УДК 616-091:618.14-002

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Лушникова А.К., Пекарев О.Г., Никитенко Е.В.

НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru

Проведено клинико-морфологическое обследование 125 женщин с разными формами генитального эндометриоза (аденомиоза и овариального эндометриоза). Проанализированы основные факторы риска, клинические проявления и возможные механизмы развития аденомиоза и овариального эндометриоза. Установлено, что аденомиоз развивается преимущественно у женщин в предменозуальном, менопаузальном и постменопаузальном периодах (после 40 лет) на фоне многократных прерываний беременности. У большинства пациенток аденомиоз сопровождается развитием множественных интерстициальных миоматозных узлов, гиперплазией эндометрия и фиброзно-кистозной трансформацией яичников. Овариальный эндометриоз развивается только у молодых женщин репродуктивного возраста (до 30 лет), в большинстве случаев не ассоциирован с прерыванием беременности. Патоморфологические особенности овариального эндометриоза (выраженный гемосидероз) и высокий уровень онкогена СА-125 в сыворотке крови позволяют считать, что в его генезе значительную роль играют альтерации яичников неясной этиологии и развитие репаративных реакций на фоне ретроградного поступления эндометриальных структур в кровь с их эктопией.

Ключевые слова: аденомиоз, овариальный эндометриоз, клинические проявления, УЗ-диагностика, патоморфология

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

Lushnikova A.K., Pekarev O.G., Nikitenko E.V.

Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS, Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru

Clinical and morphological analysis of 125 cases of various forms of genital endometriosis (adenomyosis and ovarian endometriosis) was carried out. Main risk factors, clinical features and putative mechanisms of development of adenomyosis and ovarian endometriosis were analyzed. It was established, that adenomyosis develops predominantly in women during premenopausal, menopausal and postmenopausal periods (after 40 years) on the background of multiple pregnancy interruptions. Adenomyosis development in most cases is accompanied by development of multiple interstitial myomatous nodes, endometrium hyperplasia and fibrotic and cystic transformation of the ovaries. Ovarian endometriosis develops only in young women of reproductive age (up to 30 years) and in most cases is not associated with interruption of pregnancy. Pathomorphological peculiarities of ovarian endometriosis (pronounced hemosiderosis) and high level of oncogene CA-125 in serum allow to conclude, that ovarian alterations of unknown etiology and development of reparative processes on the background of retrograde influx of endometrial structures into circulation with their uterine outside ectopia play an important role in origin of ovarian endometriosis.

Keywords: adenomyosis, ovarian endometriosis, clinical symptoms, ultrasound diagnostics, pathomorphology

Эндометриоз (ЭМ) продолжает оставаться одной из основных неразрешенных проблем современной гинекологии. Большинство исследователей и клиницистов рассматривают ЭМ как доброкачественное, генетически обусловленное, дисгормональное и иммунозависимое заболевание, которое характеризуется разрастанием ткани, подобной эндометрию, за пределами слизистой оболочки матки, с сохранением основных компонентов – эпителиального и стромального [2–4, 6, 7, 9]. ЭМ обусловливает часто значительные структурно-функциональные изменения в репродуктивной системе женщин, может быть причиной бесплодия и потери трудоспособности. Несмотря на то, что общепризнанной классификации ЭМ не существует, его традиционно разделяют на внутренний – в матке (аденомиоз) и наружный, эндометриоидные образования вне матки (в яичниках, маточных трубах, тазовой брюшине, ректовагинальной перегородке, влагалище и др.). Эндометриоидное поражение яичников является наиболее часто встречающейся формой генитального ЭМ.

Клиническая картина при ЭМ не всегда соответствует тяжести патологического процесса, что обусловливает сложность диагностики и высокую частоту рецидивирования заболевания. Наиболее оптимальным и общедоступным скрининговым методом в алгоритме обследования ЭМ является ультразвуковое исследование, которое обеспечивает хорошую визуализацию патологического очага. Однако результаты УЗИ при определенных условиях не лишены субъективизма. Кроме того, ряд областей организма просто не доступен УЗИ. Большинство гинекологов признают наиболее точным методом диагностики наружного генитального ЭМ лапароскопию. Лапароскопия позволяет не только обнаруживать очаги ЭМ, но и с максимальной точностью дифферен-

цировать их с опухолевым процессом. К недостаткам метода относятся трудности диагностики глубины инфильтративных форм гетеротопий, аденомиоз лапароскопически может быть диагностирован только при поражении всей толщи матки с вовлечением в процесс серозной оболочки.

