

## Акушерство та гінекологія

УДК [618.14-002+618.14-006]-091.8-07

DOI 10.11603/24116-4944.2016.2.6873

© А. Я. Сенчук, С. Г. Гичка, О. Б. Покровенко, І. О. Доскоц

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет УАНМ»

### ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ЛЕЙОМІОМАТОЗНИХ СТРУКТУР НА ФОНІ АДЕНОМІОЗУ

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ЛЕЙОМІОМАТОЗНИХ СТРУКТУР НА ФОНІ АДЕНОМІОЗУ. З метою вивчення морфологічних критеріїв, що вказують на наявну тенденцію до росту лейоміоми, прогресування аденоміозу, дифузного лейоміоматозу, гіперпластичних процесів в ендометрії і для вибору тактики оперативного лікування досліджено 15 випадків операційного матеріалу пацієнок, яким була виконана екстирпація матки. Визначено, що аденоміоз частіше поєднується з дифузним лейоміоматозом тіла матки. У вогнищах лейоміоматозу, розташованих перифокально ділянкам аденоміозу, спостерігається мінімальна активність (Ki-67) гладком'язових клітин; більш периферично – реакція є негативною, що свідчить про незначну роль дифузного лейоміоматозу в процесах росту та збільшення розмірів матки. Експресія стероїдних рецепторів в ендометрії найбільш виражена у функціональному шарі і зменшується в базальних відділах.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОМЕТРИЯ И ЛЕЙОМИОМАТОЗНЫХ СТРУКТУР НА ФОНЕ АДЕНОМИОЗА. С целью изучения морфологических критериев, которые указывают на имеющуюся тенденцию к росту лейомиомы, прогрессирования аденомиоза, диффузного лейомиоматоза, гиперпластических процессов в эндометрии и для выбора тактики оперативного лечения исследовано 15 случаев оперативного материала пациенток, которым была выполнена экстирпация матки. Выявлено, что аденомиоз чаще сочетается с диффузным лейомиоматозом тела матки. В очагах лейомиоматоза, располагающихся перифокально участкам аденомиоза, наблюдается минимальная активность (Ki-67) гладкомышечных клеток; к периферии реакция негативная, что свидетельствует о незначительной роли диффузного лейомиоматоза в процессах роста и увеличения размеров матки. Экспрессия стероидных рецепторов в эндометрии наиболее выражена в функциональном слое и уменьшается в базальных отделах.

PATHOMORPHOLOGICAL AND IMMUNOGISTOCHEMICAL ENDOMETRIUM MARKERS AND LEYOMIOMATOSIS STRUCTURES ON THE BACKGROUND OF ADENOMIOSIS. In order to study morphological criteria indicating the existing trend to growth of leiomyoma, adenomyosis progression, diffuse leiomyomatosis, hyperplastic processes in the endometrium and choice of tactics of surgical treatment we investigated 15 cases of surgical specimens of patients who underwent hysterectomy. We defined that adenomyosis is often combined with diffuse uterine leiomyomatosis. The minimal activity (Ki-67) of smooth muscle cells was noticed in leiomyomatosis, which are located perifocally to the adenomyosis area; more peripheral – reaction is negative and we can say that the role of diffuse leiomyomatosis in the processes of growth and uterine sizes increasing is insignificant. It was found, that in glandular-fibrous endometrial polyps the expression of steroid hormones is lower in stroma and in glandular structures compared to the endometrium.

