

Ю. В. ЦВЕЛЕВ, Э. Л. НЕЙШТАДТ,
Н. Н. РУХЛЯДА, Р. В. ВАШЕТКО

НИИ скорой помощи
им. И. И. Джанелидзе,
кафедра акушерства и гинекологии
им. А. Я. Красковского
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ БИОПСИЙНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ АДЕНОМИОЗА МАТКИ

В статье рассмотрены основные существующие методики биопсии миометрия для верификации аденомиоза; авторами высказано мнение по поводу их недостатков и преимуществ. Обсуждены перспективные направления в совершенствовании биопсийных технологий.

Одна из часто встречающихся форм эндометриозной болезни – эндометриоз тела матки – в литературе в последние годы предпочитают обозначать термином «аденомиоз» [Kopinckx P., Martin D., 1996], описывая его как особую форму эндометриоза. В то же время ряд исследователей указывают на то, что аденомиоз ведет себя подобно доброкачественным гиперпластическим процессам эндометрия [McCausland A. M., McCausland V. M., 1993; Pasquinucci C., et al, 1993]. Некоторые авторы в работах, посвященных гистохимическим исследованиям и генетике эндометриоза, рассматривают аденомиоз как самостоятельное заболевание, лишь незначительно сходное с наружным эндометриозом по морфологическому компоненту [Bousquet M. C., 1999; Ferenczy A., 1998]. Доказательством этому служит тот факт, что в отличие от других локализаций эндометриоза, развивающихся в основном из функционального слоя эндометрия, внутренний эндометриоз возникает, как показали исследования Баскакова В. П. (1990), из базального слоя эндометрия.

Аденомиоз (по определению А. Нанеу, 1992) – заболевание с совершенно особой эпидемиологией и клинической картиной. По мнению этого автора, данное заболевание не может считаться «эндометриозом». Обозначения «внутренний эндометриоз» и «наружный эндометриоз» устарели, и «эндометриозом» следует называть лишь те локализации, кото-

рые ранее называли «наружным эндометриозом». Во-первых, аденомиоз не может развиваться в результате «ретроградной менструации через маточные трубы», как утверждает наиболее признанная транслокационная теория патогенеза «истинного эндометриоза». Во-вторых, аденомиоз развивается из базального, а не из функционального слоя эндометрия. В-третьих, клиника, диагностика, прогноз, профилактика и лечение аденомиоза имеют существенные особенности.

По мнению ряда отечественных исследователей [Адамян Л. В., Кулаков В. И., 1998], термин «аденомиоз» целесообразно употреблять только для обозначения внутреннего эндометриоза с гиперплазией миометрия, наблюдающейся при узловой форме заболевания, а также при выраженных диффузных поражениях, распространяющихся до середины толщи стенки матки или на весь мышечный слой.

В существующих классификациях аденомиоза за основной критерий стадии развития патологии принимается глубина инвазии желез эндометрия в толщу миометрия. Основные классификации отечественных авторов.

Железнов Б. И. и Стрижаков А. Н. (1985) выделяют следующие стадии:

- распространение на подслизистый слой;
- инвазия желез до середины миометрия;
- поражение всей толщи миометрия;



– вовлечение париетальной брюшины малого таза.

Классификация Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (1992):

I стадия – патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки;

II стадия – патологический процесс переходит на мышечные слои;

III стадия – распространение процесса на всю толщину мышечной стенки матки до ее серозного покрова;

IV стадия – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

В соответствии с классификацией Ищенко А. И. (1993) аденомиоз определяется как эндометриоидное поражение матки с 3 стадиями развития процесса:

– поражение достигает мышечного слоя матки;

– поражение более половины мышечного слоя;

– поражение всей толщи стенки матки.

В исследованиях зарубежных авторов чаще всего используется классификация AFS (American Fertility Society, 1993):

1 степень – аденомиоз поражает миометрий на глубину до 1/3 стенки матки;

2 степень – миометрий поражается на глубину более 1/3, но менее 2/3;

3 степень – аденомиоз поражает миометрий более, чем на 2/3.

Существующие способы диагностики аденомиоза позволяют заподозрить заболевание, однако единственной методикой, способной верифицировать диагноз, является гистологическое исследование тканей миометрия. Морфологическим критерием диагностики аденомиоза является наличие прогрессивного инвазивного роста желез эндометрия и их стромы в толщину миометрия (глубже базального слоя), сопровождающегося гладкомышечной гиперплазией. Минимальной нефизиологичной глубиной инвазии эндометриальных желез принято считать 1 мм от

границы «эндометрий/миометрий».