Для постановки диагноза ЭМ, кроме инструментальных методов, используют также биопсию эндометрия и патологогистологическое исследование фрагментов матки и яичников, удаленных во время операций. В последнее время для оценки структурно-функционального состояния (уровня пролиферации, дифференцировки) клеточных популяций в очагах ЭМ и выяснения механизмов их появления применяются иммуногистохимические методы. Однако, к сожалению, основной материал для постановки диагноза эндометриоза получают во время операций при ампутации матки и придатков или частичной резекции яичников. Эти обстоятельства определяют необходимость разработки методов ранней диагностики эндометриальных поражений, что возможно при сопоставлении широкого спектра клинических, лабораторно-диагностических, молекулярно-биологических и морфологических проявлений данной патологии.

Цель исследования – сравнительное изучение клинических и морфологических проявлений внутреннего и наружного генитального ЭМ (аденомиоза и овариального эндометриоза).

Материал и методы исследования

В исследование были включены 125 женщин в возрасте от 20 до 62 лет (средний возраст 43,1 ± 5,9 лет) с клиническим диагнозом «генитальный эндометриоз», проходивших обследование и лечение в Муниципальном учреждении здравоохранения Новосибирском городском перинатальном центре в 2007–2011 гг. Из общей группы обследованных 78 (62,4 %) женщин наблюдались по поводу внутреннего эндометриоза, как правило, в сочетании с миомой тела матки с множественной локализацией миоматозных узлов; у 18 (14,4 %) женщин аденомиоз сочетался с гиперпластическими процессами эндометрия, у 29 (23,2 %) – обнаружен эндометриоз яичников. Всем пациенткам осуществляли общепринятое клинико-анамнестическое обследование, УЗИ, гистериоскопическое и лапароскопическое исследование. Материалом для патологоанатомического исследования послужили образцы ампутированных во время операции маток и резецированных яичников, которые фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону, 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 исследования и их обсуждение

Из 125 исследуемых пациенток диагноз ЭМ был подтвержден при патологогистологическом исследовании у 54 (43 %). По данным патологогистологического анализа, пациентки с генитальным ЭМ были разделены на две группы: 1-я – с внутренним ЭМ (аденомиозом), 2-я – с наружным (овариальным) ЭМ. В 1-ю группу вошли 37 пациенток (68 %), средний возраст которых составил 49,4 ± 0,8 лет; во 2-ю – 17 пациенток (32 %), средний возраст – 29,2 ± 1,3 лет. В нашем исследовании аденомиоз регистрировался исключительно у женщин пред-, менопаузального и постменопаузального периодов, в то время как овариальный ЭМ – у женщин молодого (репродуктивного) возраста.

При внутренней форме ЭМ в сочетании с множественными миомами тела матки женщины чаще всего жаловались на тянущие боли в низу 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, неудержание мочи). И лишь у 7 (8,9 %) женщин очаги аденомиоза были выявлены случайно при ультразвуковом исследовании во время профилактического осмотра.

По данным ультразвукового исследования, у всех женщин с аденомиозом обнаружено увеличение размеров матки до 6–13 нед. беременности за счет множественных миоматозных узлов различной локализации (интерстициосубмукозных, субсерозных, субмукозных с центрипетальным ростом), которые были представлены округлыми гипоэхогенными образованиями с четкими ровными контурами, с дегенеративными изменениями или без них. Очаги эндометриоза определялись как ан- и гиперэхогенные включения в толще миометрия от 0,1 до 0,6 см в диаметре, расположенные диффузно. Для аденомиоза II–III ст. характерно было также утолщение одной из стенок матки в среднем на 0,4 см.

Все женщины данной группы (78 человек) были направлены на оперативное лечение в различном объеме, в зависимости от клинических проявлений заболевания, расположения и размеров миоматозных узлов. Женщинам репродуктивного возраста проводилась надвлагалищная ампутация матки без придатков с целью сохранения гормонального фона. Пациентки в менопау-

зальном периоде были оперированы в объеме экстирпации матки с придатками. Всем до лапаротомии проводили гистероскопию и раздельное лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала с целью исключения злокачественного роста.