**Ключові слова:** патологія ендометрія, патоморфологія, імуногістохімія.

**Ключевые слова:** патология эндометрия, патоморфология, иммуногистохимия.

**Key words:** pathology of endo- and myometrium, pathomorphology, immunohistochemistry.

**ВСТУП.** Основним напрямком розв'язання проблеми гіперпластичних процесів матки й ендометрія в сучасній гінекології є вдосконалення методів діагностики і лікування даної патології [1, 3, 4]. Висока частота поєднаної патології тіла матки й ендометрія обумовлює необхідність залучення до лікувально-діагностичного процесу все більшої кількості гінекологів амбулаторної і стаціонарної ланки. За останні роки клінічна практика озброїлася великою кількістю сучасних консервативних і хірургічних методів лікування, але, на превеликий жаль, це не привело до радикального підвищення ефективності лікування [2, 5, 6]. Саме тому, на нашу думку, у лікуванні поєднаної патології ендометрія необхідно враховувати морфологічні й імуногістохімічні особливості уражених тканин. Критерії вибору необхідності гістеректомії залежать як від змін ендометрія (рецидивні гіперпластичні процеси; аденоматозна гіперплазія), так і від патології міометрія (стаціонарний чи прогресивний аденоміоз з різним ступенем поширеності) і, головне, від характеристики

самої лейоміоми матки (з тенденцією до збільшення, великих розмірів, множинна, субмукозна і з геморагічним синдромом).

Мета дослідження – виявити морфологічні критерії, що вказують на наявну тенденцію до росту лейоміоми, прогресування аденоміозу, дифузного лейоміоматозу, гіперпластичних процесів в ендометрії для вибору тактики оперативного лікування.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 15 випадків операційного матеріалу пацієнок, яким була виконана екстирпація матки. Хворим до оперативного втручання виконували діагностичне вишкрібання стінок цервікального каналу і порожнини матки. Після оперативного втручання здійснювали морфологічне дослідження видалених структур.

Зскрібки ендометрія та фрагменти операційного матеріалу (ендометрій, вогнища аденоміозу, ділянки лейоміоматозу, тканина лейоміом) фіксували у 10 % розчині нейтрального забуферного формаліну (рН 7,4) протягом

24 годин. Після дегідратації кусочки заливали в парафін за стандартною методикою. Гістологічні препарати завтовшки 4–5 мкм фарбували гематоксиліном та еозином. На серійних парафінових зрізах завтовшки 3–4 мкм проводили імуногістохімічне дослідження для виявлення естрогенових (EP), прогестеронових (ПР), андрогенових (AP) рецепторів, активності проліферативних процесів (Ki-67) з використанням системи візуалізації EnVision з діамінобензидином. Препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра. Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали так: 0 – відсутність реакції, + – слабка реакція у невеликій кількості клітин епітелію і строми; ++ – слабка або помірна реакція у великій кількості, або виражена реакція менш ніж у чверті поля зору; +++ – виражена реакція більш ніж у чверті поля зору [7]. Гістологічні препарати вивчали з використанням мікроскопа «Olympus C 5050 Z» та програмного забезпечення «OlympusDP-Soft».

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

У тілі матки визначались лейоміоми різних розмірів, частіше всього – множинні. Лейоміоми мали типову будову з ділянками проліферації гладеньком'язових клітин.

У більшості випадків гістеректомії виявлявся ендометрій проліферативного типу з ознаками гіперплазії. Лейоміоми тіла матки і аденоміоз часто супроводжувались гіперпластичними процесами в ендометрії – різними формами гіперплазій, утворенням поліпів. Однак спостерігалась і субатрофія залоз із кістозним їх розширенням. На ділянках субмукозної лейоміоми ендометрій зазнає ще більше атрофічних змін і значно потоншується. Виявляються ділянки деепітелізації (ерозування) слизової оболонки над лейоміомою. У таких випадках можлива трансудація в порожнину матки, і навіть феномен серозометри. При цьому спостерігається мікроскопічна близькість кровоносних судин лейоміоми і міометрія до простіту матки, що є фактором розвитку метрорагій.

Експресія EP в епітелії залоз ендометрія досягає 90–100 %. Інтенсивність зафарбування 3+. Покривний епітелій ендометрія зафарбовується менш інтенсивно (1+ – 3+) і таких клітин близько 60 %, інтенсивність зафарбування 2+. У стромі залозисто-фіброзних поліпів ендометрія зафарбування на EP слабо виражене. Також відсутня експресія EP у клітинах стінок кровоносних судин. У ділянках аденоміозу спостерігається більш інтенсивна експресія клітинами строми EP (2+ – 3+) при зафарбуванні 70–80 % клітин строми. У навколишніх зонах міометрія і лейоміоматозу також спостерігається досить інтенсивна експресія EP (2+ – 3+) при фарбуванні 60 % клітин.

