

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

© И.В. Маркарян¹, Н.В. Ермолова¹, Н.А. Друккер¹, В.Ю. Мажугин¹, А.Н. Рымашевский², С.А. Трушина²

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону

Поступила в редакцию: 01.11.2016

Принята к печати: 13.12.2016

■ С помощью морфологического исследования изучались эндометриоидная гетеротопия и эутопический эндометрий при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ). При гистологическом исследовании операционного материала в эндометриоидных гетеротопиях были обнаружены железы эндометрия, в эутопическом эндометрии имела место железисто-кистозная гиперплазия пролиферативного и секреторного типов. Был выявлен выраженный ангиоматоз в гетеротопиях у больных с III–IV стадиями НГЭ. Доказано, что воспалительные изменения в эндометриоидных гетеротопиях более выражены при I–II стадиях НГЭ, тогда как склероз и гиалиноз как исходы этого процесса преобладают у больных при III–IV стадиях. Различие параметров в эктопическом и эутопическом эндометрии свидетельствует о выраженной морфологической гетерогенности цитоплазматических структур и ядер. Морфологические изменения в гетеротопиях являются обоснованием к назначению Диеногеста (2 мг) для лечения НГЭ.

■ **Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз; эндометриоидная гетеротопия и эутопический эндометрий; морфологическое исследование.

MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF PATHOGENETIC THERAPY OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

© I.V. Markaryan¹, N.V. Ermolova¹, N.A. Drukker¹, V.U. Mazhugin¹, A.N. Rimashevskiy², S.A. Trushina²

¹Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics Ministry of healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia;

²Rostov State Medical University Ministry of healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(6):100-103

Received: 01.11.2016

Accepted: 13.12.2016

■ With the help of morphological study examined endometrioid heterotopias and eutopic endometrium in external genital endometriosis. Histological examination of surgical specimens of endometrial cancer were detected in endometrioid heterotopia, in eutopic endometrium occurred glandular-cystic hyperplasia of the proliferative and secretory type. Have been identified in the heterotopias expressed angiomatosis in patients with III-IV stages of endometriosis. It is proved that inflammatory changes in endometrioid heterotopias more pronounced with stage I-II stages of endometriosis, whereas hyalinosis sclerosis and how the outcomes of the process prevalent in patients with stage III-IV. The difference parameters in ectopic and eutopic endometrium shows marked morphological heterogeneity of both nuclear and cytoplasmic structures. Morphological changes in the heterotopias are intended to justify Dienogest (2 mg) for the treatment of external genital endometriosis.

■ **Keywords:** external genital endometriosis; endometrioid heterotopia and atopiceski endometrium; morphological study.

Актуальность

Отсутствие понимания этиологии эндометриоза определяет многокомпонентный подход к его терапии. Несмотря на большое число

опубликованных исследований по патогенезу эндометриоза, единый взгляд на эту проблему отсутствует, так как до настоящего времени многие стороны пато- и морфогенеза остают-

ся неясными, мало изучены особенности клеточно-стромальных взаимоотношений и ангиогенеза в эндометриоидных гетеротопиях [1]. Данные литературы об изменениях гистологических проявлений при НГЭ немногочисленны и противоречивы.

Существует мнение о существенном влиянии стромально-мезенхимальных отношений в очагах эндометриоза на состояние стероидной рецепции в них [2]. Ранее обнаружено несоответствие морфологической картины эндометрия и эндометриоидных гетеротопий: митотическая активность (секреторная активность) их не коррелирует с морфологической характеристикой эндометрия, выявлено наличие полиморфизма железистого компонента очага эндометриоза (эпителий соответствует разным фазам менструального цикла), разнообразие васкуляризации стромы. И.С. Сидорова и др. (2007) подчеркивают, что в эндометриоидных очагах различается эпителий, находящийся в фазе пролиферации, секреции, выявляются децидуальные изменения, кровоизлияния, однако четкой циклической зависимости от маточного цикла нет, что связано со значительно меньшим количеством стероидных рецепторов, присутствующих в гетеротопиях [3].

