

Клинико-морфологические особенности клеточной лейомиомы тела матки

Мищенко Е.В.¹, Григорьева Е.Е.¹, Авдалян А.М.², Климачев В.В.¹,
Климачева Т.Б.¹

Clinical and morphological features uterin corpus cellular leiomyoma

Mischenko Ye.V., Grigoriyeva Ye.Ye., Avdalyan A.M., Klimachev V.V.,
Klimacheva T.B.

¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

² Алтайский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул

© Мищенко Е.В., Григорьева Е.Е., Авдалян А.М. и др.

Проведен анализ клинико-anamnestических и морфологических особенностей клеточной и простой лейомиомы матки. Определены особенности лейомиомы матки с клеточным строением узла: позднее наступление менархе ($(20,0 \pm 4,6)\%$), частое использование внутриматочных контрацептивов ($(38,7 \pm 5,6)\%$), редкое сочетание с нарушением репродуктивной функции. Проведен сравнительный анализ экспрессии молекулярно-биологических маркеров CD31, Ki-67 и аргирофильных областей ядрышкообразующих районов белков в большей и меньшей опухоли, забранных из одного макропрепарата.

Ключевые слова: клеточная лейомиома матки, клинико-anamnestические особенности, молекулярно-биологические маркеры, группы риска.

Analysis of clinical-anamnestic and morphological features of a cellular and simple leiomyoma of a uterus is leading. Features of a leiomyoma of a uterus with cellular texture of the site are determined: young age, monthly since 15 years ($(20,0 \pm 4,6)\%$), often use BMK ($(38,7 \pm 5,6)\%$), an infrequent combination to infringement of genesial function. Analysis of CD31, Ki-67, and Ag-NOR-proteins expression in the greater and smaller tumour which have been taken away from one macropreparation was carried out.

Key words: cellular leiomyoma of a uterus, clinical and anamnestic features, molecular and biological markers, bunches of risk.

УДК 618.14-006.363.03-07-091

Введение

Лейомиома матки — самая распространенная доброкачественная опухоль репродуктивной системы. Встречается у 20—50% женщин старше 30 лет и представляет собой неоднородную доброкачественную опухоль, которая различается размерами, локализацией, темпами роста, соотношением паренхимы и стромы, морфологическими и клиническими проявлениями [3].

При выборе тактики лечения недостаточно учитывать только локализацию, размеры и темпы роста лейомиомы матки, важным моментом является ее морфологическое строение [10, 11]. Из всего многообразия научных сообщений, обсуждающих в основном этиологию, патогенез и методы лечения миом матки [4, 7, 10, 12], лишь малая часть работ посвящена клеточной лейомиоме тела матки [5, 10].

Современные иммуногистохимические исследования широко применяются в современной медицине с целью изучения метаболического профиля [3, 10, 11], определения количества сосудов [1, 2, 9] и пролиферативной активности в опухолях [6, 12]. В связи с вышесказанным представляло интерес изучение данных особенностей в лейомиоме с клеточным строением узла.

Цель работы — повышение эффективности диагностики и лечения больных с клеточными лейомиомами матки.

Материал и методы

В основу работы положены результаты комплексного клинико-морфологического обследования и лечения 151 больной лейомиомой тела матки, находившейся на обследовании и лечении в отделении гине-

кологии МУЗ «Городская больница № 12» г. Барнаула.

Основной группой для анализа послужили 75 больных клеточной лейомиомой матки. В качестве сравнительной группы рассмотрены 76 наблюдений простой лейомиомы матки. Морфологический тип лейомиомы матки уточняли после морфологического и гистохимического исследования удаленной матки и миоматозных узлов.

Изучались анамнестические данные, специфические функции женского организма: менструальная (возраст менархе, особенности менструального цикла и его нарушения), половая и репродуктивная (число беременностей, их течение и исход). Анализировались жалобы пациенток, история развития заболевания, особенности течения, предшествующее лечение и его эффективность.