При вивченні експресії ПР виявляється позитивне зафарбування з інтенсивністю 3+ в епітелії залоз ендометрія. Покривний епітелій ендометрія зафарбовується менш інтенсивно (1+ – 3+) і таких клітин близько 60 %. Експресія цього маркера клітинами строми ендометрія є нерівномірною і становить близько 40 %, інтенсивність зафарбування 2+. Основна кількість ПР-позитивних клітин строми виявляється у функціональному шарі ендометрія. У стромі залозисто-фіброзних поліпів ендометрія зафарбування на ПР слабо виражене. Також відсутня експресія ПР у стінках кровоносних судин.

Експресія AP виявляється в 5 % клітин залоз ендометрія. Інтенсивність реакції 1+. У стромі слабка позитивна реакція виявляється в 10 % клітин. На відміну від ПР, визначається рівномірний розподіл позитивних клітин у стромі.

Індекс проліферації (Ki-67) в поверхневому епітелії та епітелії залоз становить близько 1 %. Такий самий рівень експресії маркера в клітинах строми ендометрія.

У міометрії в 60 % досліджень випадків визначено ділянки легкого аденоміозу і дифузного лейоміоматозу. Зони проліферації гладеньком'язових клітин локалізуються переважно навколо ділянок аденоміозу.

Слід зазначити, що проліферативні процеси в міометрії навколо ділянок аденоміозу значно більш виражені, ніж в субмукозних зонах міометрія. Разом з тим у певних ділянках лейоміоматозу утворюються зони, бідні на кровоносні судини. Активні проліферативні процеси в ділянках лейоміоматозу спостерігаються також у стінках кровоносних судин (проліферації зазнають як гладеньком'язові клітини, так і ендотелій). Судини набувають поліморфної форми, частина має сплюснену чи зірчасту будову. У ділянках лейоміоматозу спостерігається нерівномірне розташування кровоносних судин, що може бути зумовлене нерівномірним ростом лейоміоматозних вузликів на окремих ділянках.

На окремих ділянках лейоміоматозу гладеньком'язові клітини проліферують у стінках кровоносних судин до такого ступеня, що ендотеліальні клітини межують з гладеньком'язовими. Ріст лейоміоми призводить до проліферації просвітів кровоносних судин, і внаслідок того проліферативні процеси в товщі міометрія відбуваються нерівномірно, виникають порушення кровообігу – при цьому частина судин зазнає стиснення, а інші – розширюються і в них спостерігається більш значний кровообіг, аж до ознак венозного повнокрів'я. У випадку утруднення відтоку крові в просвітах дрібних вен утворюються агрегати і навіть пристінкові тромби. Плазморагія, яка обумовлена венозним повнокрів'ям і стазом крові, є одним із патогенетичних факторів розвитку вогнищового гіалінозу в ділянках лейоміоматозу. Явища гіалінозу спостерігаються периваскулярно і зазвичай поєднуються з вогнищевим фіброзом.

Зазвичай більшого стиснення зазнають венозні судини, ніж артерії, адже в останніх значно вищий гідростатичний тиск.

Інтенсивність реакцій на EP в міометрії, що безпосередньо прилягає до ендометрія, слабо виражена приблизно в 30 % клітин, однак в ділянках лейоміоматозу – експресія інтенсивніша і виявляється в 50 % клітин.

У більш віддалених від ендометрія ділянках лейоміоматозу експресія EP слабо виражена в частині стінок кровоносних судин і сполучнотканинних прошарках, де цей маркер виявляється тільки в окремих клітинах. Якщо лейоміоматозні структури врастають у стінку кровоносних судин, то негативне забарвлення на EP спостерігається тільки в ендотелії. У ділянках лейоміоматозу, які віддалені від ендометрія, і зоні аденоміозу інтенсивність EP невисока і становить близько 50 – 60 % при інтенсивності зафарбування 1+ – 2+.