Адамян Л. В. и Кулаков В. И. (1998) отмечают трудности определения начальных этапов развития аденомиоза при морфологическом исследовании операционного материала, поскольку в неизменной матке граница между эндометрием и миометрием в норме, как правило, неровная. Необходимо также учитывать возможность погружения базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий, что связано с ретракцией мышечной ткани после искусственного прерывания беременности, выкидыша или после родов. Поэтому при определении аденомиоза в качестве критерия некоторыми авторами предлагается взять за основу глубину инвазии слизистой оболочки тела матки не менее 0,2–0,25 см глубже уровня соединения эндо- и миометрия [Gompel C., Silverberg S. G., 1994]. Произвольное определение глубины пенетрации эндометрия в миометрий при постановке диагноза аденомиоза способствует как увеличению, так и снижению частоты этой патологии, о чем свидетельствует вариабельность частоты выявления аденомиоза (от менее 10% до более 50%) при гистерэктоми.

Непосредственно этап микроскопического изучения препаратов миометрия не представляет каких-либо особенностей и трудностей для специалистов-морфологов в диагностике аденомиоза, в то же время получение качественных биоптатов является важной, но нерешенной проблемой оперативной гинекологии.

До недавнего времени диагноз аденомиоза устанавливался только после гистерэктомии при гистологическом исследовании материала – изучением срезов отдельных участков миометрия. Безусловно, такой вариант получения материала является «золотым стандартом» в послеоперационной диагностике аденомиоза. Однако наиболее важным клиническим вопросом является предоперационная диагностика заболевания; и

учитывая то, что аденомиоз часто встречается у женщин репродуктивного возраста с нереализованной детородной функцией и необъяснимым бесплодием, совершенствование методик получения материала для последующего гистологического исследования становится чрезвычайно актуальным. Основными направлениями совершенствования органосберегающих биопсийных технологий являются:

– достижение достаточной информативности для подтверждения или исключения аденомиоза, определения клинико-морфологического варианта течения заболевания, его стадии (глубины инвазии);

– минимизация травматичности биопсии со снижением числа возможных осложнений;

– упрощение и удешевление технологии.

В таблице представлены основные биопсийные технологии для предоперационной верификации аденомиоза, а также их краткая характеристика. Термин «прицельная биопсия» при аденомиозе справедлив в основном при узловых формах патологии, когда необходимо при помощи УЗИ или гистероскопии установить расположение аденомиоидного очага по его косвенным признакам. Учитывая отсутствие при лапароскопии характерных визуальных симптомов аденомиоза, можно рекомендовать мультифокальную пункционную биопсию для диагностики аденомиоза матки при абдоминальном доступе.

Очевидно, что пункционная биопсия миометрия является методом выбора у женщин с бесплодием, нереализованной репродуктивной функцией или заинтересованных в наступлении последующих беременностей, обеспечивая наименьшую травматизацию тканей матки и эндометриальной выстилки полости матки.

С развитием эндоскопических технологий появилась возможность устанавливать диагноз на основании биопсии подозрительных на аденомиоз участков миометрия (в том числе и при лапа-

Таблица

Методы биопсии эндо/миометрия *in vivo* для верификации аденомиоза матки

Биопсийная технология	Разновидность методики		Краткая характеристика
	щипковая, резекционная	пункционная	
Прицельная биопсия: – под УЗИ контролем (трансцервикальная или чрескожная) – под гистероскопическим контролем	– +	+ +	Минимальная травматичность (для трансцервикальной) Лучший вариант при различных формах аденомиоза матки
Мультифокальная биопсия: – при лапароскопии – при лапаротомии – при гистероскопии	– – +	+ + +	Редко необходима, однако может применяться во время лапароскопии при подозрении на аденомиоз матки Редко необходима, наиболее травматичный интраоперационный вариант Лучший вариант при диффузной форме аденомиоза

+ – использование методики целесообразно,

– – использование методики нецелесообразно или технически невозможно.

роскопии). Однако к результатам многих исследований (Pasquinucci C. et al, 1991; Brosens J. J. et al, 1993; Vercellinini P., et al, 1996) нужно относиться с достаточной осторожностью, поскольку авторы часто определяют диагностическую информативность биопсийной методики по отношению к другим методам неинвазивной диагностики аденомиоза (УЗИ, МРТ и др.), а не соотнося их с результатами морфологического исследования миометрия после гистерэктомии. Следовательно, часто ошибочно делается вывод о недостаточной чувствительности и специфичности конкретной биопсийной методики, тогда как не приводятся данные о гипердиагностике аденомиоза при использовании дополнительных методов обследования.