Морфологическое и иммуногистохимическое исследования выполнены на кафедре патологической анатомии Алтайского государственного медицинского университета (г. Барнаул) (зав. кафедрой профессор В.В. Климачев). Наряду с морфологическим исследованием миоматозных узлов были изучены особенности кровоснабжения и пролиферации опухоли, отдельно рассматривались большие и меньшие узлы. Для определения ангиогенеза ткани выявлялась активность аргирофильных областей ядрышкообразующих районов (Ag-ОЯОР) эндотелия. Иммуногистохимические реакции ставились на основе первичных специфических моноклональных антител: Ki-67 (Dianova) — маркера пролиферации; CD31 — маркера эндотелиальных клеток — по рекомендованным производителями протоколам. Результаты иммуногистохимических реакций для CD31 оценивались по количеству сосудов в 1 МПЗх10.

Все полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики, вычислялись среднее арифметическое M и средняя квадратичная ошибка m . Для определения статистически значимых различий использовали t -критерий Стьюдента. Различия оценивались как статистически значимые, начиная со значения $p < 0,05$. При сопоставлении клинических и морфологических признаков клеточной лейомиомы тела матки проверка проводилась с помощью теста Шапиро (Statistica 6.0). Для установления достоверности различия показателей в двух независимых совокупностях использовался p -критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных с клеточной лейомиомой матки составил ($46,5 \pm 5,8$) года, у пациенток с простой лейомиомой матки ($48,2 \pm 5,7$) года. Клеточная лейомиома матки у женщин в возрасте до 40 лет встретилась в 9 ($12 \pm 3,8\%$) случаях, из них в 2 случаях ($2,7 \pm 1,9\%$) пациентки были моложе 30 лет, в то время как в группе контроля в возрасте до 40 лет было только ($3,9 \pm 2,2\%$) женщин.

При рассмотрении данных о становлении менструальной функции установлено, что при менархе до 13 лет различий в группах сравнения не было. У больных с клеточным строением узла случаи начала месячных после 15 лет встретились в 2 раза чаще, чем у женщин с простой лейомиомой ($(20,0 \pm 4,6)$ и $(10,5 \pm 3,5\%)$ соответственно).

По данным литературы, лейомиома матки достаточно часто сочетается с бесплодием и составляет 21% [8]. В данной работе нарушение репродуктивной функции было выявлено у 16 (21,0%) женщин. При этом первичное бесплодие у больных основной группы не обнаружено, а вторичное только у 3 ($4,0 \pm 2,3\%$) пациенток. У женщин с простым строением узла первичное нарушение репродуктивной функции отмечено у 3 ($4,0 \pm 2,5\%$) больных, а вторичное — у 13 ($17,1 \pm 4,3\%$) ($p < 0,05$).

Значимые различия по видам контрацепции получены только при использовании внутриматочных контрацептивов (ВМК): в основной группе 38,7% женщин, в контрольной — 23,7%.

При изучении операционного материала было выявлено, что для клеточной лейомиомы тела матки характерно частое сочетание с инклюзионными кистами яичников (в 6 раз чаще, чем при простой лейомиоме), а с эндометриозной болезнью составило всего ($40,0 \pm 5,7\%$), в то время как у пациенток с простым строением узлов этот показатель был ($61,2 \pm 5,6\%$) ($p < 0,05$).

В 84,0% случаев клеточная лейомиома была представлена несколькими узлами. В связи с этим рассмотрена степень васкуляризации и пролиферации в большем и меньшем по размеру миоматозных узлах, забранных из одного макропрепарата. В современной литературе подобных исследований не обнаружено.

Проведено изучение маркеров эндотелиальных клеток в зависимости от возраста и размеров миоматозных узлов у пациенток с клеточной лейомиомой.

У женщин до 40 лет повышенное кровоснабжение (10 и более сосудов) встречается в большом миоматозном узле в (37,5 ± 5,5)%, в малой по размеру опухоли увеличен показатель Ag-ОЯОР и составляет (4,1 ± 0,56) ($p < 0,05$). Изучение пролиферативной активности показало увеличение антигена Ki-67 также в малом миоматозном узле (1,33 ± 0,33). Таким образом, у больных с клеточным строением опухолей в возрасте до 40 лет независимо от размера узла определяется повышение васкуляризации и увеличение пролиферации, т.е. интенсивный рост и (или) тенденция к росту.

