ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВНУТРЕННЕГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Хамракулов Т.З.,
Бадриддинов О.У.,
Умаралиев А.А.
Ферганский медицинский институт общественного здоровья

Проведено клинико-морфологическое обследование 50 женщин с внутренним эндометриозом (аденомиозом). Установлено, что аденомиоз развивается преимущественно у женщин в перименопаузальном периоде (после 40 лет) на фоне многократных прерываний беременности. У 90 % пациенток аденомиоз сопровождается развитием множественных лейомиоматозных узлов, в 60 % – железистой гиперплазией эндометрия, в 100 % случаев – фиброзно-кистозной трансформацией или фиброзной дегенерацией яичников. Выделены два морфогенетических варианта аденомиоза: инвазия цитогенной стромы в подлежащий миометрий с образованием эндометриальных желез и инвазия цитогенной стромы по соединительнотканым прослойкам без образования эндометриальных желез с выраженным неоангиогенезом. Миграционная и митогенная активность клеток эндометриальной стромы индуцирует также лейомиоматозную трансформацию миометрия, наиболее выраженную вблизи очагов аденомиоза. Установлено одновременное присутствие в образцах матки активных и неактивных очагов аденомиоза и лейомиоматозных узелков, свидетельствующее о метахронности их развития.

Ключевые слова: *аденомиоз, клинические проявления, УЗ-диагностика, патоморфология.*

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF INTERNAL ENDOMETRIOSIS

Clinical and morphological analysis of 50 cases of internal endometriosis (adenomyosis) was carried out. It was established, that adenomyosis develops predominantly in women during perimenopausal period (after 40 years) on the background of multiple pregnancy interruptions. In 90 % of patients ademomyosis is accompanied with the development of multiple leuomyomatous nodules, 60 % – of glandular hyperplasia of endometrium, in 100 % of cases – fibro-cystic transformation or fibrous degeneration of the ovaries. Two morphogenetic variants of adenomyosis were described: invasion of cytogenic stroma to underlaying

myometrium with formation of endometrial glands and invasion of cytogenic stroma along connective tissue bundles without formation of endometrial glands, but accompanied by expressed neoangiogenesis. Migration and mitogenic activities of endometrial stromal cells induce also leuomyomatous transformation of the myometrium, the most pronounced near the foci of adenomyosis. It was shown the simultaneous presence in the samples of the uterus active and inactive foci of adenomyosis and leuomyomatous nodules, indicating metachrony of their development.

Key words: *adenomyosis, clinical symptoms, ultrasound diagnostics, pathomorphology*

Эндометриоз (ЭМ) продолжает занимать третье место в структуре гинекологических заболеваний после инфекционных заболеваний и миомы матки и остается одной из основных неразрешенных проблем современной гинекологии [3, 6]. По данным разных исследователей, частота ЭМ варьирует от 10 до 50 % у женщин репродуктивного возраста [1], в то же время установление истинной частоты ЭМ в настоящее время не представляется возможным из-за ограниченных диагностических возможностей во время гинекологического обследования [8]. Эндометриоз относится к хроническим заболеваниям, консервативное лечение которого (преимущественно супрессивная гормональная терапия) обусловливает непродолжительный клинический эффект, поскольку не устраняет структурнофункциональные изменения в матке и яичниках (эктопию эндометрия) и вызывающие их причины. В то же время ЭМ обусловливает часто значительные нарушения репродуктивной функции женщин, может быть причиной бесплодия и потери трудоспособности. Некоторые авторы рассматривают возможность раковой трансформации эндометриоидных образований или отмечают высокую ассоциацию ЭМ с неопластическими процессами в матке [9, 12]. Серьезные нарушения репродуктивного здоровья и угрожающие жизни состояния при ЭМ определяют необходимость оперативного лечения, как правило радикального, поскольку паллиативные подходы могут вызывать прогрессирование патологического процесса, усиление болевого синдрома и другие осложнения [8].