При вивченні експресії ПР виявлено, що більш інтенсивне зафарбування гладеньком'язових клітин спостерігається безпосередньо навколо вогнищ аденоміозу (позитивних клітин до 70 %). Експресія зменшується в напрямку периферії. Також досить інтенсивно зафарбовуються гладеньком'язові клітини стінок певної частини кровоносних судин у ділянках лейоміоматозу. В сполучнотканинних прошарках реакція на ПР негативна.

Вивчення експресії AP показало, що найбільша інтенсивність реакції спостерігається в ділянках лейоміоматозу, безпосередньо прилеглих до ендометрія та вогнищ аденоміозу. Більш периферично позитивне зафарбування спостерігається в меншій частині гладеньком'язових клітин міометрія та стінок кровоносних судин (10 %). Інтенсивність реакції становить 1+. У вогнищах щільної будови лейоміоматозних вузликів реакція негативна.

У ділянках лейоміоматозу, розташованих безпосередньо навколо вогнищ аденоміозу, проліферативна активність (Ki-67) визначається в окремих гладеньком'язових клітинах. Більш периферично реакція в ділянках лейоміоматозу є негативною.

**ВИСНОВКИ.** 1. Аденоміоз поєднується з дифузним лейоміоматозом тіла матки. У вогнищах лейоміоматозу, розташованих перифокально ділянкам аденоміозу, спостерігається мінімальна активність (Ki-67) гладеньком'язових клітин; більш периферично – реакція є негативною, що свідчить про незначну роль дифузного лейоміоматозу в процесах росту та збільшення розмірів матки.

2. У залозисто-фіброзних і базальних поліпах ендометрія експресія стероїдних гормонів нижча як у стромі, так і в залозистих структурах порівняно з ендометрієм.

3. Експресія стероїдних рецепторів в ендометрії найбільш виражена у функціональному шарі і зменшується в базальних відділах. Позитивне зафарбування гладеньком'язових клітин у ділянках лейоміоматозу найбільш виражене в субмукозних зонах і в перифокальних зонах аденоміозу. Зі збільшенням віддаленості ділянок лейоміоматозних структур експресія гладеньком'язовими клітинами стероїдних гормонів зменшується.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Результати наших досліджень вказують на доцільність подальших морфологічних і імуногістохімічних досліджень у функціональному шарі ендометрія, розташованому в ділянках лейоміоматозу в субмукозних вузлах і перифокальних зонах аденоміозу. Отримані результати вірогідно будуть використані для вибору тактики ведення пацієнток із поєднаною патологією ендо- і міометрія.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко Ю. П. Гістеректомія у жінок репродуктивного віку: найближчі і віддалені наслідки / Ю. П. Вдовиченко, В. О. Рудь // Здоров'я жінчини. – 2011. – № 6 (62). – С. 140–142.
2. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян [и др.] // Врач. – 2011. – № 3. – С. 40–42.
3. Дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе / А. Н. Стрижаков, Н. Е. Кушлинский, М. Н. Шахламова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 5–14.
4. Современные диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В. Н. Запорожан, Т. Ф. Та-

тарчук, В. Г. Дубинина, Н. В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 4–12.

5. Шешукова Н. А. Оценка функционального статуса слизистой оболочки тела матки у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 72–75.

6. Щербина Н. А. Микросателлитная нестабильность и эпигенетические нарушения гена ESRy больных с полипами и гиперплазией эндометрия / Н. А. Щербина, М. А. Карташова // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 3 (69). – С. 124–126.

7. Immunohistochemical analysis of c-Myc, c-Jun and estrogen reception in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium / S. Bircan, A. Ensari, S. Ozturk [et al.] // Pathol. Oncol. Res. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 32–39.

Отримано 11.03.16