У пациенток старше 40 лет в (76,8 ± 4,8)% случаев максимальное количество сосудов в большей по размеру опухоли не превышало девяти в одном поле зрения ($p < 0,05$), а маркер пролиферации Ki-67 был достоверно меньшим по сравнению с женщинами более молодого возраста (0,76 ± 0,18 против 1,33 ± 0,33) ($p < 0,05$).

При изучении особенностей морфологического строения опухоли в зависимости от становления менструации получено, что у пациенток с клеточной лейомиомой матки при наступлении менархе в 13—14 лет имело место максимальное кровоснабжение большого миоматозного узла ((29,0 ± 5,2)%) (по результатам определения CD31 и Ag-ОЯОР (3,8 ± 0,44)).

Противоположные результаты получены у женщин с поздним наступлением менархе (после 15 лет). В большом узле располагалось до 9 сосудов в одном поле зрения и более 10 сосудов в малом миоматозном узле, что подтверждается определением Ag-ОЯОР и Ki-67. Данные показатели указывают на интенсивный рост наименьшей опухоли за счет роста сосудов и активности пролиферации, что должно повлечь за собой напряженное отношение к женщинам, имеющим лейомиому матки, с наступлением менархе позднее 15 лет.

При изучении количества родов у больных с клеточной лейомиомой матки выявлено, что кровоснаб-

жение в большом миоматозном узле возрастает, по данным трех маркеров ($p < 0,05$), по мере увеличения числа родов в анамнезе. В то время как при отсутствии в анамнезе родов большая по размеру опухоль была васкуляризована не более 9 сосудами, по данным CD31, и имела наименьший показатель Ag-ОЯОР (2,1 ± 0,75) (таблица). Наименьшая васкуляризация большего и меньшего миоматозного узла отмечается у пациенток, имеющих в анамнезе только одни роды.

При увеличении количества медицинских абортс возрастает кровоснабжение меньшей по размеру опухоли и является максимальным у (19,0 ± 4,5)% больных с двумя и более прерываниями беременности в анамнезе ($p < 0,05$).

Изучение морфологических особенностей клеточной лейомиомы матки в зависимости от различных видов контрацепции показало, что у больных с клеточной миомой матки, по результатам маркера эндотелиальных клеток CD31, активности Ag-ОЯОР и пролиферативной активности (Ki-67), кровоснабжение и пролиферация в большем и меньшем миоматозных узлах достоверно не отличались от среднего показателя.

ВМК чаще использовали больные с клеточным строением гладкомышечной опухоли, однако этот факт не оказал влияния на развитие клеточного строения узлов (по результатам гистохимического исследования).

Изучение кровоснабжения гладкомышечной опухоли клеточного строения у пациенток с полипами эндометрия выявило следующие результаты: в большом миоматозном узле кровоснабжение опухоли, по данным маркера CD31, осуществлялось не более 9 сосудами в поле зрения. В то время как у пациенток, не имеющих в анамнезе полипов, в большей по размеру опухоли кровоснабжение было увеличено на (31,4 ± 7,5)% случаев, а маркер пролиферации составил 1,07 ± 0,25 ($p < 0,05$).

Показатели кровоснабжения миоматозного узла в зависимости от количества родов и числа медицинских абортс

Показатель	Большой миоматозный узел				Малый миоматозный узел			
	CD31 до 9 сосудов в 1 МПЗ × 10		CD31 10 и более сосудов в 1 МПЗ × 10		CD31 до 9 сосудов в 1 МПЗ × 10		CD31 10 и более сосудов в 1 МПЗ × 10	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество родов								
0	3	100	0	0	2	66,7 ± 5,4	1	33,3 ± 5,4
1	15	75,0 ± 5,0*	5	25,0 ± 5,0*	16	80,0 ± 4,6	1	5,0 ± 2,5*
не менее 2	29	72,5 ± 5,1**	11	27,5 ± 5,1**	31	77,5 ± 4,8	5	12,5 ± 3,8**
Количество медицинских абортс								

0	7	70,0 ± 5,2*	3	30,0 ± 5,2*	8	80,0 ± 4,6	1	10,0 ± 3,4*
1	9	90,0 ± 3,4	1	10,0 ± 3,4	9	90,0 ± 3,4	0	0
не менее 2	32	76,2 ± 4,9***	10	23,8 ± 4,9***	33	78,6 ± 4,7***	8	19,0 ± 4,5***

* Данные статистически значимы при $p < 0,05$ для женщин с отсутствием и одними родами (абортом).

** Данные статистически значимы при $p < 0,05$ для женщин с отсутствием и двумя родами (абортами).

*** Данные статистически значимы при $p < 0,05$ для женщин с одними и двумя родами (абортами).

Рассматривая подробнее группу пациенток с полипами эндометрия и клеточной лейомиомой, определено, что они в основном (91,7%) были старше 40 лет. В анамнезе у них диагностировано более раннее менархе, для 41,3% женщин характерны обильные и длительные месячные и ВМК. Таким образом, подтверждены результаты о частом сочетании полипов эндометрия и нарушений менструальной функции у больных с клеточным строением опухоли.

Спорным остается вопрос о влиянии гормональных препаратов на гладкомышечные опухоли тела матки, в том числе на клеточную лейомиому матки. Пациентки с клеточным строением миоматозного узла получали различные гормональные препараты: гестагены в 50,0%, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — 36,4%, антигонадотропины с целью стабилизации роста миоматозных узлов применяли 13,6%.

Повышение маркера эндотелиальных клеток CD31 в большей по размеру опухоли выявлено у 27,3% больных, использовавших гестагены. При лечении оральными контрацептивами у 50,0% пациенток кровоснабжение в большей опухоли осуществлялось за счет 10 и более сосудов, в то время как при терапии антигонадотропинами кровоснабжение происходило за счет не более 9 сосудов в одном поле зрения. Активность Ag-ОЯОР и экспрессия белка Ki-67 в большем миоматозном узле не отличались от средних показателей, характерных для клеточного строения опухоли.

В меньшем узле, по данным CD31, количество сосудов значимо чаще не превышало 9 в одном поле зрения у всех пациенток независимо от группы гормональных препаратов. Такие же результаты получены при определении маркеров эндотелиальных клеток и пролиферации. Исключение составляют пациентки, использовавшие КОК, у которых диагностировано повышение Ag-ОЯОР до 3,76 и Ki-67 до 1,16 в малой по размеру опухоли, что превышает средние показатели — 3,4 и 0,9 соответственно ($p < 0,05$) и значимо отличается от значений в большем узле — 3,08 и 0,69 ($p < 0,05$).

Данные результаты предполагают настороженное отношение к женщинам с клеточной лейомиомой тела матки, ведь, несмотря на проведение консервативного медикаментозного лечения, показатели маркеров эндотелиальных клеток и пролиферативной активности в гладкомышечных опухолях остаются значительно увеличенными по сравнению с неизменным миометрием.

У женщин, не получавших гормональных препаратов, в большем миоматозном узле увеличена активность аргирофильных белков ядрышковых организаторов и пролиферативная активность — $4,1 \pm 0,38$ и $0,72 \pm 0,16$ против $2,6 \pm 0,26$ и $0,38 \pm 0,11$ у пролеченных больных соответственно ($p < 0,05$).

Большинство отечественных и зарубежных исследований подтверждают стабилизирующее воздействие гормонотерапии на миоматозные узлы [9, 10, 16, 17]. В данном исследовании у больных с клеточной лейомиомой матки, принимавших КОК, выявлен активный ангиогенез и пролиферация даже в малой гладкомышечной опухоли.

Следует заметить, что в данном исследовании не определялась степень кровоснабжения узла и его пролиферативная активность до и после начала гормонального лечения. Возможно, медикаментозные препараты были назначены для стабилизации роста гладкомышечной опухоли с уже существующими гистохимическими нарушениями и не оказали влияния на ее рост. Таким образом, не получено данных о лечебном воздействии гормональных препаратов на клеточную лейомиому тела матки.

