліферативного потенціалу ЛМ за різними варіантами її розвитку здійснили гістологічне та імуногістохімічне дослідження видалених під час гістеректомії з приводу симптомної ЛМ пухлин. Серійні зрізи товщиною (5 ± 1 мкм) фарбували гематоксилін-еозином і пікрофуксином за ван-Гізоном.

Експресію антигенів до ЕР, ПР, пролактину, колагену IV типу, антигена ядер проліферуючих клітин (Proliferating Cell Nuclear Antigen – PCNA) та канцерембріонального антигена (carcinoembryonic antigen – CEA) визначали непрямим стрептавідин-пероксидазним методом у клітинах ЛМ за допомогою первинних і вторинних Kit-моноклональних антитіл (фірма «ДАКО», Данія). Поширеність та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом у балах від 0 до 3. Оцінювання поширеності: 0 – не має забарвлення; 1 – менше ніж 10 % позитивно забарвлених клітин; 2 – більше ніж 10 % і менше ніж 50 % позитивно забарвлених клітин; 3 – гомогенне забарвлення більше ніж 50 % клітин; оцінювання інтенсивності реакції: 0 балів – немає видимого забарвлення; 1 бал – слабе забарвлення; 2 бали – помірне забарвлення; 3 бали – виразне забарвлення.

Поширеність та інтенсивність реакції до ЕР і ПР оцінювали напівкількісним методом Histo-score [5,6]. Цифрові дані, що отримали, опрацьовували з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою програм Excel Microsoft Office 2013 і «Біостат» із застосуванням для абсолютних чисел критерію Стюдента; порівнюючи декілька груп – із поправкою Бонферроні. Дані надані у вигляді $M \pm m$, де M – вибіркове середнє, а m – похибка середнього. Для порівняння відносних величин застосовували методу ф-кутового перетворення Фішера.

Результати та їх обговорення

Гістологічно в усіх досліджуваних пухлинах верифікований діагноз ЛМ згідно з «WHO classification of tumours OF female reproductive organs» [7]. Мікроструктура пухлини в більшості випадків відповідала звичайній формі, а натомість відрізнялась співвідношенням гістологічних структур (рис. 1) і за умов змішаної форми – вмістом нетипових включень у тканині пухлини.

Так, переважна більшість ізольованих (91,04 %) за розвитком лейоміом відповідала звичайній структурі за класифікацією пухлин геніталій і характеризувалась поодинокими вузловими утвореннями великих розмірів, тоді як за умов поєднаного розвитку ЛМ, доброякісної патології МЗ і захворювань ЩЗ майже половина жінок мали пухлини змішаної форми, що відрізнялись множинним дрібновузловим або дифузним

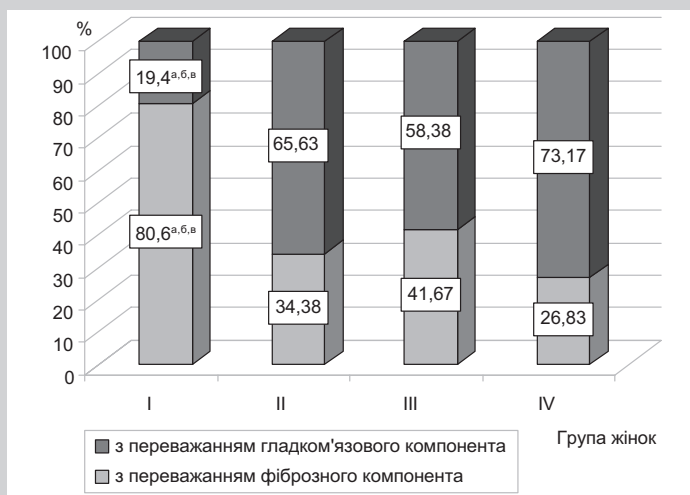


Рис. 1. Розподіл пухлин за морфологічним типом.

^а: різниця статистично значуща щодо показника в IV групі (p < 0,05);
^б: різниця статистично значуща щодо показника в III групі (p < 0,05);
^в: різниця статистично значуща щодо показника у II групі (p < 0,05).