Наибольший интерес представляют немногочисленные работы, посвященные ретроспективному анализу морфологических диагнозов при предоперационной биопсии эндо/миометрия и сопоставлению их с результатами гистологического исследования матки после ее удаления. Такой подход позволяет

оценить практическую информативность методик по отношению к «золотому стандарту» гистологической диагностики аденомиоза матки.

Точность морфологической верификации аденомиоза зависит от числа точек, биоптаты из которых были исследованы микроскопически специалистом; так, после гистерэктомии наилучшие результаты при диффузном аденомиозе были получены при изучении минимум 6 гистологических срезов различных локализаций (Wood C., 1993). Предварительные результаты нашего исследования также свидетельствуют о целесообразности выполнения мультифокальной 6-точечной пункционной биопсии миометрия в диагностике диффузного аденомиоза (Цвелев Ю. В., Рухляда Н. Н. и соавт., 2002).

Учитывая морфогистологический критерий аденомиоза, по нашему мнению, достоверная верификация заболевания возможна в следующих случаях:

– патогистологическое исследование тела матки (после гистерэктомии);

– выявление при гистероскопии эндометриальных ходов, пролиакирующих в миометрий. Для этого необходимо локальное удаление базального слоя эндометрия до визуализации миометрия при помощи петли резектоскопа и биопсия ткани эндометриального хода (при его наличии) и окружающего его миометрия;

– пункционная биопсия тканей матки с получением материала в виде столбика ткани с последующим гистологическим исследованием.

Последние два метода позволяют подтвердить диагноз аденомиоза *in vivo*, причем пункционная биопсия миометрия может быть выполнена под ультразвуковым контролем, во время гистероскопии с контролируемой глубиной проникновения в миометрий и/или при лапароскопии. Во всех случаях можно говорить о прицельной пункционной биопсии, поскольку визуализация эндометрия и миометрия позволяет заподозрить наиболее вероятное расположение очагов аденомиоза при узловой форме. В случае отсутствия видимых морфологических изменений показано проведение мультифокальной пункционной биопсии миометрия. Как при диффузной, так и при узловой форме аденомиоза или «аденомиоме» в настоящее время мы применяем прицельную пункционную биопсию миометрия под сонографическим и гистероскопическим контролем. Необходимо отметить высокое качество получаемого биопсийного материала эндо- и миометрия при использовании пункционных игольных методик, позволяющее определить глубину инвазии аденомиоза, а значит и оценить степень распространенности патологического процесса.

В настоящее время опубликовано много работ, посвященных сравнительному анализу эффективности и усовершенствованию различных биопсийных технологий. Исследовательские центры имеют разный опыт их использования, а также свои подходы и технологические тонкости их выполнения.

Поэтому неудивительно то, что результаты, полученные авторами, значительно отличаются.

Работы Goswami A. et al. (1998), посвященные изучению информативности щипковой биопсии эндо/миометрия под гистероскопическим контролем доказали относительно высокую чувствительность данной технологии – 64,7%. Во всех случаях, диагноз диффузного аденомиоза был подтвержден морфологически после гистерэктомии.

В исследовании Darwish A. M. et al (1999), целью которого была оценка диагностической эффективности биопсии миометрия, до операции выполнялось ультразвуковое исследование матки для исключения очаговой формы аденомиоза. При подозрении на диффузный аденомиоз, проводилась операционная гистероскопия с биопсией миометрия: одной группе пациенток – жесткими биопсийными щипцами, а второй – монополярной петлей резектоскопа. Авторы резецировали участки миометрия в области визуализируемых железистых ходов (при их отсутствии – в нескольких произвольных точках на разных стенках полости матки). Материал 48% биоптатов, полученных жесткими щипцами, был недостаточен по количеству для гистологического исследования, тогда как качество тканевого материала во второй группе не удовлетворяло морфологов только в 6% – из-за избыточного температурного эффекта (коагуляция). Диагностическая чувствительность и специфичность методик оказалась различна: для щипковой биопсии – 38,3% и 67,2%; для резекционной – 83,1% и 89,8% соответственно.

Получение ткани миометрия возможно и при использовании гистерорезектоскопа. Так, McCausland A. M. (1991) выполнил биопсию тканей эндо- и миометрия, используя 5-миллиметровый электрод, который полностью погружался в миометрий задней стенки матки. Были получены образцы тканей от 1,5 до 3 см длиной,

5 мм шириной и 5 мм глубиной, что позволило достоверно верифицировать диагноз поверхностного аденомиоза у 43% женщин с клинической картиной заболевания. Положительные результаты были неоднократно подтверждены автором в последующих работах (1992, 1993); применение современных тефлоновых электродов позволило автору достигнуть чувствительности 73,4%. Однако использование данной технологии противопоказано женщинам, заинтересованным в будущих беременностях и не позволяет определить глубину инвазии железистой ткани, представляет некоторую опасность у женщин в постменопаузе в связи с истончением стенок матки.

При анализе результатов пункционной трансцервикальной (у 15 женщин), а также чрезкожной (n=14) пункционной биопсии миометрия, Wood C. и соавт. (1993) пришли к выводу о высокой информативности этих методик в выявлении аденомиоза. По их данным, диагностическая чувствительность методов была примерно одинакова при диффузном аденомиозе матки и составляла 83,4% по отношению к исследованию материала после гистерэктомии. В то же время авторы указывают, что без дилатации полости матки возникали сложности в направлении иглы и контроле глубины ее погружения в миометрий. Клиническая эффективность данной пункционной технологии подчеркивается авторами и в последующих работах (1994, 1996).

Наибольшее значение в скрининге патологии миометрия Wood C., Hurley V. A. et al (1994) придают чрезкожной трансабдоминальной пункционной биопсии миометрия. Авторами проведена клиническая апробация данной методики при абмультаторном обследовании 76 пациенток с подозрением на аденомиоз. Выполнение биопсии требовало проведения местной инфльтрационной анестезии, а для определения оптимальной точки для пункции использовали абдоми-

нальный УЗИ датчик; диагноз диффузного аденомиоза подтвержден у 58 (76,3%) женщин; осложнений не было ни в одном наблюдении.

В то же время Brosens J. A et al (1995) считают выполнение биопсии миометрия с помощью игольчатых инструментов недостаточно информативным методом в связи с его низкой специфичностью и зависимостью от количества биопсий, глубины и распространения эндометриoidных поражений миометрия. Несмотря на представленные авторами выводы, полученные достоверные результаты, показывающие высокую эффективность мультифокальной 8-точечной биопсии миометрия: аденомиоз 1 степени верифицирован у 19%, 2 степени – у 64 и 3 степени – у 100% пациенток. Применение двухточечной биопсии оказалось значительно менее информативной – 5%, 20% и 56% соответственно.

В исследованиях Popp L. W. et al (1993) также была выявлена недостаточная чувствительность трансцервикальной монофокальной пункционной биопсии миометрия (от 8 до 18,7%), однако при увеличении числа биопсийных точек до 5 авторы отметили рост диагностической чувствительности метода до 93,3% при абсолютной специфичности. Исследователи подчеркивают, что пункционная биопсия является методом безопасным, поскольку даже повреждение кишки автоматической иглой диаметром до 1 мм не влечет негативных последствий. В последующих работах (Popp L. W., 1996), автором изучена эффективность пункционной трансцервикальной биопсии при анализе 680 биоптатов из 70 удаленных маток. Полученное значение диагностической чувствительности при 7-точечной пункции составило 94% при абсолютной специфичности. При апробации технологии в клинической практике автором использован УЗИ контроль положения пункционной иглы; перед биопсией через просвет иглы вводился раствор орнипрессина для профи-

лактации кровотечения из тканей матки. Основным недостатком метода, по мнению автора, является невозможность изменения угла направления иглы в полости матки — все биоптаты получены из дна матки.

Для оценки эффективности пункционной трансабдоминальной биопсии миометрия в эксперименте Vercellini P. et al (1998) обследовали 102 женщины, которым планировалось выполнение гистерэктомии (подозревался диффузный аденомиоз). После удаления препарата ими выполнялась пункционная биопсия толщии миометрия задней стенки матки при помощи пункционной иглы Trucut 14 (монофокальная биопсия). Полученные результаты сопоставляли с данными предоперационного сонографического исследования и традиционным морфологическим исследованием. Монофокальная биопсия была менее чувствительна, чем УЗИ (44,8% и 82,7%), однако более специфична (95,9% и 67,1% соответственно). Более ранние работы авторов, посвященные лапароскопической монофокальной пункционной биопсии (Vercellini P., Trespidi L., 1996), позволяли достоверно верифицировать диагноз аденомиоза у 64% женщин, однако поскольку данной категории больных гистерэктомия не выполнялась, то данные показатели чувствительности можно считать заниженными.

Таким образом, вопросы развития биопсийных технологий в прижизненной диагностике аденомиоза матки остаются нерешенными. Наибольшую практическую перспективу представляет пункционная биопсия миометрия (как трансцервикальная, так и трансабдоминальная). Получение структурированного полнослойного биоптата позволяет не только подтвердить наличие патологии, но и установить глубину железистой инвазии. Оценка именно этих параметров дает возможность выбрать оптимальную лечебную тактику, сформулировать показания для органосберегающих операций.

Литература

1. Адамян Л. В., Кулаков В. И. Эндометриозы. М., 1998. — 317 с.
2. Баскаков В. П. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина, 1990. — 240 с.
3. Цвелев Ю. В., Рухляда Н. Н., Окишева Г. А. Анализ основных причин ургентных негравидарных метrorрагий // Скорая мед. помощь, 2002. — Т. 3. — № 2, — 2002. — С. 55–56.
4. Atri M., Reinhold C., Mehio A. R., Chapman W. B., Bret P.M. Adenomyosis: US features with histologic correlation in an in-vitro study // Radiology. — 2000. — Jun. — Vol. 215. — P. 783–790.
5. Bousquet M. C. Adenomyosis // Rev. Prat. — 1999. — Vol. 49. — P. 282–286.
6. Brosens J. J. Barker F. G. The role of myometrial needle biopsies in the diagnosis of adenomyosis // Fertil. Steril. — Vol. 63. — P. 1347–1349.
7. Darwish A. M., Makhoulouf A. M., Youssof A. A., Gadalla H. A. Hysteroscopic myometrial biopsy in unexplained abnormal uterine bleeding. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1999. — Vol. 86. — P. 139–143.
8. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis // Hum. Reprod. Update. — 1998. — Vol. 4. — P. 312–322.
9. Fujino T., Watanabe T., Shinmura R., Hahn L., et al. Acute abdomen due to adenomyosis of the uterus: a case report // Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol. — 1992. — Vol. 18. — P. 333–337.
10. Gompel C., Muller C. Endometrial biopsy in hormonal imbalance // Ann. Pathol., 1983. — Vol. 3. — P. 101–117.
11. Goswami A., Khemani M., Logani K. B., Anand R. Adenomyosis: diagnosis by hysteroscopic endomyometrial biopsy, correlation of incidence and severity with menorrhagia // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 1998. — Vol. 24. — P. 281–284.
12. Kunz G., Beil D., Huppert P., Leyendecker G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15. — P. 76–82.
13. Levigur M., Abadi M. A., Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations // Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 95. — P. 688–691.
14. McCausland A. M. Hysteroscopic myometrial biopsy: its use in diagnosing adenomyosis and its clinical application // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 166. — P. 1619–1628.
15. McCausland A. M., McCausland V. M. Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation // Am. J. Obst. Gynecol. — 1993. — Vol. 174. — N 6. — P. 1974–1978.
16. Pasquinucci C., Pittino R., Carcione R., Corbo A. Contributo allo studio dell'adenomiosi: le biopsie trans-miometriali // Ann. Obstet. Ginecol. Med. Perinat. — 1991. — Vol. 112. — P. 91–94.
17. Popp L. W. Myometrial biopsy in the diagnosis of adenomyosis uteri // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 342. — P. 325–331.
18. Popp L. W., Schwiedessen J. P., Gaetje R. Myometrial biopsy in the diagnosis of adenomyosis uteri // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 169. — P. 546–549.
19. Vercellini P., Cortesi I., De Giorgi O., Merlo D. Transvaginal ultrasonography versus uterine needle biopsy in the diagnosis of diffuse adenomyosis // Hum. Reprod. — 1998. — Vol. 13. — P. 2884–2887.
20. Vercellini P., Trespidi L., Panazza S., Bramante T., Mauro F., Crosignani P. G. Laparoscopic uterine biopsy for diagnosing diffuse adenomyosis // J. Reprod. Med. — 1996. — Vol. 41. — P. 220–224.
21. Wood C., Hurley V. A., Fortune D. W., Leoni M. Percutaneous ultrasound guided uterine needle biopsy // Med. J. Aust. — 1993. — Vol. 158. — P. 458–460.
22. Wood C. Biopsy diagnosis and conservative surgical treatment of adenomyosis // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. — 1993. — Vol. 33. — P. 319–321.
23. Wood C., Maher P., Hill D. Biopsy diagnosis and conservative surgical treatment of adenomyosis // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. — 1994. — Vol. 4. — P. 313–316.