При сопоставлении анкет и гистохимического исследования операционного материала были выделены группы женщин, для которых характерно развитие клеточного строения миоматозного узла.

Большие по размеру гладкомышечные опухоли были диагностированы у пациенток молодого возраста с ранним наступлением менструальной функции, сочетающимся с обильными и длительными месячными, полипами эндометрия и ВМК.

Для меньшей гладкомышечной опухоли характерно позднее менархе (15 и более лет), большое количе-

ство прерываний беременностей и использование гормональных препаратов.

Полученные результаты предполагают выделение пациенток с данными характеристиками в группу риска по развитию клеточного варианта лейомиомы матки, что влечет за собой выработку индивидуального плана ведения. Женщинам с предполагаемым развитием клеточного варианта миоматозного узла необходимо своевременное определение целесообразности проведения гормональной терапии. Вопрос об оперативном лечении, особенно миомэктомии, в современной гинекологии остается спорным. Так, выполнение органосохраняющей операции у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией рекомендуется проводить при диаметре опухоли более 4 см. Авторами доказано, что для большинства малых клеточных гладкомышечных опухолей характерен рост количества сосудов (CD31), повышение Ag-ОЯОР и маркера пролиферации Ki-67, что определяет их как растущие, активные, агрессивные узлы и прогнозирует неблагоприятное течение данного заболевания. Таким образом, при миомэктомии необходимо проводить срочное интраоперационное гистологическое исследование для выявления клеточной лейомиомы матки. У женщин с выполненной репродуктивной функцией необходимо решать вопрос об ампутации матки, пациенткам, планирующим беременность, после оперативного органосохраняющего лечения показано строгое диспансерное наблюдение.

Выводы

1. Клеточная лейомиома матки составляет особую группу и характеризуется повышением ангиогенеза и пролиферации в узлах.

2. Выделение пациенток в группы с предполагаемым клеточным строением опухоли целесообразно,

особенно при определении объема оперативного вмешательства.

Литература

1. Бурлев В.А. Аутопаракринные нарушения регуляции ангиогенеза при пролиферативных формах заболеваний женской репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. 2006. № 3. С. 34—40.
2. Бурлев В.А. Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки // Проблемы репродукции. 2007. Т. 13, № 1. С. 26—33.
3. Егорова О.В. Современные представления о молекулярно-генетических основах миомы матки // Мед. генетика. 2007. Т. 6, № 9. С. 11—15.
4. Левин Е.М. Клинико-морфологическая анатомия миометрия матки в норме и при лейомиоме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
5. Оздоева М.С. Клинико-морфологические особенности различных вариантов лейомиомы матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 18 с.
6. Пасман Н.М., Жукова В.А., Еришова А.В. Обоснование выбора метода терапии при сочетании миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. № 4. С. 13—19.
7. Самойлова Т.Е. Оптимизация лечения лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 38 с.
8. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Апоптоз и пролиферация при сочетании аденомиоза с миомой матки: перспективы патогенетически обоснованной терапии // Врач. 2007. № 4. С. 61—63.
9. Burlev V., Pavlovitch S., Stugar D. et al. Different proliferative and apoptotic activity in peripheral versus central parts of human uterine leiomyomas // Gynecol. Obstet. Invest. 2003. V. 55. P. 199—204.
10. Fujimoto J., Hirose R., Sakaguchi H. et al. Expression of si-zepolymorphic androgen receptor in uterine leiomyoma according to the number of cytosine, adenine, and guanine receptors in androgen receptor alleles // Tumor Biol. 2005. V. 21. P. 33—37.
11. Levie M.D. Highlights from the American Association of Gynecologic Laparoscopists 32nd Annual Meeting. Las Vegas, 2003. P. 18—22.
12. Nowak R.A. Identification of new therapies for leiomyomas: what *in vitro* studies can tell us. clin. // Obstet. Gynecol. 2001. V. 44, № 2. P. 327—334.

Поступила в редакцию 12.08.2010 г.

Утверждена к печати 28.09.2010 г.

Для корреспонденции

Мищенко Евгения Владимировна, тел. 8 (3852) 40-19-61; e-mail: mishchenko.ev@mail.ru