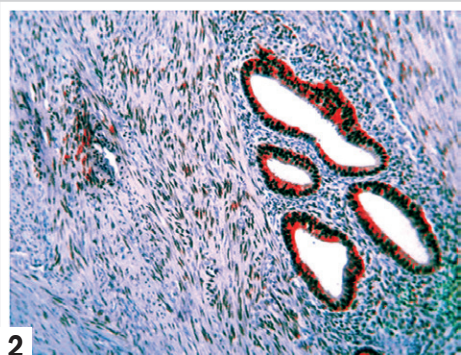


Рис. 2. Середній ступінь експресії ЕР у ЛМ пацієнтки IV групи. (H-score = 50). Ок. 10. Об. 40.

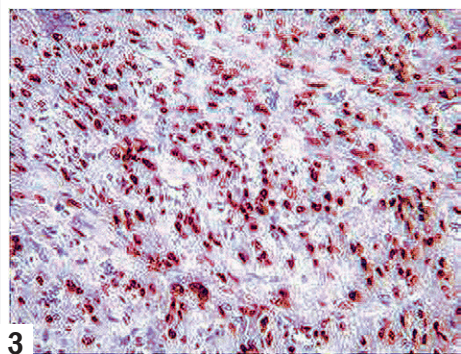


Рис. 3. Високий ступінь експресії ПР (H-score = 280) в ядрах гладком'язових клітин ЛМ, виражена позитивна реакція на наявність рецепторів прогестерону в епітелії залоз вогнищ аденоміозу. Ок. 10. Об. 40.

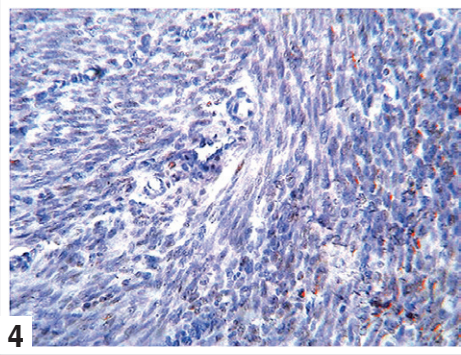


Рис. 4. Високий ступінь (2–3 бали) експресії пролактину в ядрах гладком'язових клітин ЛМ IV групи. Ок. 10. Об. 40.

ростом, нетиповою структурою із вмістом різноманітних включень – ендометриодних, адипозних тощо. Тільки 8,96 % лейоміом від пацієток I групи мали змішану морфоструктуру. У морфологічній структурі ЛМ, котрі видалені в жінок I групи, у 80,6 % випадків у тканині пухлини виявлено переважання фіброзної тканини (рис. 1).

Мікроскопічно виявлялись великі конгломерати сполучнотканинних (фуксинофільних) утворень з хаотичним розташуванням фіброзних структур, вогнищами гіалінозу та істотно меншими острівцями міогенних елементів. Значно гіпертрофовані гладком'язові клітини веретеноподібної форми розташовувались окремими короткими пучками, здебільшого з хаотичним, іноді – зигзагоподібним спрямуванням і переплітались між собою на тлі втрати зв'язку з міоцитами здорового міометрію. Більшість колагенових волокон гіалінізовані, при цьому строма пухлини набувала гомогенної структури, подекуди виявлялись ділянки кальцинозу. У більшості випадків по периферії вузли обмежені гіалінізованим прошарком зрілої сполучної тканини з невеликою кількістю судин переважно венозного типу, який справляв враження наявності дійсної капсули вузла. Місцями в цих пухлинах виявлялись вогнища гладком'язових клітин із перинуклеарним набряком, ущільненням і пікнозом ядер, тобто спостерігалися деструктивно-дистрофічні зміни.

ЛМ жінок I групи на тлі переважання фіброзної тканини здебільшого характеризувалась незначним розвитком судинного компонента з правильним розташуванням артеріальних судин більшого розміру по периферії вузлів і меншого розміру – в напрямі до центральної їх частини, в загальному їхній ріст був у стромі сполучної тканини. За умов великих розмірів вузла, що нерідко спостерігалось у цій групі жінок, відбувалось істотне розширення діаметра вен по його периферії з формуванням судинних лакун.

