

DOI: 10.52705/2788-6190-2025-01.1-15
УДК 618.14-006.36-089.87-039.73-06:618.17

Особливості патогенезу міоми матки у жінок репродуктивного віку

О. Т. Ткаченко

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: вивчити особливості патогенезу міоми матки.

Матеріали та методи. Для дослідження відібрані 122 пацієнток репродуктивного віку з повільним і швидким типом росту міоми матки. Проспективне дослідження 80 жінок із субсерозною та інтрамуральною локалізацією міоматозних вузлів, проведення пайпель-біопсії ендометрія.

Результати пайпеля зумовили виділити дві окремі клінічні групи за рецепторним компонентом міоми (експресія естрогену і прогестерону). Залежно від експресії стероїдних рецепторів міоми було призначено консервативну терапію в двох досліджуваних групах під контролем УЗД у динаміці. Для імуноморфологічного дослідження в післяопераційний період зразки готували відповідно до стандартних методик.

Результати. Згідно з результатами імуногістохімії, ріст міоматозних вузлів відбувається не лише за рахунок домінування експресії прогестерону, але й за участю естрогенових рецепторів. Можна передбачити, що більшою мірою на розвиток і ріст міоми матки впливає не окремо естроген або прогестерон, а їх комплексна взаємодія.

Рецепторний компонент міом залежно від типу клінічного росту міоми різний. У міом із швидким типом росту переважають і естрогенові, і прогестеронові рецептори, на відміну від повільнорослих, де підвищені лише прогестеронові рецептори. Зіставлення динаміки росту і розмірів міоми, а також рівня експресії рецепторів клітин ендометрія до статевих стероїдних гормонів за допомогою статистичного аналізу по методу Спірмена виявило наступну закономірність: експресія естрогену і прогестерону в міомі матки має позитивну лінійну кореляційну залежність від ступеня експресії в стромі ендометрія ($r = 0,6$); $p = 0,02$.

Висновки. Експресія рецепторів естрогену і прогестерону має прямий лінійний зв'язок у міометрії і стромі ендометрія в одній і тій самій матці. Аналіз проведених досліджень дозволив дійти висновку про те, що визначення рецептивності стероїдних гормонів ендометрія може слугувати діагностичним критерієм для оцінювання рецептивного компонента міоми матки.

Отримані дані дозволяють поширити уявлення про патогенез міоми матки у жінок репродуктивного віку та науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: міома матки, репродуктивний вік, патогенез.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Міома матки – найбільш поширеніша доброякісна пухлинна патологія репродуктивного віку, яка істотно негативно впливає на здоров'я жінок. При цьому, незважаючи на значне поширення цієї патології, її патогенез дотепер не вивчений повною мірою. Незважаючи на консервативну терапію, хірургічний підхід у лікуванні міоми матки залишається методом вибору [1, 2].

Виявлення міоми матки у світі у жінок фертильного віку становить 20–40%, крім того, від 5% до 10% випадків жіночого безпліддя пов'язують з її наявністю [3–5]. Близько 30–50% жінок відзначають симптоми, які негативно позначаються на їх здатності працювати і вимагають звернення по медичну допомогу. До таких симптомів належать не лише аномальні маткові кровотечі і пов'язані з ними випадки анемії, але й хронічний біль в ділянці таза, біль у спині, почастішання сечовипускання, а також проблеми, пов'язані з перериванням вагітності, і передчасні пологи.

На сьогодні в розвитку лікування міоми існує багато консервативних способів. До них належать фармакологічні методи, гормональна терапія, а також різна процедурна техніка [6–8]. Проте, незважаючи на різноманітність консервативних методів, ефективність і довгострокові результати незрідка залишають бажати кращого. Нині провідним методом лікування міоми матки є хірургічний метод – міомектомія, гістеректомія та інші види операцій. Під час виконання оперативних втручань на матці з приводу міоми у жінок фертильного віку не завжди вдається органозбереження, що призводить до зниження кумулятивного коефіцієнта народжуваності [9–11].

Враховуючи, що міома матки є гормонозалежним утворенням, співвідношення рецепторів естрогену і прогестерону в різних міоматозних вузлах може змінюватися.

Отже, велика кількість ускладнень міоми матки, що знижують якість життя і мають високі ризики, вплив на жіночу фертильність, а також високу частоту операцій з діагнозом міоми матки, свідчать про актуальність теми роботи.

Мета дослідження: вивчити особливості патогенезу міоми матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для дослідження були відібрані 122 пацієнток репродуктивного віку з міомами матки, які ростуть повільно та швидко.

Критерії включення:

- невагітні жінки віком 22–39 років, які підписали інформовану згоду і були здатні відповідально дотримувати положення протоколу дослідження.