В образцах удаленной матки эндометрий был чаще низким с расширенными железами; ядра эпителиальных клеток были гиперхромными, располагались в базальной части. Отмечалась инфильтрация эндометрия лимфоцитами. В толще миометрия встречались многочисленные эндометриальные железы. В 86% случаев аденомиоз сопровождался множественными интерстициальными (интрамуральными), реже субмукозными и субсерозными лейомиомами с участками гиалиноза и фиброза. В 62% аденомиоз сопровождался железистой гиперплазией эндометрия. 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. При этом у пациенток с аденомиозом уровень онкомаркера рака яичников СА-125 в сыворотке крови составлял в среднем 22,8 ± 12,8 Ед/мл (т.е. находился в пределах нормы).

Во 2-й группе пациенток с диагнозом «эндометриоидные кисты яичников» основными жалобами были тянущие боли в низу живота до и во время менструации, усиливающиеся в период последней, длительные и обильные менструации. По поводу бесплодия обратилась лишь одна женщина с данной патологией. У 6 женщин (35,2%) образования яичников были выявлены случайно при бимануальном обследовании во время профилактического осмотра (определялось увеличение объема яичников до 5–6 см).

При ультразвуковом исследовании эндометриоидные кисты определялись как округлые или овальные анэхогенные жидкостные образования яичников с ровными нечеткими контурами, толстостенной гладкой капсулой, диаметр образований варьировался от 2 до 8 см, содержимым кисты была мелкодисперсная взвесь. Эндометриоидные кисты представляют собой, как правило, инкапсулированную кровь; содержимое кисты имеет широкий спектр плотности – от плотности воды до плотности мягкой ткани. Нередко встречающаяся перфорация при этой патологии приводит к спаечному процессу. Нами отмечено, что с жалобами на тянущие боли обращались те женщины, у которых размеры кист составляли 4 см и более в диаметре, что, вероятно, связано с перерастяжением капсулы яичника. У пациенток с овариальным ЭМ уровень СА-125 в сыворотке крови был в 2,8 раза выше (в среднем 63,2 ± 17,4 Ед/мл), чем при аденомиозе, и в 1,8 раза превышал предельные значения нормы (35 Ед/мл).

Всем пациенткам с эндометриоидными кистами яичников выполнена лечебная лапароскопия, резекция яичника, в котором было обнаружено образование. Эндометриоидная киста представляла собой округлое или овальное жидкостное образование с плотной блестящей капсулой, содержимое – геморрагический экссудат («шоколадное» содержимое). В образцах резецированных яичников выявлялись кисты, стенки которых были выстланы эпителием эндометриоидного типа. Стенки удаленных кист были представлены рыхлой соединительной тканью. В окружавшей кисты соединительной ткани часто регистрировались гранулы гемосидерина и сидерофаги, что свидетельствовало о давности очаговых кровоизлияний в результате нарушений кровообращения. В большинстве случаев наблюдалось значительное фиброзирование яичников.

Выявление в нашем исследовании внутреннего ЭМ (аденомиоза) только у женщин предменопаузального, менопаузального и постменопаузального периодов 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).

Многократные повреждения эндометрия 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 эктопии эндометрия и гиперплазии гладкомышечных клеток с образованием миоматозных узлов. Процессы репаративной регенерации эндометрия/миометрия в условиях гормонального дисбаланса, вы-

званного прерыванием беременности, могут протекать с нарушением регуляции процессов пролиферации и дифференцировки. Значительная (глубокая) альтерация эндометрия при медицинских абортах может способствовать проникновению эндометриальных структур (эпителиальных и стромальных) в толщу миометрия, а увеличение уровня провоспалительных цитокинов, многие из которых обладают митогенной и дифференцировочной активностью (т.е. являются факторами роста), 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 [5, 8].

В развитии ЭМ определенная роль отводится стромальным клеткам, которые проявляют мультипотентные свойства и могут дифференцироваться в различные клеточные типы. Для инвазии и миграции эпителиальных и стромальных клеток эндометрия и их эктопической пролиферации необходима модификация компонентов стромы, в том числе и межклеточного вещества. Диссеминация и адгезия эндометриальной ткани – основные и необходимые события, которые зависят от ряда факторов, в том числе и от молекул клеточной адгезии (САМ) [10]. Ингибирование адгезии эндометриальных клеток к мезотелию с помощью гиалуронидазы показало, что CD44-гиалуронановое связывание является, по крайней мере, одним из механизмов, вовлеченных в патогенез ЭМ.

Эндометриоидные кисты, наоборот, были выявлены нами преимущественно у пациенток молодого возраста (до 30 лет); у 53% из них беременность не развивалась, у 24% – аборты были однократными, у 12% – многократными (от 3 до 5), у 11% – была одна беременность и роды. Образование эндометриоидных кист в яичниках у молодых женщин, не подвергавшихся оперативным или инвазивным вмешательствам, свидетельствует о более значительных нарушениях у них гормонального фона и, возможно, нарушениях цитокинового спектра, обеспечивающего тканеспецифическую паракринную регуляцию процессов пролиферации и дифференцировки в яичниках. В результате этого становится возможным образование эндометриоидных структур из стволовых и мультипотентных прогениторных клеток, ретроградно попадающих в кровь, а затем и в яичники. Молодой возраст пациенток с овариальным эндометриозом и отсутствие в половине случаев индуцированных гормональных нарушений и непосредственной альтерации яичников позволяют считать, что в этой группе ведущую роль в развитии эндометриоидных повреждений играют генетические факторы.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенных различиях клинических и морфологических проявлений внутреннего (аденомиоза) и наружного эндометриоза (овариального эндометриоза). Аденомиоз как манифестирующий патологический процесс регистрируется в предменопаузальном периоде (после 40 лет), почти в 90% случаев сопровождается развитием множественных интерстициальных миоматозных узлов, в 60% – железистой гиперплазией эндометрия, в 100% случаев – фиброзно-кистозной трансформацией или фиброзной дегенерацией яичников. Клинически аденомиоз проявляется в виде тянущих болей в низу живота, кровянистых выделений из половых путей, сопровождается дизурическими расстройствами и развитием анемии; только у 9% пациенток аденомиоз протекает бессимптомно и случайно выявляется при профилактических осмотрах при УЗИ. Эндометриальные структуры в миометрии представлены многочисленными эндометриальными железами. У 95% пациенток с аденомиозом к основным провоцирующим причинам эктопии эндометрия и гиперплазии гладкомышечных клеток с образованием миоматозных узлов можно отнести многочисленные медицинские аборты и, как следствие, индукцию репаративных процессов в условиях гормонального дисбаланса.

Овариальный ЭМ поражает яичники в молодом возрасте (преимущественно до 30 лет), клинически проявляется тянущими болями в низу живота до и во время менструации; болевой синдром отмечают только пациентки с эндометриоидными кистами диаметром 4 см и более. У большинства (64%) пациенток в акушерском анамнезе отсутствуют медицинские аборты. Присутствие в окружающей эндометриоидные кисты соединительной ткани гемосидерина и сидерофагов, а также значительный фиброз яичников свидетельствуют о давних и, возможно, многократных повреждениях яичников неясного генеза. Ретроградный занос эпителиальных и стромальных структур эндометрия в ток крови и их хоуминг в яичниках в результате очагового повышения в них уровня хемотаксических и адгезивных факторов, а также уровня провоспалительных цитокинов можно от-

нести к основным причинам развития овариального ЭМ. Значительное повреждение яичников у пациенток с овариальным ЭМ подтверждается высоким уровнем в сыворотке крови онкогена СА-125 (превышающим предельные значения нормы почти в 2 раза). Молодой возраст пациенток и отсутствие в большинстве случаев инвазивных вмешательств позволяют считать, что в развитии овариального ЭМ большую роль играет генетическая предрасположенность.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. – Ставрополь, 2004.

2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М., 2006. – 416 с.

3. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриоидная болезнь. – СПб., 2002. – 452 с.

4. Клинико-морфологические особенности эндометриоза яичников / И.С. Сидорова, Е.А. Коган, А.Л. Унанян, Т.Д. Гуриев // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 43–45.

5. Arici A. Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 995. – P. 101–109.

6. Bischoff F., Simpson J.L. Genetic basis of endometriosis // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1034. – P. 284–299.

7. Association between susceptibility to advanced stage endometriosis and the genetic polymorphisms of aryl hydrocarbon receptor repressor and glutathione-S-transferase T1 genes / S.H. Kim, Y.M. Choi, G.H. Lee et al. // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22. – P. 1866–1870.

8. Pitsos M., Kanakas N. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of endometriosis // Reprod. Sci. – 2009. – Vol. 16. – P. 717–728.

9. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26 / S.A. Treloar, J. Wicks, D.R. Nyholt et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 77. – P. 365–376.

10. Witz C.A. Cell adhesion molecules and endometriosis // Semin. Reprod. Med. – 2003. – Vol. 21. – P. 173–182.

Рецензенты:

Любарский М.С., д.м.н., профессор, зав. отделом клинической морфологии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской биотехнологии и зам. директора по научной работе НИИ биохимии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 17.10.2011.