У другій групі в 40,63 % випадків гістологічна структура міоматозних вузлів відповідала ЛМ змішаного типу, в 65,63 % пухлин відзначено переважання гладком'язового компонента. Під час мікроскопічного дослідження цих пухлин здебільшого виявлялось упорядковане розташування гіпертрофованих гладком'язових волокон у вигляді тяжів і пучків різних напрямів з незначним розвитком стромального компонента, що переважно представлений судинами синусоїдного типу. У частині випадків виявляли перинуклеарний набряк і пікноз ядер, котрий був притаманний клітинам у центральних відділах вузла. Траплялись поодинокі мітози, переважно у клітинах по периферії вузла, хоч більша частина міоцитів характеризувалась відсутністю міотичної активності. М'язові клітини були оточені вогнищами фіброзної тканини у вигляді окремих волокон і тонких септ і мікровогнищами гіалінової дегенерації. Загалом сполучна тканина в цих міомах представлена мало та нерівномірно. Серед фібробластів переважали «молоді» форми з округлими ядрами, котрі супроводжувались тонкими м'язовими волокнами.

У науковій літературі описані різні морфологічні типи міом (із переважанням фіброзної та м'язової тканини), однак робіт, котрі присвячені вивченню характеристик міом залежно від клінічного варіанту перебігу та наявності супутньої дисгормональної патології, не було [1,2,9].

Таблиця 1. Особливості структури ЛМ у групах дослідження, абс. к. (%)

Показник	Група жінок			
	I (n = 67)	II (n = 32)	III (n = 48)	IV (n = 41)
Проліферація судин	6 (8,96) ^{a,6,a}	18 (56,25) ⁶	12 (25,00) ^a	26 (63,41)
Повнокров'я судин	–	20 (62,5) ⁶	14 (29,17) ^a	29 (70,73)
Потовщення стінки судин	13 (19,4) ⁶	10 (31,25) ⁶	1 (2,08) ^a	10 (24,39)
Гіаліноз стінки судин	17 (25,37)	9 (28,13)	7 (14,58)	6 (14,63)
Склероз стінки судин	25 (37,31) ^{6,a}	4 (12,5)	1 (2,08)	–
Гіалінова дегенерація строми лейоміоми	28 (41,79) ^{a,6,a}	3 (9,38)	8 (16,67)	3 (7,32)
Ліпідна дистрофія	–	1 (3,13)	8 (16,67)	3 (7,32)
Лімфоцитарна інфільтрація	25 (37,31)	2 (6,25)	19 (39,58)	5 (12,2)
Вогнища аденоміозу	2 (2,99)	4 (12,5)	4 (8,33)	7 (17,07)
Ділянки клітинної лейоміоми з проліферацією	–	4 (12,5)	3 (6,25)	9 (21,95)
Атипична («хімерна») лейоміома	–	1 (3,13)	–	2 (4,88)

^a: різниця статистично значуща щодо показника в IV групі (p < 0,05); ⁶: різниця статистично значуща щодо показника в III групі (p < 0,05); ^a: різниця статистично значуща щодо показника в II групі (p < 0,05).

Основні морфологічні особливості різних клінічних варіантів лейоміоми матки залежно від наявності чи відсутності поєднаної ендокринної патології представлені у таблиці 1.

У третій групі дослідження в лейоміоматозних вузлах у більшості спостережень (58,33 %) виявлялась ЛМ із переважанням гладком'язової тканини. Цей тип пухлин характеризувався також вираженою сіткою судин з їхнім повнокров'ям і незначним розвитком стромального компонента. Характерною особливістю більшості цих ЛМ матки були вогнища лімфоцитарної інфільтрації у стромі та навколо частини судин венозного типу. Подекуди виявлялись острівки з лімфоцитами, імунобластами та плазматичними клітинами. Ще в двох випадках виявлені невеликі вогнища ліполейоміоми, які складались зі зрілої жирової тканини та фокусів гладком'язових волокон.

У IV групі дослідження видалені пухлини в переважній більшості випадків (70,73 %) представлені множинними лейоміомами з великою кількістю дрібних вузлів, виявлена також найбільша частка серед обстежених груп (12,2 %) дифузної форми ЛМ із переважанням гладком'язового компонента, що істотно перевищувало частоту таких пухлин у випадках ізольованих ЛМ (рис. 1). Здебільшого виявлялись хаотично розташовані пучки значно гіпертрофованих гладком'язових волокон із вогнищами клітин зі збільшеними та ущільненими ядрами. У IV групі виявлена найбільша частка (12,2 %) порівняно з іншими групами пухлин з осередками активної проліферації, тоді як у I групі таких пухлин взагалі не виявлено. У таких ділянках відзначена більша кількість клітин на одиницю площі та наявність мітозів м'язових клітин. Привертало увагу найбільш виражене повнокров'я судин на тлі чималого розвитку судинного компонента з активним неопангенезом.

За умов поєднаного з патологією МЗ і захворюваннями ЩЗ розвитку ЛМ відзначено найбільшу частку (17,07 %) вогнищ аденоміозу у стромі пухлини. Крім того, в 3 (7,32 %) випадках виявлені осередки «хімерних» багатоядерних м'язових клітин гігантських розмірів на тлі відсутності мітозів. Відсутність мітотичної активності та інфільтративного росту в цих випадках були головними диференціальними критеріями підтвердження доброякісного характеру ЛМ і відрізняли їх від леоміосаркоми. Слід відзначити, що вогнища таких

Таблиця 2. Середні показники експресії ЕР і ПР в обстежених групах жінок за даними H-score, M ± m

Група жінок	Середній показник Histo-score	
	ЕР	ПР
I (n = 36)	25,83 ± 7,12 ^{a,6,a}	108,54 ± 12,66 ^{a,b}
II (n = 23)	55,89 ± 4,76 ^{a,6}	185,63 ± 15,2 ⁶
III (n = 27)	34,15 ± 4,97 ^a	122,5 ± 12,05 ^a
IV (n = 25)	50,6 ± 5,92	209,94 ± 16,34

^a: різниця статистично значуща щодо показника в IV групі (p < 0,05); ⁶: різниця статистично значуща щодо показника в III групі (p < 0,05); ^a: різниця статистично значуща щодо показника в II групі (p < 0,05).

«хімерних» ЛМ виявлені тільки у випадках поєднання патології матки з захворюваннями МЗ і ЩЗ.

Аналіз імуногістохімічних досліджень показав найбільший рівень експресії антигенів рецепторів до статевих стероїдних гормонів за умов поєднання дисгормональних процесів у матці, МЗ і ЩЗ (рис. 2, 3), що істотно перевищувало відповідні показники в I групі та вказувало на більшу гормонозалежність цього типу ЛМ. У цій групі жінок виявлений найвищий середній рівень експресії за H-score антигена до ПР, що суттєво перевищувало показники в I і III (табл. 2). Рівні експресії стероїдних рецепторів залежно від груп дослідження наведені в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, за умов ЛМ відзначалась позитивна реакція антигена рецепторів до прогестерону як у гладком'язових клітинах, так і в клітинах строми – фібробластах, міофібробластах. Можливо, це пов'язано з тим, що проліферацію клітин строми пухлини стимулює фактор росту фібробластів, а продукція цього фактора росту контролюється виключно прогестероном [8,9].

Оцінювання рівня експресії пролактину залежно від клініко-патогенетичного варіанту розвитку пухлини виявила значно більшу частоту пролактинпозитивних ЛМ за умов поєднання патології матки та МЗ або сполучення ЛМ і захворювань МЗ і ЩЗ (табл. 3).

При цьому виявлялися високий ступінь (2–3 бали) експресії цього гормону переважно в ядрах м'язових клітин навколо судин (рис. 4). За умов ізольованої ЛМ і при поєднанні її з патологією ЩЗ відзначена суттєво менша частка пролактин-позитивних пухлин (табл. 3), що вказує на високу чутливість до пролактину ЛМ, особливо за умов поєднаного з ДЗМЗ розвитку.

Таблиця 3. Частка позитивних пухлин щодо пролактину та маркерів проліферації в обстежених групах жінок, абс. к. (%)

Група жінок	Показник			
	PCNA	CEA	Пролактин	Колаген IV типу
I (n = 15)	2 (13,33) ^a	1 (6,67) ^a	4 (26,67) ^{a,b}	9 (60,0) ^a
II (n = 14)	6 (42,86)	3 (21,43) ^b	9 (64,29) ^b	4 (28,57)
III (n = 12)	4 (33,33)	2 (16,67) ^a	5 (41,67)	5 (41,67)
IV (n = 14)	9 (64,29)	6 (42,86)	11 (78,57)	3 (21,43)

^a: різниця статистично значуща щодо показника в IV групі ($p < 0,05$); ^b: різниця статистично значуща щодо показника в III групі ($p < 0,05$);

^c: різниця статистично значуща щодо показника в II групі ($p < 0,05$).

При ПЛМ відзначений найвищий рівень експресії антигенів рецепторів до статевих стероїдних гормонів (естрадіолу та прогестерону), пролактину (78,57 %) та маркерів істинної проліферації та малігнізації: PCNA (64,29 %) та CEA (42,86 %). Дані, що отримали, вказують на більшу гормонозалежність, проліферативний потенціал та імовірність малігнізації ПЛМ. PCNA-позитивні гладком'язові клітини розташовувались переважно в периваскулярних ділянках і характеризувались збільшеними гіперхромними ядрами, іноді вони виявлялись у вигляді окремих осередків серед ділянок переважання м'язового компонента ЛМ.

Отже, аналіз комплексних морфометричних, гістологічних, електронно-мікроскопічних та імуногістохімічних досліджень дав можливість виявити достеменні відмінності за умов формування різних клініко-патогенетичних варіантів розвитку ЛМ.

Висновки

1. Ізольована лейоміома матки здебільшого предствлена великими поодинокими вузловими утвореннями з переважанням фіброзної тканини, які мають незначну чутливість до статевих стероїдних гормонів із перевагою чутливості до прогестерону як у гладком'язових клітинах, так і в клітинах строми – фібробластах, міофібробластах. Ріст таких лейоміом відбувається здебільшого внаслідок посилення синтезу позаклітинного матриксу, гіпертрофії міоцитів, а також набряку та вторинних дистрофічно-дегенеративних змін через порушення мікроциркуляції та має незначний ризик малігнізації.

2. Лейоміома матки за умов поєднання з патологією щитоподібної та молочних залоз характеризується множинним дифузним, дрібновузловим пухлиноутворенням шляхом гладком'язового та вираженого судинного компонентів з їхнім повнокров'ям та активним неоангіогенезом на тлі незначного розвитку фіброзної тканини з вираженою експресією до статевих стероїдних гормонів, зокрема естрадіолу, що супроводжується високою потенцією росту та підвищенням імовірності малігнізації.

Список літератури

- [1] Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study / H.-J. Ahrendt, H. Tylkoski, T. Rabe, et al. // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Springer Berlin Heidelberg. – 2016. – Vol. 293. – Issue 6. – P. 1243–1253.
- [2] Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review / E.A. Stewart, C.L. Cookson, R.A. Gandolfo, R. Schulze-Rath // *BJOG*. – 2017. – Vol. 124(10). – P. 1501–1512.
- [3] Wildemeersch D. Treatment of menorrhagia with a novel frameless intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study

/ D. Wildemeersch, E. Schacht // *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. – 2001. – Vol. 6. – Issue 2. – P. 93–101.

- [4] Досвід впровадження скринінгових програм обстеження геніталій, щитоподібної та молочної залоз / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Г.О. Іс-ламова, та ін. // *Сучасні напрямки розвитку ендокринології* (Треті Данилевські читання) : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Харків, 26–27 лютого 2004 р.). – С. 160–161.
- [5] Захарцева Л.М. Морфологическая диагностика рака молочной железы / Л.М. Захарцева, А.В. Дятел, А.В. Григорчук. – К. : МОРИОН, 2007. – 72 с.
- [6] A scoring system for immunohistochemical staining: consensus report of the task force for basic research of the EORTC–GCGG / P.J. van Diest, P. van Dam, S.C. Henzen-Logmans, et al. // *J Clin Pathol*. – 1997. – №50. – P. 801–804.
- [7] WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs / R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington, R.H. Young // *IARC*. – 2014. – Vol. 6. – Issue 6. – P. 122–167.
- [8] Leppert, P.C. The Extracellular Matrix Contributes to Mechanotransduction in Uterine Fibroids / P.C. Leppert, F.L. Jayes, J.H. Segars // *Obstetrics and Gynecology International*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 783289.
- [9] Risk Factors Associated With Fibroids / E.A. Stewart, C.L. Cookson, R.A. Gandolfo, R. Schultz-Rath // *BJOG*. – 2017. – Vol. 124. – P. 1501–1512.

