9. Ovsienko A. B., Gradil N. P., Bestaeva A. E., Lugovaya L. P. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. – *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;VIII(5):75-76.
10. Chudinova O. A., Fedorov A. A., Grinzayd Yu. M. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. – *Problems of balneology physiotherapy and medical physical culture*. 2008;4:60-63.
11. Shiring A. V., Orlov V. I., Ermolova N. V. *Materialy X yubileynogo Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»*, 2009: 651. Available at: http://www.besplodiyu.net/about-doctor/work/theses_md_09mos.pdf
12. Bright J. J., Sriram S. J. *of immunology*. 1998;161(4):1772-1777.

Сведения об авторах:

Ахкубекова Нелли Катмурзаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник;
тел.: (8793)973858, (8793)973857; e-mail: orgotdel@gniik.ru

Овсиенко Анна Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник;
тел.: (8793)973858, (8793)973857; e-mail: orgotdel@gniik.ru

Терёшин Анатолий Тимофеевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник;
тел.: (8793)973858, (8793)973857; e-mail: orgotdel@gniik.ru

Урвачева Екатерина Евгеньевна, доктор медицинских наук, главный врач филиала Ессентукская клиника;
тел.: (8793)335766; e-mail: orgotdel@gniik.ru

Бестаева Анжела Эдуардовна, зав. гинекологическим отделением Пятигорской клиники;
тел.: (8793)973858, (8793)973857; e-mail: orgotdel@gniik.ru

Цаллагова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1;
тел.: 89189278686; e-mail: akusherstvo_1@mail.ru

Гайдамака Иван Иванович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины;
тел.: 89624030679; e-mail: ivelen-90385@mail.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 618.14-006.36-089.844-07

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13010>

ISSN – 2073-8137

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ И ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ КАК ПРЕДИКТОР РЕЦИДИВА ЛЕЙОМИОМЫ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Э. В. Баширов, Л. М. Чуприненко, В. А. Крутова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

MOLECULAR BIOLOGICAL PREDICTORS OF MYOMA GROWTH AFTER ORGAN-SAVING SURGERY

Bashirov E. V., Chuprinenko L. M., Krutova V. A.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Обследовано 80 пациенток с миомой матки, 11 из них с рецидивом миоматозного роста, 69 – после впервые проведенной миомэктомии.

Показана высокая информативность иммуногистохимических исследований, позволяющих уточнять характер экспрессии маркеров пролиферации и рецепторный профиль стероидной активности – неоднородный в зависимости от гистологических типов миомы матки. Изучение панели маркеров миоматозного роста, коррелирующей с особенностями морфогенетических характеристик опухоли, стромально-паренхиматозных взаимоотношений позволит прогнозировать рецидив миоматозных узлов после органосохраняющих вмешательств.

Ключевые слова: миома матки, рецидив миоматозного роста, иммуногистохимия, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, маркер пролиферации

The study involved 80 patients with uterine fibroids (UF), including 11 patients with recurrent myoma growth and 69 after the first performed myomectomy.

The immunohistochemical studies appeared to be highly informative, allowing to clarify the nature of proliferation markers expression and receptor profile of steroid activity, which is heterogeneous, depending on the UF histological types. The study of myoma growth markers correlated with the features of morphogenetic tumor characteristics and peculiarities of its stromal-parenchymal relationships will contribute to the prediction of UF recurrence after organ-saving surgery.

Keywords: uterine fibroids, recurrent myoma growth, immunohistochemistry, estrogen receptors, progesterone receptors, proliferation marker

Лейомиомы матки – наиболее частые доброкачественные опухоли женского полового тракта, разнообразные по морфологической структуре и молекулярно-биологическим особенностям [3, 4, 7, 10]. В соответствии с классификацией неэпителиальных опухолей тела матки (ВОЗ, 2014) различают гистологические варианты лейомиом: митотически активную, гидропическую, апоплектическую, липоматозную, расслаивающую, «типичную», которые объединены единым шифром кода МКБ-О – 8890/0. Иные шифры имеют клеточная (8892/0), причудливая (8893/0), эпителиоидная (8891/0), миксоидная (8896/0), метастазирующая лейомиома (8898/1) лейомиомы, диффузный и внутривенный лейомиоматоз (8890/1), гладкомышечная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом (8897/1). Независимо от гистологических типов опухоли актуальным вопросом выступает прогнозирование риска рецидива после органосохраняющих вмешательств [1].

Пролиферативный потенциал растущего узла миомы матки (ММ) определяют молекулярно-биологические характеристики опухоли, неоднородность заключений которых объяснима различием изучаемых выборок пациенток и используемых методов [5, 6, 9].

Объективные трудности в поиске предикторов рецидива ММ и результирующих комментариев сопряжены с необходимостью длительного наблюдения, невозможностью сопоставления патогистологических результатов разных лечебных учреждений, выполняемых, как правило, без дополнительных иммуногистохимических или молекулярно-биологических методов исследований. Дискуссионность научных работ в области патогенеза ММ объясняет интерес к уточнению особенностей экспрессии маркеров пролиферации с целью прогнозирования риска рецидивов опухолевого роста после органосохраняющего лечения.

Цель работы: изучить пролиферативную и стероидную активность в морфогенезе рецидивирующей миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Проведено проспективное обследование 80 женщин репродуктивного возраста с миомой матки, обратившихся в клинику для проведения консервативной миомэктомии в 2016 году. Первую группу составили 11 пациенток, имевших в анамнезе миомэктомию, вторую (группу сравнения) – 69 женщин, у которых миомэктомия проведена впервые.

Критерии включения пациенток в исследование: наличие ММ субсерозной и субсерозно-интерстициальной локализации, впервые выявленной или рецидивирующей после органосохраняющих вмешательств. Критерии исключения: хронические экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, острые или хронические инфекционные и воспалительные заболевания в стадии обострения, эндометриоз.

Средний возраст пациенток в первой группе $39,09 \pm 4,2$ года, в группе сравнения – $34,2 \pm 3,8$ года. Срок наблюдения по поводу впервые выявленной миомы колебался от 3 до 14 лет и в среднем составил – 5,5 года. Интервал, в течение которого наблюдали рецидив, занял в среднем 4,5 года (от 2 до 8 лет).

После проведенного комплексного клинико-лабораторного обследования, предусматривающего ультразвуковое исследование с доплерографией, выполняли гистероскопию с гистологическим изуче-

нием соскоба слизистой оболочки матки для исключения злокачественного процесса эндометрия. Всем пациенткам выполнена консервативная миомэктомия лапароскопическим доступом.

Кусочки операционного материала фиксировали в 10 % растворе забуференного формалина, проводку осуществляли в аппарате карусельного типа, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили по стандартной методике с помощью двойных антител с предварительной депарафинизацией и демаскировкой антигенов в РТ-модуле (PT Module Thermo Scientific) 0,01 М-цитратным буфером с pH 6,0 в течение 15 минут при 97 °С. Использовали моноклональные антитела к рецепторам эстрогена- α , прогестерона, ядерному антигену пролиферирующих клеток Ki-67 (Spring BioScience, США). Для визуализации антигена использовали мультимерную безбиотинную систему детекции REVEAL с 3,3'-диаминобензидином (DAB) в качестве хромогена. Ядра клеток докрасивали гематоксилином Майера в течение 1 минуты.

Пролиферативную активность опухоли оценивали путем подсчета количества DAB-окрашенных ядер с экспрессией Ki-67 по общепринятой формуле (в процентах). Проводили подсчет не менее 5000 клеток в каждом случае. Результат ИГХ-исследования экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона оценивали по шкале Allred, суммируя баллы интенсивности окрашивания ядер и количества клеток с позитивной реакцией, с подсчетом общей суммы баллов (TS) в исследуемом образце.

При статистической обработке данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0, статистически значимые различия считали при $p < 0,01$. Для оценки информативности применяли непараметрический метод с помощью критерия U Манна – Уитни для малых выборок.

Результаты и обсуждение. В группе пациенток, впервые поступивших на оперативное лечение, количество удаленных миоматозных узлов варьировало от 1 до 9 с диаметром наибольшего – 9,5 см. Величина матки, оцененная во время операции, имела пределы от 5 до 13 недель (в среднем – $7,8 \pm 3,2$ нед.). Солитарный тип роста опухоли наблюдался у 47,0 % пациенток, размер узла составил в среднем $8,2 \pm 3,4$ см при величине матки 7–12 недель. Множественный рост опухоли обнаружен в 53,0 % наблюдений.

При гистологическом исследовании миоматозных узлов в группе впервые прооперированных пациенток наиболее часто (в 75,4 % случаев) развивался типичный вариант лейомиомы с хорошо выраженной, зачастую гиалинизированной стромой. Клеточный тип лейомиомы диагностирован у 14 женщин (20,3 %), эпителиоидная опухоль выявлена в двух случаях (2,9 %), митотически активная миома – в одном (1,4 %).

Рецидивирующий тип роста опухоли после миомэктомии чаще характеризовался клеточным вариантом строения опухоли (63,6 %), в остальных случаях констатировали типичную лейомиому.

Солитарный тип роста ММ (оцененный после проведенного вмешательства) наблюдался реже, чем в группе сравнения – в 36,4 % случаев против 44,9 %. Диаметр узла составил в среднем – $6,2 \pm 2,4$ см. При рецидиве множественной миоматозной опухоли размеры наиболее крупного узла составили $6,7 \pm 2,8$ см при вариативности диаметра от 2,5 до 8 см. Количество множественных узлов к моменту повторной миомэктомии не превышало четырех.

Особенности клинического течения различных типов ММ варьировали: для типичного варианта строения опухоли более характерным оказалось бессимптомное или малосимптомное течение (73,9 %), небольшие размеры на фоне преобладания солитарных узлов и медленный рост. Клеточная лейомиома имела более выраженную, даже «агрессивную» симптоматику – за счет нарушений менструального цикла и маточных кровотечений, приводящих к анемизации больных (63,6 %), чаще отмечался быстрый рост более крупного из множественных узлов.

Иммуногистохимическое исследование показало, что пролиферативная активность миомы более выражена в случае рецидива после оперативного вмешательства. Индекс маркера пролиферации в данной группе пациентов превышал показатель группы сравнения при солитарном типе роста опухоли в 12 раз, при множественных узлах – в 8 раз (табл.).

Таблица
Индекс пролиферативной активности и экспрессии рецепторов половых гормонов при различных типах миоматозного роста

Показатель	Миома матки, впервые выявленная (1 группа, n=69)		Миома матки, рецидивирующая (2 группа, n=11)	
	Солитарный рост (n=31)	Мультифокальный рост (n=35)	Солитарный рост (n=4)	Мультифокальный рост (n=7)
Уровень экспрессии Ki-67, % (M±m)	0,08±0,005	0,24±0,011	1,03±0,020**	1,97±0,017**
Уровень экспрессии эстрогена-α, TS, баллы	7,25	7,58	6,13**	6,43**
Уровень экспрессии прогестерона, TS, баллы	7,21	6,98	7,41*	7,72**

Примечание: * – (p≥0,05); ** – (p<0,01).

Исследование экспрессии половых гормонов в группах не показало существенных различий в зависимости от критерия множественного роста опухоли. Во всех случаях интенсивность реакции носила умеренный или выраженный характер с большой долей ДАВ-позитивно окрашенных ядер. Однако у пациентов с рецидивом опухоли отмечалось достоверное снижение экспрессии эстрогена-α при сохраненном или даже повышенном уровне прогестероновых рецепторов. Это согласуется с данными

других исследований о ведущей роли прогестерона в инициации способствующих развитию миомы матки молекулярно-генетических нарушений [7, 8]. Эстрогену, некогда воспринимаемому как центральное звено в патогенезе роста миоматозных узлов, на сегодняшний день отводят только роль кофактора, усиливающего прогестероновую активность [1, 2].

Сниженная экспрессия половых гормонов у лиц с рецидивирующей миомой может быть следствием ранее проводимой гормональной терапии блокаторами гонадотропинов.

Невысокий уровень пролиферативной активности миоматозной ткани объясним доброкачественным характером опухолей, однако вполне логичным представляется возрастание индекса при быстром росте миомы, клеточном и митотически активном ее типе – преимущественно в зонах роста, определяемых вокруг сосудов.

Изменение стромы лейомиомы с возрастанием гипертрофии миоцитов и пролиферации элементов варьировало не только количественно, но и качественно. При гистологическом типе простой миомы наименее выраженная пролиферация лейомиоцитов имела место при опухоли простого типа, рост которой происходил преимущественно за счет клеточной гипертрофии.

Прогнозируемой в зависимости от гистологического типа миомы оказалась выраженность экспрессии Ki-67: наиболее низкая прослеживалась при простой опухоли и возрастала до средних значений при клеточном типе. Зрелые коллагеновые волокна со вторичными изменениями в фибробластах демонстрировали в образцах простой лейомиомы сокращение количества с нарушением соотношения коллагена I и III типов и на фоне избыточного стромообразования характеризовали клеточный тип опухоли.

Увеличение размеров митотически активной лейомиомы сопровождалось повышенной экспрессией рецепторов стероидных гормонов и высоким индексом пролиферации, наряду с гипертрофией миоцитов, максимальной в периваскулярных зонах роста на фоне избыточного стромообразования.

Заключение. Особенности гистологических типов миомы матки, реализовавшиеся за счет разной пролиферативной и стероидной активности, проявлялись в морфогенетически неоднородных стромально-паренхиматозных взаимоотношениях. Информативность иммуногистохимических исследований заключалась в уточнении характера экспрессии маркеров пролиферации, корреляция которых с гистологическими характеристиками лейомиомы позволяет прогнозировать рецидив миоматозного роста после органосохраняющих вмешательств.

Литература

1. Буянова, С. Н. Современные аспекты роста миомы матки / С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 12 (4). – С. 42–48.
2. Ищенко, А. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. И. Ищенко, М. А. Ботвин, В. И. Ланчинский. – М., 2010.
3. Киселев, В. И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В. И. Киселев, И. С. Сидорова, А. Л. Унанян. – М., 2011.
4. Сидорова, И. С. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста /

- И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, М. Б. Агеев [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 18–21.
5. Azimpouran, M. Immunohistochemical profile of uterine leiomyomas; a comparison between different subtypes / M. Azimpouran, S. Vazifekah, F. Moslemi [et al.] // Niger. Med. J. – 2016 – Vol. 57, № 1. – P. 4–8.
6. Chabbert-Buffet, N. Fibroid growth and medical options for treatment / N. Chabbert-Buffet N., Esber, P. Bouchard // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 102, № 3. – P. 630–639.
7. Commandeur, A. E. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth / A. E. Commandeur, A. K. Styer, J. M. Teixeira // Hum. Reprod. Update. – 2015. – Vol. 21, № 5 – P. 593–615.