Материалы и методы

142 бесплодные пациентки репродуктивного возраста с НГЭ I–IV стадий после проведения лапаро- и гистероскопии (аппаратура Karl Storz) получали агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аг-ГнРГ) в течение 6 месяцев в качестве противорецидивной терапии. В течение года после отмены лечения аг-ГнРГ у 56 (40,4 %) женщин наступила спонтанная беременность. Для долгосрочной терапии эндометриоза у пациенток с болевым синдромом, реализовавшим репродуктивную функцию, назначался Диенгест 2 мг в непрерывном режиме.

Критерии исключения: наличие у пациенток миомы матки, перименопаузальный возраст. Контрольную группу составили 86 женщин без эндометриоза.

При морфологическом исследовании изучались эндометриоидная гетеротопия и эутопический эндометрий. Проводилось гистологическое исследование парафиновых срезов с окрасками гематоксилином и эозином, с использованием азотнокислого серебра. Полученные образцы исследовались при 1000-кратном увеличении с применением универсального исследовате-

ского микроскопа. Использовали статистическую программу Excel Office 2010. Различия между группами считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

При гистологическом исследовании операционного материала в 71,7 % случаев в эндометриоидных гетеротопиях были обнаружены железы эндометрия, причем в фазе пролиферации — у 49,6 % пациенток, в фазе секреции — у 50,4 % больных, в фазе средней секреции — у 18,3 %, поздней — у 81,7 %. Поскольку лапароскопия нами выполнялась в первую фазу менструального цикла, то полученные данные свидетельствуют о том, что в половине случаев имеет место отсутствие соответствия состояния эндометриоидной гетеротопии маточному циклу. При этом в 78,6 % случаев в эутопическом эндометрии имела место железисто-кистозная гиперплазия пролиферативного типа, в 18 % — железисто-кистозная гиперплазия секреторного типа, в 3,4 % случаев — пролиферативный эндометрий.

Ангиоматоз в гетеротопии оказался более выраженным (24,5 % случаев) у больных с III–IV стадиями НГЭ. При использовании критерия Краскела — Уоллиса (аналог дисперсионного анализа) получены достоверные отличия между I–II и III–IV стадиями НГЭ, а также III–IV и рецидивом НГЭ по ангиоматозу ($p = 0,05208$ и $p = 0,040806$ соответственно). При этом в строме, окружающей железы, встречалась слабо выраженная лимфоидная и плазмочитарая инфильтрация — 11,7 %, имеющая очаговый характер. В процентном отношении по стадиям НГЭ различий не обнаружено.

Склероз стромы гетеротопий, обычно фиброзной, был обнаружен в 55,7 % случаев у больных НГЭ. Причем диффузный склероз, который развивается в исходе воспаления или хронической недостаточности кровоснабжения, выявлен в 50 % случаев, тогда как очаговый склероз имел место в 25 %. При I–II стадиях НГЭ у 43,9 % пациенток, при III–IV стадиях НГЭ — у 65,2 % больных. Исходом склероза может рассматриваться гиалиноз — внеклеточный диспротеиноз, возникающий в соединительной ткани, строме, стенке сосудов в условиях деструкции волокнистых структур, повышенной проницаемости и пропитывании тканей плазматическими белками. Гиалиноз был обнаружен у 33,4 % пациенток,

причем более выраженным он оказался при НГЭ III–IV стадий — 42,9 % больных, против 21,6 % пациенток при I–II стадиях заболевания.

В последнее время многие ученые считают, что в патогенезе эндометриоза огромную роль играет воспалительный фактор, хотя еще не доказано является он первичным или вторичным [1, 4]. Воспаление в строме эндометриодных гетеротопий было обнаружено в 34,9 % случаев в общей группе, при I–II стадиях НГЭ — у 43,2 % пациенток, при III–IV стадиях — у 28,3 % больных. Обращает на себя внимание тот факт, что воспалительные изменения в эндометриодных гетеротопиях более выражены при I–II стадиях НГЭ, тогда как склероз и гиалиноз, как исходы этого процесса, преобладают у больных при III–IV стадиях НГЭ.

Клетки эутопического и эктопического эндометрия у больных с эндометриозом имеют различные морфометрические характеристики ядер и цитоплазмы. Так, толщина цитоплазматической мембраны клеток в эутопическом эндометрии была больше по сравнению с эктопическим эндометрием на 41,4 % ($p < 0,05$), толщина ядерной мембраны — на 8,5 % ($p < 0,05$). Площадь ядер и размер ядрышек в эутопическом эндометрии были больше соответственно на 47,2 ($p < 0,05$) и 6,7 % ($p < 0,05$). Толщина секреторной части железы в эутопическом эндометрии была больше на 28,6 % ($p < 0,05$), а толщина желез — на 60 % ($p < 0,05$). Площадь ядра и ядрышка — ядерное соотношение являются — информативными параметрами пролиферативной активности клеток.