Критерії виключення:

- вагітні,
- вік до 22 років і старше 40 років,
- відмова від участі в дослідженні,
- порушення менструального циклу,
- гормональна терапія в анамнезі,
- гістеректомія, виконана з приводу пухлин малого таза.

Проспективне дослідження 80 жінок із субсерозною та інтрамуральною локалізацією міоматозних вузлів, проведення пайпель-біопсії ендометрія. За результатами пайпеля було виділено дві окремі клінічні групи за рецепторним компонентом міоми (експресія естрогену і прогестерону). Залежно від експресії стероїдних рецепторів міоми, призначили консервативну терапію в двох досліджуваних групах під контролем УЗД у динаміці.

Для імуноморфологічного дослідження у післяопераційний період зразки готували відповідно до стандартних методик [3, 7, 11].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до мети дослідження гінекологічне обстеження пройшли 202 жінки з дітородним потенціалом, яким був встановлений діагноз міоми матки. Основним видом дослідження було морфологічне (гістологічне і імуногістохімічне). У результаті по кількості спостережуваних пацієнток було вивчено 202 зразки тканин міоми матки різної локалізації – субмукозної, інтрамуральної, субсерозної.

Перший етап включав вивчення групи А (оперовані жінки) ($n = 122$) для визначення рівня експресії стероїдних рецепторів (естроген/прогестерон) у міоматозних вузлах і ендометрії з метою виявити взаємозв'язок між ними. А також визначення маркера проліферації Ki-67, маркера інгібітору апоптозу Bcl-2 і онкопротеїну p53 в міоматозних вузлах і їх взаємозв'язок з рецепторами. За результатами проведеного дослідження планувалось виявити чи змінюється рецепторний компонент міоми матки залежно від клінічного типу росту міоми.

На другому етапі в групі В (консервативне лікування) ($n = 80$), спираючись на результати першого етапу, встановлювали рівень рецепторів естрогену і прогестерону в пайпель-біоптаті ендометрія з метою підбору індивідуалізованого медикаментозного лікування для кожної жінки, зважаючи на рецептори, наявні в ендометрії.

У результаті проведених імуноферментних досліджень спостережуваних жінок ($n = 202$) фертильного віку з міомою матки визначили експресію рецепторів до стероїдних гормонів в міоматозних вузлах і ендометрії. Результати проведених досліджень на визначення експресії рецепторів стероїдних гормонів наведені в табл. 1.

Оцінювання експресії рецепторів стероїдних гормонів здійснювали в бальній системі за шкалою оцінки Allred (від 3 до 6 балів).

Як видно з табл. 1, у жінок репродуктивного віку з міомою матки в двох досліджуваних групах переважали прогестеронзалежні міоми.

У групі А (оперовані пацієнтки) середня експресія рецепторів естрогену становила в тканині міоми матки 4 бали за шкалою Allred, що є підвищеною мірою експресії. Експресія естрогену в ендометрії у пацієнток групи А становила 3 [2; 3] бали за шкалою оцінки Allred.

У групі В (консервативне лікування жінок з міомою матки) середня експресія до рецепторів естрогену в пайпель-біоптаті ендометрія становила 3 [1; 6] бали.

Рівень експресії прогестеронових рецепторів групи А у тканині міоми матки фіксували в 6 [4; 7] балів, а в ендометрії – 5 [4; 6] балів за шкалою по Allred. Дані показники є високим рівнем експресії.

Таблиця 1

Стан рецепторів міоматозних вузлів і ендометрія у спостережуваних жінок, $n = 202$

Стероїдні рецептори	Група А, $n = 122$		Група В, $n = 80$
	Міоматозний вузол (бали)	Пайпель ендометрія, (бали)	Пайпель ендометрія (бали)
Естроген (ER)	4 [3; 5]	3 [2; 3]	3 [1; 6]
Прогестерон (PR)	6 [4; 7] *	5 [4; 6] *	6 [1; 8] *

Примітка. * – достовірність між рівнями естрогену і прогестерону ($p < 0,05$).

Таблиця 2

**Модальність рецепторів міоматозних вузлів і ендометрія у спостережуваних жінок
залежно від типу росту міоми матки, n = 202**

Тип росту міоми	ER (вузол) бали	ER (ендометрій) бали	PR (вузол) бали	PR (ендометрій) бали
Підгрупа I, швидко росте, n = 120	5 [4; 8] *	4 [3; 6] #	7 [4; 8] *	6 [5; 8] #
Підгрупа II, повільно росте, n = 82	2 [2; 3]	1 [1; 2]	4 [4; 5]	3 [1; 4]

Примітки: * – Достовірна відмінність ER/PR між міомами матки, які швидко або повільно ростуть ($p < 0,01$); # – достовірна відмінність ER/PR між міоматозним вузлом і ендометрієм ($p < 0,02$).

У групі В рецептори прогестерону в ендометрії також експресували досить високо – 6 [1; 8] балів.

Залежно від клінічного типу росту міоми матки (швидко росте, повільно росте) в анамнезі захворювання також визначили рецепторний статус. Отримані результати представлені в табл. 2.

Як видно з табл. 2, залежно від швидкого або повільного типу росту, міоматозні вузли мають різний рецепторний статус.

У жінок із швидким типом росту міоми матки переважала експресія рецепторів естрогену 5 [4; 8] і прогестерону 7 [4; 8] балів у тканині міоми за шкалою Allred ($p < 0,01$). Показники рецепторів естрогену в 5 і прогестерону – 7 балів є високою мірою експресії. Причому кількість рецепторів прогестерону була в 1,4 раза вище за рецептори естрогену в міомі матки.

При повільному типові росту міоми матки визначалися істотні відмінності в рецепторному статусі міоматозних вузлів. Експресія рецепторів до естрогену в цих міомах становила 2 [2; 3] бали, що є низьким ступенем експресії, а до рецепторів прогестерону 4 [4; 5] бали за шкалою Allred ($p < 0,02$).

Експресія прогестеронових рецепторів у 4 бали є високою. У міомах матки, що ростуть повільно, кількість прогестеронових рецепторів у 2 рази перевищує кількість естрогенових рецепторів у тканині міоми. Ці результати доводять вплив прогестерону на проліферацію клітин міоцитів і ріст міоми матки.

Імуногістохімічний аналіз ендометрія до рівня експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів продемонстрував кореляційні стосунки з міоматозними вузлами.

Так, при міомі із швидким типом росту рівень експресії рецепторів естрогену в ендометрії за шкалою Allred був визначений у 4 [3; 6] бали, а прогестеронові рецептори оцінені в 6 [5; 8] балів за Allred ($p = 0,001$). Як видно з цих даних, рецепторний компонент ендометрія відповідає рецептивності тканини міоми матки залежно від типу росту міоми. При підвищенні експресії естрогену і прогестерону в міомі підвищується кількість стероїдних рецепторів і в ендометрії.

Стан рецепторів ендометрія при повільному типові росту міоми матки відрізнявся від міоми, що швидко росте. При повільному типові росту міоми матки у жінок фертильного віку рівень естрогенових рецепторів становив 1 [1; 2] бал, а прогестеронових – 3 [1; 4] бали за шкалою Allred в ендометрії ($p = 0,001$). Тобто, співвідношення рівня експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів дорівнювало 1:3 у бік збільшення других.

Отже, специфіка експресивного потенціалу рецепторів жіночих статевих гормонів у період репродуктивної фази на тлі міоми матки полягає в підвищенні їх експресії до прогестерону.

Проте згідно з результатами імуногістохімії, ріст міоматозних вузлів відбувається не лише за рахунок домінування експресії прогестерону, але й за участю естрогенових рецепторів. Можна передбачити, що більшою мірою на розвиток і ріст міоми матки впливає не окремо естроген або прогестерон, а їх комплексна взаємодія.

Рецепторний компонент міом залежно від типу клінічного збільшення міоми різний. У міом, що швидко ростуть, переважають і естрогенові, і прогестеронові рецептори, на відміну від повільного типу росту міоми, де підвищені лише прогестеронові рецептори.

Зіставлення динаміки росту і розмірів міоми, а також рівня експресії рецепторів клітин ендометрія до статевих стероїдних гормонів за допомогою статистичного аналізу за методом Спірмена виявило наступну закономірність: експресія естрогену і прогестерону в міомі матки має позитивну лінійну кореляційну залежність від ступеня експресії в стромі ендометрія ($r = 0,6$; $p = 0,02$).

ВИСНОВКИ

Отже, експресія рецепторів естрогену і прогестерону має прямий лінійний зв'язок в міометрії і стромі ендометрія в одній і тій самій матці. Аналіз проведених досліджень дозволив дійти висновку про те, що визначення рецептивності стероїдних гормонів ендометрія може слугувати діагностичним критерієм для оцінювання рецептивного компонента міоми матки.

Отримані дані дозволяють поширити уявлення про патогенез міоми матки у жінок репродуктивного віку та науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

The women of reproductive age have features of pathogeny of uterine fibroids

O. T. Tkachenko

The objective: to learn the features of pathogeny of uterine fibroids.

Materials and methods. For research selected 122 patients of reproductive age from slow-growing and by a fast-growing uterine fibroids. Prospective research is 80 women with subserosal and intramural localization of myomatous nodes, conduct of pipelle-biopsy of endometrium.