Генитальный ЭМ принято подразделять на внутренний (аденомиоз) и наружный (эндометриоз яичников). В настоящее время все большее количество исследователей склоняются к мнению, что аденомиоз и наружный ЭМ целесообразно рассматривать как отдельные нозологические единицы из-за выявленных существенных патогенетических и молекулярно-

биологических особенностей [4, 10]. Результаты таких исследований и клинические наблюдения определяют целесообразность дифференциального подхода к выяснению патогенеза разных клинико-морфологических вариантов генитального ЭМ, поиск новых методических подходов к изучению основных факторов (генетических, эпигенетических, медико-социальных), обусловливающих развитие данного заболевания [3, 11].

Морфологические методы играют ведущую роль в диагностике ЭМ, в определении основных морфогенетических процессов, обусловливающих формирование эндометриальных структур вне эндометрия (установлении роли эндометриального эпителия и стромы, их ассоциаций), выяснении активности морфогенетических превращений, что имеет прогностическое значение. К сожалению, основной материал для постановки диагноза ЭМ получают во время операций при ампутации матки и придатков или частичной резекции яичников. Эти обстоятельства определяют необходимость постоянного сопоставления данных клинико-инструментального обследования и молекулярно-биологических исследований с морфологическими результатами с целью верификации диагноза, полученного с помощью неинвазивных подходов, и разработки методов ранней диагностики эндометриальных поражений.

Цель исследования– клинико-морфологический анализ аденомиоза с выделением его основных морфогенетических вариантов.

Материал и методы

Проведено клинико-морфологическое обследование 50 пациенток (средний возраст 50,1 ± 0,7года) с аденомиозом, проходивших обследование и лечение в РСНПМЦОиР ФОФ в 2019–2023 гг. У всех пациенток аденомиоз был подтвержден при патологогистологическом исследовании. В одном случае выявлен распространенный сочетанный эндометриоз (аденомиоз, эндометриоз яичников, перитонеальный эндометриоз).

Материалом для патологоанатомического исследования послужили образцы ампутированных во время операции маток и резецированных яичников, которые фиксировали в 10 % нейтральном формалине. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, анализировали в универсальном микроскопе «Leica DM 4000b» с использованием цифровой фотокамеры «Leica DFC 320» и компьютерной программы «Leica Qwin». Количественные данные обработаны с помощью методов вариационной статистки с вычислением среднего значения и ошибки среднего.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании аденомиоз регистрировался исключительно у женщин в перименопаузальном периоде: в пременопаузе – у 80%, в менопаузе – у 17%, в постменопаузе – у 3%. В 93% случаев аденомиоз сопровождался множественными интерстициальными лейомиомами матки. При оценке длительности заболевания аденомиозом ориентировались на длительность заболевания миомой матки, которая составила в среднем 7,94 ± 0,97 года (от 1 года до 23 лет). Истинную длительность заболевания аденомиозом, как и его частоту, установить на современном этапе исследований не представляется возможным из-за ограниченных диагностических возможностей. При аденомиозе в сочетании с множественными миомами тела матки женщины чаще всего жаловались на тянущие боли внизу живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей до и после менструации, обильные и длительные менструации, приводящие к анемии. Женщин в менопаузальном периоде беспокоили кровотечения из половых путей, дизурические расстройства (учащенное мочеиспускание, недержание мочи). У 7 (12 %) женщин очаги аденомиоза были выявлены случайно при УЗИ во время профилактического осмотра.

Макроскопически удаленные по поводу аденомиоза матки имели, как правило, шаровидную форму и были увеличены в размерах преимущественно за счет утолщения мышечного слоя. В 62 % случаев аденомиоз сопровождался железистой гиперплазией эндометрия (преимущественно простой гиперплазией эндометриальных желез). В образцах удаленной матки эутопический эндометрий был представлен цитогенной стромой, в которой располагались эндометриальные железы секреторного типа; в отдельных случаях при железистой гиперплазии эндометрия отмечалась кистозная трансформация желез. В таких образованиях эпителий был низким, преимущественно кубическим, в просветах желез содержалась хлопьевидная субстанция. Эндометриоидная гетеротопия проявлялась морфологически во врастании цитогенной стромы в толщу миометрия с образованием эндометриальных желез секреторного типа (рис. 1).

Верификацию очагов аденомиоза обычно проводят по степени их распространенности и морфофункциональной характеристике. При оценке морфофункционального состояния аденомиоза выделяют два направления эволюции его очагов – прогрессию и регрессию, или активные и неактивные очаги [2]. В очагах прогрессирующего (активного) аденомиоза отмечается пролиферация эпителия желез, их секреторные изменения, децидуализация цитогенной стромы. Для очагов регрессирующего (неактивного) аденомиоза характерны кистозная трансформация желез, уплощение (метаплазия)

эпителия. В наших наблюдениях преобладали очаги прогрессирующего аденомиоза, регрессирующие очаги встречались реже.

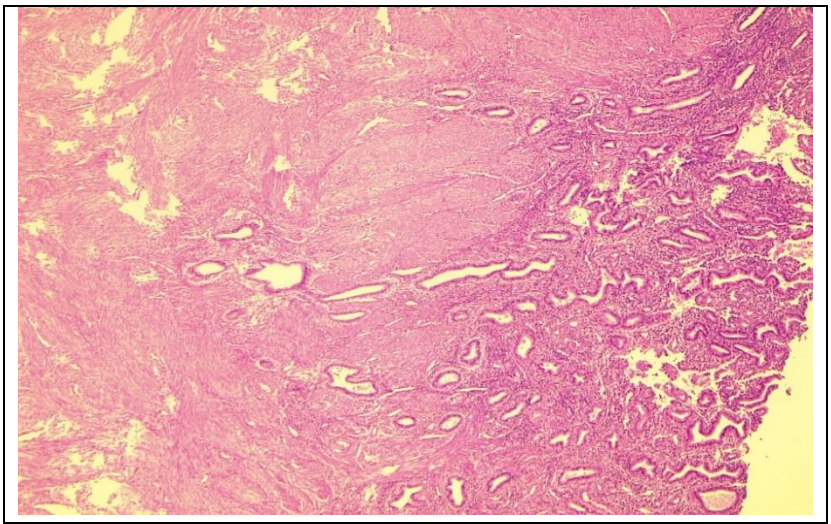


Рис. 1. Микрофото. Аденомиоз. Эндометриоидные железы и цитогенная строма в миометрии. Нарушение архитектоники миометрия в результате формирования лейомиоматозных узелков и хаотичной ориентации лейомиоцитов. ОкраскаH&E. ×200

Чаще встречалась распространенная диффузная и очагово-диффузная формы аденомиоза II–III ст. Следует отметить, что такой подход целесообразен для морфогенетических вариантов аденомиоза с образованием эндометриоидных желез.

При оценке морфофункционального состояния эндометриоидных очагов, образованных цитогенной стромой, отнесение их к прогрессивным (активным) или регрессивным (неактивным) может проводиться по выраженности неоангиогенеза. В наших наблюдениях цитогенная эндометриальная агрессия всегда сопровождалась усилением неоангиогенеза, образованием в очагах эндометриоидных гетеротопий небольших сосудов (капилляров, артериол и вен синусоидного типа), чем по своему морфогенетическому потенциалу напоминала злокачественный пролиферативный процесс (в частности, саркоматозную инвазию в карциносаркомах). По данным литературы, при злокачественной трансформации аденомиоза малигнизации подвергается преимущественно стромальный компонент [12]. Очаги аденомиоза со скоплениями эндотелиоподобных клеток, сосудистыми почками и цепочками, а также многочисленными капиллярами (рис. 2) мы относили к активным (прогрессивным), а очаги с более крупными сосудами синусоидного типа – к

неактивным (покоящимся) (рис. 3). Следует, однако, отметить, что такое деление условно, поскольку морфогенетические превращения при аденомиозе происходят постоянно.

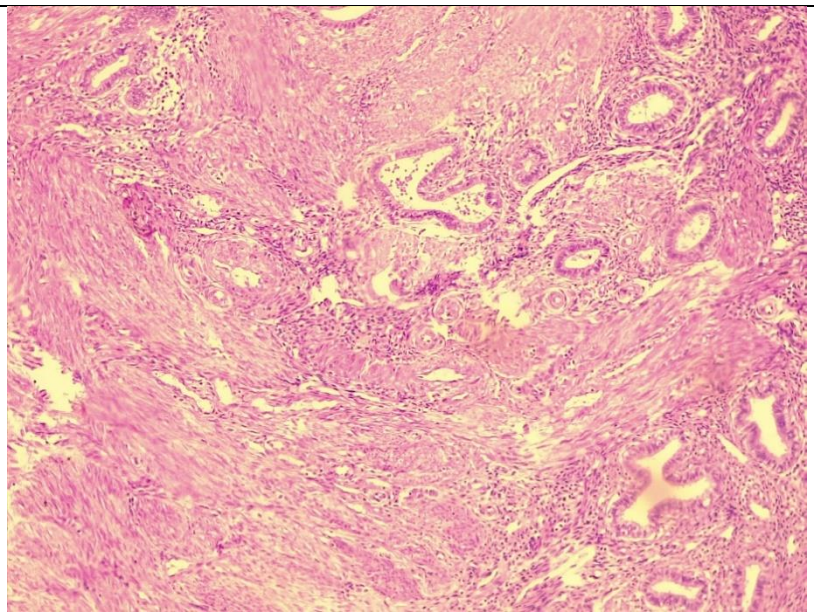


Рис. 2. Микрофото. Очаг аденомиоза с кровеносными сосудами синусоидного типа. Окраска гематоксилином и эозином. ×200

У всех пациенток с аденомиозом выявлены значительные структурно-функциональные изменения яичников: в 67 % случаев аденомиоз сопровождался формированием многочисленных фолликулярных кист в яичниках, их фиброзированием, в 33 % – фиброзной дегенерацией яичников. Эти морфологические изменения отражают выраженную дисфункцию яичников при аденомиозе, которая может быть еще одной причиной дисморфогенеза в матке. Возможно, экспрессия ароматазы цитохрома Р450 в эутопическом и эктопическом эндометрии при эндометриозе различной локализации является не только одним из звеньев патогенеза данного процесса [7], но и представляет компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную на поддержание уровня эстрогенов при дисфункции яичников.

Выявление в нашем исследовании аденомиоза преимущественно у женщин в перименопаузальном периоде согласуется с результатами других исследователей [2], которые показали, что аденомиоз наиболее часто диагностируется у женщин позднего репродуктивного возраста (40,1 %) и в пременопаузе (32 %), но заметно реже – в постменопаузе (15 %). К факторам, провоцирующим развитие аденомиоза, относят, в частности, различные внутриматочные вмешательства (многократные выскабливания, ручное обследование полости матки и др.), которые приводят к разрушению

гистологического барьера между базальным слоем эндометрия и миометрием [1]. В нашем исследовании медицинские аборты в акушерском анамнезе отмечены у 95 % пациенток, при этом у 38 % женщин было выполнено по 5 и более абортов (в половине из этих случаев до 8–15). Кроме этого, у 71 % женщин выполнялись раздельные диагностические выскабливания цервикального канала и стенок полости матки в разное время до проведения оперативных вмешательств. В 2 (3 %) случаях отмечено длительное использование внутриматочных контрацептивных средств, сопровождавшееся осложнениями в виде миометрита.

Многократные повреждения эндометрия/миометрия и нарушения уровня стероидных гормонов (в том числе половых) в организме женщин после проведения медицинских абортов в данной группе обследованных могут быть основными инициирующими причинами эндометриоидной гетеротопии и лейомиоматозной трансформации миометрия. Процессы репаративной регенерации эндометрия/ миометрия в условиях гормонального дисбаланса, вызванного прерыванием беременности, возрастными дисгормональными сдвигами, могут протекать с нарушением регуляции процессов пролиферации и дифференцировки. Значительная (глубокая) альтерация эндометрия при медицинских абортах сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов, многие из которых обладают митогенной и дифференцировочной активностью (т.е. являются факторами роста), усилением экспрессии металлопротеиназ [4, 5, 11, 14]. Все это приводит к модификации внеклеточного матрикса, облегчает инвазию и миграцию эпителиальных и стромальных клеток эндометрия в толщу миометрия, обусловливает эктопический гистогенез. Существенный вклад в эктопию эндометрия вносят, безусловно, генетические факторы, определяющие выраженность дисгормональных нарушений, экспрессию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ, молекул хемотаксиса и адгезии [13].