References

- [1] Ahrendt, H. J., Tylkoski, H., Rabe, T., Szczes, A., Friedrich, C., Roehl, F.-W., et al. (2016). Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293(6), 1243–1253. doi: 10.1007/s00404-015-3930-8.
- [2] Stewart, E. A., Cookson, C. L., Gandolfo, R. A., & Schulze-Rath, R. (2017). Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*, 124(10), 1501–1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640.
- [3] Wildemeersch, D., & Schacht, E. (2001). Treatment of menorrhagia with a novel frameless intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 6(2), 93–101. doi: 10.1080/1713604208.
- [4] Tatarchuk, T. F., Kosei, N. V., Islamova, H. O., et al. (2004) Dosvid vprovadzhennia skryninhovykh prohram obstezhennia henitalii, shchytopydibnoi ta molochnoi zaloz [The experience of introducing screening programs for genital examination, thyroid and mammary gland]. *Suchasni napriamky rozvytku endokrynolohii* (Треті Данилевські читання) Proceedings of the Scientific and Practical Conference with international participation, (S. 160–161). [in Ukrainian].
- [5] Zakharcova, L. M., Dyatel, A. V., & Grigorchuk, A. V. Morfolohicheskaya diagnostika raka molochnoj zhelezy [Morphological diagnosis of breast cancer]. Kyiv: MORION. [in Russian].
- [6] van Diest, P. J., van Dam, P., Henzen-Logmans, S. C., Berns, E., van der Burg, M. E., Green, J., & Vergote, I. (1997). A scoring system for immunohistochemical staining: consensus report of the task force for basic research of the EORTC–GCGG. *J Clin Pathol*, 50, 801–804. doi: 10.1136/jcp.50.10.801.
- [7] Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., & Young, R. H. (2014). WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. *IARC*, 6(6), 122–167.
- [8] Leppert, P. C., Jayes, F. L., & Segars, J. H. (2014). The Extracellular Matrix Contributes to Mechanotransduction in Uterine Fibroids. *Obstetrics and Gynecology International*, 2014, 783289. doi: 10.1155/2014/783289.
- [9] Stewart, E. A., Cookson, C. L., Gandolfo, R. A., & Schultz-Rath, R. (2017). Risk Factors Associated With Fibroids. *BJOG*, 124, 1501–1512.

Відомості про авторів:

Косей Н. В., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, головний науковий співробітник відділу ендокринної гінекології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ.

Задорожна Т. Д., д-р мед. наук, професор, член-кор. НАМН України, зав. лабораторії морфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», заслужений діяч науки та техніки України, м. Київ.

Захаренко Н. Ф., д-р мед. наук, старший науковий співробітник відділу ендокринної гінекології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ.

Педаченко Н. Ю., д-р мед. наук, доцент, професор каф. акушерства, гінекології та перинатології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Ганжий І. Ю., д-р мед. наук, професор каф. акушерства та гінекології, Запорізька медична академія післядипломної освіти, Україна.

Сведения об авторах:

Косей Н. В., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев.

Задорожная Т. Д., д-р мед. наук, профессор, член-корр. НАМН Украины, зав. лабораторией морфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», заслуженный деятель науки и техники Украины, г. Киев.

Захаренко Н. Ф., д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев.

Педаченко Н. Ю., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. акушерства, гинекологии и перинатологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Ганжий И. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. акушерства и гинекологии, Запорожская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Information about authors:

Kosey N. V., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Chief Scientist of the Department of Endocrine Gynecology of the SE "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Zadorozhnaya T. D., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Honorary Scientist and Engineering Worker of Ukraine, Head of the Laboratory of Morphology of the SE "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Zakharenko N. F., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Department of Endocrine Gynecology, SE "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Pedachenko N. Yu., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine.

Ganzhiy I. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 09.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 23.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 03.11.2017