The results of pipelle resulted in the selection of two separate clinical groups on the receptor component of uterine fibroids (expression of estrogen and progesterone). Depending on expression of steroid receptors of uterine fibroids, appointed conservative therapy in two investigated groups under control Ultrasonic research in a dynamics. For immunomorphological research in a postoperative period standards prepared in respectively with standard methods.

Results. In obedience to the results of immunohistochemical research, growth of myomatous nodes takes place not only due to prevailing of expression of progesterone, but also with participation of estrogen receptors. It is possible to provide for, that in a greater degree on development and growth of uterine fibroids estrogen or progesterone influences not separately, but them complex co-operating with each other.

The receptor component of myoma depending on type of clinical growth of uterine fibroids is different. At fast-growing myoma prevail to and estrogen, and progesterone receptors, on abolition of slow-growing, where enhanceable only to progesterone receptors. Comparison of dynamics of growth and sizes of uterine fibroids, and also level of expression of receptors of cages of endometrium to the sexual steroid hormones by a statistical analysis on the method of Spirmen

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

found out the following conformity to law: expression of estrogen and progesterone in a uterine fibroids has positive linear cross-correlation dependence on the degree of expression in stroma of endometrium ($r = 0,6$) of $p = 0,02$.

Conclusions. Expression of receptors of estrogen and progesterone has direct linear connection in a myometrium and stroma of endometrium in a the same uterus. The analysis of the conducted researches allowed to come to the conclusion that determination of receptivity of steroid hormones of endometrium can serve as a diagnostic criterion for the estimation of receptive component of uterine fibroids.

Findings allow to spread the picture of pathogeny of uterine fibroids for the women of reproductive age and scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures.

Keywords: uterine fibroids, reproductive age, pathogenesis.

Відомості про автора

Ткаченко Ольга Тарасівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. м. Київ
e-mail: pearl.olga@gmail.com

Information about the author

Tkachenko Olha T. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
e-mail: pearl.olga@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Vázquez-Martínez ER, Bello-Alvarez C, Hermenegildo-Molina AL, et al. Expression of Membrane Progesterone Receptors in Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Endometriosis. 2020 Jul 13;2020:2196024. doi: 10.1155/2020/2196024
2. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? Int J Mol Sci. 2019 Aug 5;20(15):3822. doi: 10.3390/ijms20153822.
3. Lessey BA, Young SL. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone. Semin Reprod Med. 2024 Sep;32(5):365-75. doi: 10.1055/s-0034-1376355
4. Akoum A, Al-Akoum M, Lemay A, Maheux R, Leboeuf M. Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain. Fertil Steril. 2008 Jun;89(6):1618-24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.019.
5. Chen P, Wang DB, Liang YM. Evaluation of estrogen in endometriosis patients: Regulation of GATA-3 in endometrial cells and effects on Th2 cytokines. J Obstet Gynaecol Res. 2016 Jun;42(6):669-77. doi: 10.1111/jog.12957.
6. Huang Y, Zeng C, Wu PL, Zhou Y, Peng C, Xue Q, Zhou YF. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. Vascular endothelial growth factor is up-regulated by leukemia inhibitory factor and interleukin-6 in human endometriotic stromal cells. 2019 May 25;54(5):324-29. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.05.007.
7. Danastas K, Miller EJ, Hey-Cunningham AJ, Murphy CR, Lindsay LA. Expression of vascular endothelial growth factor A isoforms is dysregulated in women with endometriosis. Reprod Fertil Dev. 2018 Mar;30(4):651-7. doi: 10.1071/RD17184.
8. Verit, F. F. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy I F.F. Verit, O. Yucel II Asian Pac. J. Cancer Prev. -2023. - Vol. 14, № 10. - P. 5589-97.
9. Zhou Y, Zhao RH, Tseng KF, Li KP, Lu ZG, Liu Y, Han K, Gan ZH, Lin SC, Hu HY, Min DL. Sirolimus induces apoptosis and reverses multidrug resistance in human osteosarcoma cells in vitro via increasing microRNA-34b expression. Acta Pharmacol Sin. 2024 Apr;37(4):519-29. doi: 10.1038/saps.2015.153
10. Rai, P. The role of DJ-1 in the pathogenesis of endometriosis I P. Rai, S. Shivaji II PLoS One. - 2021. - Vol. 6, № 3. - e18074.
11. Donninger H, Schmidt ML, Mezzanotte J, Barnoud T, Clark GJ. Ras signaling through RASSF proteins Semin Cell Dev Biol. 2024 Oct;58:86-95. doi: 10.1016/j.semdcb.2016.06.007