По данным проведенного исследования, ведущую роль в образовании гетеротопических эндометриоидных очагов в матке играет инвазия стромальных клеток эндометрия в миометрий. Миграционная способность, которую эти клетки проявляют по не выясненным пока причинам, обеспечивает их проникновение по соединительнотканым прослойкам (преимущественно вдоль сосудов) в толщу миометрия. Высокая пролиферативная активность стромальных эндометриальных клеток приводит к образованию очагов аденомиоза. Морфогенетический потенциал стромальных клеток проявляется в их способности индуцировать образование

эндометриальных желез и кровеносных сосудов, гиперплазию гладкомышечных клеток и формирование лейомиоматозных узелков, вероятно, за счет синтезируемых факторов паракринной регуляции. Это обосновывает необходимость детального изучения биологии мультипотентных стромальных клеток эндометрия с целью разработки способов регуляции их митогенной и миграционной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н.* Эндометриозы: Руководство для врачей. М., 2006. 416 с.

2. *Аничков Н.М., Печеникова В.А.* Сочетание аденомиоза и лейомиомы матки // Архив патологии. 2005. № 3. С. 31–34.

3. *Аничков Н.М., Печеникова В.А., Костючек д.Ф.* Клиникоморфологические особенности эндометриоидной болезни: аденомиоза,
эндометриоза яичников, экстрагенитального эндометриоза // Архив патологии. 2011. № 4. С. 5–10.

4. *Волощук И.Н., Ромаданова Ю.А., Ищенко А.И., Бахвалова А.А.* Молекулярно-биологические аспекты патогенеза аденомиоза // Архив патологии. 2007. № 3. С. 56–60.

5. *Горбачева Ю.В., Ромаданова Ю.А., Соломахина М.А. и др.* Особенности экспрессии Е-кадгерина и β-катенина при аденомиозе // Архив патологии. 2008. № 5. С. 12–16.

6. *зайратьянц О.В., Адамян Л.В., Андреева Е.Н. и др.* Молекулярнобиологические особенности эктопического и эутопического эндометрия при генитальном эндометриозе // Архив патологии. № 5. С. 6–12.

7. *зайратьянц О.В., Адамян Л.В., Сонова М.М. и др.* Экспрессия ароматозы цитохрома Р450 в эктопическом и эутопическом эндометрии при эндометриозе // Архив патологии. 2008. № 5. С. 16–19.

8. *Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Станоевич И.В. и др.* Современные проблемы наружного генитального эндометриоза // Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 67–73.

9. *Коган Е.*А., Низяева Н.В., Демура Т.А. и др. Морфологические и иммуногистохимические особенности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия // Архив патологии. 2010. № 4. С. 7–12.

10. *Коган Е.А., Унанян А.Л., демура Т.А. и др.* Клиникоморфологические параллели и молекулярные аспекты морфогенеза аденомиоза // Архив патологии. 2008. № 5. С. 8–12.

11. *Морозов С.Г., Сорокина А.В., Жилина Н.В*. Роль факторов роста и цитокинов в патогенезе аденомиоза // Акушерство и гинекология.

2010. № 2. С. 15–17.
12. *Печеникова В.А.* Раковая трансформация аденомиоза // Архив патологии. 2005. № 4. С. 51–53.
13. *Montgomery G.W., Nyholt D.R., Zhao Z.Z. et al.* The search for genes contributing to endometriosis risk // hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14. P. 447–457.
14. *Pitsos M., Kanakas N.* The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of endometriosis // Reprod. Sci. 2009. Vol. 16. P. 717–728