8. Kim, J. J. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma / J. J. Kim, E. C. Sefton // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 25, № 358(2). – P. 223–231.
9. Plewka, A. Processes of apoptosis and cell proliferation in uterine myomas originating from reproductive and perimenopausal women / A. Plewka, D. Plewka, P. Madej [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2011. – Vol. 49, № 3. – P. 398–404.
10. Taylor D. K. Recent scientific advances in leiomyoma (uterine fibroids) research facilitates better understanding and management / D. K. Taylor, K. Holthouser, J. H. Segars, P. C. Leppert // *F1000Res.* – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 183. doi: 10.12688/f1000research.6189.1

References

1. Buyanova S. N., Yudina N. V., Gukasyan S. A., Mgeliashevily M. V. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. – The Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist.* 2012;12(4):42–48.
2. Ishchenko A. I., Botvin M. A., Lanchinskiy V. I. *Mioma matki: etiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie.* Moscow; 2010.
3. Kiselev V. I., Sidorova I. S., Unanyan A. L. *Giperplasticheskie protsessy organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy: teoriya i praktika.* Moscow; 2011.
4. Sidorova I. S., Unanyan A. L., Ageev M. B., Vedernikova N. V., Zholobova M. N. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya. – Obstetrics. Gynecology. Reproduction.* 2012;6(4):18–21.
5. Azimpouran M., Vazifekah S., Moslemi F., Piri R., Naghavi-Behzad M. *Niger. Med. J.* 2016;57(1):4–8.
6. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. *Fertil. Steril.* 2014;102(3):630–639.
7. Commandeur A. E., Styer A. K., Teixeira J. M. *Hum. Reprod. Update.* 2015;21(5):593–615.
8. Kim J. J., Sefton E. C. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;358(2):223–231.
9. Plewka A., Plewka D., Madej P. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2011;49(3):398–404.
10. Taylor D. K., Holthouser K., Segars J. H., Leppert P. C. *F1000Res.* 2015;6(4):183. doi: 10.12688/f1000research.6189.1

Сведения об авторах:

Баширов Эдуард Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89882425536; e-mail: edikbashirov@rambler.ru

Чуприненко Людмила Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 88612570509; e-mail: klinika@bagk-med.ru

Крутова Виктория Александровна, доктор медицинских наук, доцент; тел.: 88612570509; e-mail: klinika@bagk-med.ru

© Г. А. Файзуллина, Ф. З. Мирсаева, 2018

УДК 616.5-089

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13011>

ISSN – 2073-8137

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФУРУНКУЛА ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Г. А. Файзуллина, Ф. З. Мирсаева

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

ETIOPATHOGENETIC FEATURES OF THE FURUNCLE OF THE MAXILLOFACIAL REGION

Fajzullina G. A., Mirsaeva F. Z.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Было проведено обследование 45 больных с фурункулами челюстно-лицевой области (ФЧЛО). Исследован полиморфизм генов, детерминирующих патогенность и антибиотикорезистентность чистой культуры *S. aureus*, полученной при ФЧЛО. Показаны иммунологические особенности пациентов с ФЧЛО: лимфопения, снижение уровня общих Т-лимфоцитов (CD3+), подавление ФА нейтрофилов, селективная недостаточность IgA и увеличение концентрации IgG в группе больных с рецидивирующим течением. В раневом экссудате в 58,54 % случаев обнаруживались метициллин-резистентные культуры *S. aureus* (MRSA). Клинические культуры *S. aureus* отличались наличием фрагментов генов цитолитического токсина (pvl-F) и стафилококкового энтеротоксина С (sec 3) в 58,54 и 41,46 % случаев соответственно, что сопровождалось частыми рецидивами заболевания. Таким образом, наблюдается активация защитных факторов на дисбиотический процесс в микрэкосистеме кожи при фурункуле с угнетением механизмов естественной защиты. Наличие двух ведущих генетических маркеров *S. aureus*, экспрессирующих токсин Panton-Valentine лейкоцидин (PVL-F) и энтеротоксин С3 (SEC3), может определять развитие и рецидивирование ФЧЛО, а также подтверждает этиологически значимую роль *S. aureus*, присутствующего на слизистой оболочке носовых ходов, зева и кожных покровов.

Ключевые слова: фурункул челюстно-лицевой области, иммунологическая реактивность, *S. aureus*, ПЦР, гены факторов патогенности