При изучении морфофункционального состояния гетеротопических очагов было выявлено наличие двух направлений их существования — прогрессия и регрессия. Для очагов прогрессирующего НГЭ наиболее частыми и типичными были пролиферация эпителия желез различной степени выраженности, секреторные изменения, децидуализация цитогенной стромы. Очаги регрессирующего НГЭ без признаков функциональной активности характеризовались наличием кистозной трансформации желез, атрофией эпителия, фибропластической перестройкой и ангиоматозом цитогенной стромы. Гистологической особенностью практически всех изученных случаев явилось сосуществование в пределах одного наблюдения очагов с различными тенденциями в развитии и проявлениями морфофункциональной активно-

сти, частое сочетание регрессирующих и прогрессирующих изменений в пределах одного случая. Асинхронность очагов подтверждает дисгормональную природу процесса со сменной периодов метаболической активности. Полученные нами морфологические данные свидетельствуют о волнообразном течении НГЭ с тенденцией к сохранению функциональной активности эпителиальных и стромальных компонентов даже в регрессирующих очагах, трансформированных в кисты. Возможно, что развитие морфологических изменений при III–IV стадиях НГЭ происходит за счет сниженного апоптоза и возрастания массы соединительнотканного компонента (фибробластов и внеклеточного матрикса).

Выводы

Различие параметров в эктопическом и эутопическом эндометрии свидетельствует о выраженной морфологической гетерогенности как цитоплазматических структур, так и более стабильных элементов — ядер. Увеличение изучаемых параметров в эутопическом эндометрии по сравнению с эктопическим свидетельствует о более выраженной интенсивности пролиферации в полости матки, что обусловлено развитием гиперпластического процесса. Хирургическое лечение в сочетании с противорецидивной терапией аг-ГнРГ является эффективным методом преодоления бесплодия у субфертильных пациенток при НГЭ. Обнаруженные морфологические изменения в гетеротопиях — воспаление, ангиоматоз, гиалиноз — являются обоснованием к назначению Диеногеста (2 мг) для лечения болевого синдрома и долгосрочной терапии эндометриоза.

Литература

1. Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С., Антонова С.О. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. — 2011. — № 6. — С. 78–81. [Adamjan LV, Sonova MM, Tihonova ES, Antonova SO. Medicinskie i social'nye aspekty genital'nogo jendometrioza. *Problemy reprodukcii*. 2011;(6):78-81. (In Russ.)]
2. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril*. 1990;53(6):978-83. doi: 10.1016/S0015-0282(16)53570-5.
3. Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников. — М.: MMA, 2007. — 30 с. [Sidorova IS, Kogan EA, Unanjan AL. Jendometrioz tela матки i jaichnikov. Moscow: MMA; 2007. (In Russ.)]

4. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2389-98. doi: 10.1056/NEJM-cp1000274.

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Ирина Владимировна Маркар'ян — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог. ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России.

Наталья Викторовна Ермолова — д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, заведующая гинекологическим отделением. ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России.

Нина Александровна Друккер — д-р биол. наук, главный научный сотрудник. ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России.

Владимир Юрьевич Мажугин — врач высшей категории, заведующий патологоанатомическим отделением. ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России.

Александр Николаевич Рымашевский — д-р мед. наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1. ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России.

София Анатольевна Трушина — аспирант. ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России.

Irina V. Markar'yan — MD, obstetrician-gynecologist. FGBI "Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics", the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia.

Natalia V. Yermolova — MD, deputy. Director for Science, Head of gynecology department. FGBI "Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics", the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia.

Nina A. Drukker — Sc.D., Chief Scientific Officer. FGBI "Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics", the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia.

Vladimir Y. Mazhugin — doctor of the highest category, Head of the Department of pathologic. FGBI "Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics", the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia.

Alexander N. Rymashevski — MD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No 1. FGBOU IN "RostGMU" the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia.

Sofia A. Trushina — graduate student. FGBOU IN "RostGMU" the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia.