

УЧЕРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.145-007.415-097

АНФИНОГЕНОВА
Елена Альфредовна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ
И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АДЕНОМИОЗА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Минск 2017

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Черствый Евгений Давыдович**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор кафедры патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Швед Иван Адамович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Надыров Эльдар Аркадьевич, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 24 февраля 2017 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovets@bsmu.by; телефон 8(017)272 55 98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» января 2017 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



А. И. Герасимович

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных заболеваний женской половой системы в репродуктивном возрасте. Удельный вес этой патологии в структуре гинекологических заболеваний варьирует от 12 до 50% [Адамян Л. В. и др., 2006]. На 3-м Мировом конгрессе по эндометриозу (Брюссель, 1992 г.) предложено рассматривать это заболевание как новую болезнь цивилизации.

Среди всех случаев генитального эндометриоза (ГЭ) 70–90% составляет аденомиоз. Клинически аденомиоз проявляется нарушениями менструальной и репродуктивной функций, стойким болевым синдромом разной степени выраженности, нарушением функции смежных органов, что влечет за собой ухудшение общего состояния, снижение работоспособности больных и является не только медицинской, но и социальной проблемой [Адамян Л. В. и др., 2006].

Причины столь разной клинической активности аденомиоза недостаточно изучены, а установление диагноза, уточнение его формы и темпов прогрессирования заболевания на начальном этапе связаны со значительными трудностями [Ищенко А. И. и др., 2002].

По данным большинства авторов, наиболее перспективным направлением в изучении этиологии и патогенеза аденомиоза признано исследование молекулярно-биологических особенностей эндометрия [Адамян Л. В. и др., 2006; Стрижаков А. Н. и др., 2006; Bulun S. E. et al., 2004; Mehaseb M. K. et al., 2011]. Однако полученные результаты носят противоречивый характер [Carlos A Souza et al., 2011; Мовтаева Х. Р. 2010]. Вместе с тем, целесообразность таких исследований очевидна, поскольку позволяет установить наличие заболевания, степень его активности по молекулярно-биологическим изменениям эндометрия. Полученные результаты позволяют улучшить диагностику аденомиоза и скорректировать тактику лечения. До настоящего времени исследования по данному разделу в Республике Беларусь не проводились.

Все выше изложенное определяет актуальность работы, служит обоснованием ее цели.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Постановление Совета Министров

Республики Беларусь «Об утверждении перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 годы» от 19.04.2010, № 585), раздел 4, пункт 4.3 «Новые репродуктивные технологии, здоровье беременной женщины и плода, матери и ребенка». Диссертационная работа выполнена в рамках инновационного проекта «Разработать и внедрить технологию диагностических и высокотехнологических мероприятий, направленных на сохранение репродуктивного потенциала пациенток, страдающих доброкачественной опухолью матки» № 1/12-П от 27.03.2012 г.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: для улучшения диагностики, уточнения прогноза и совершенствования тактики лечения аденомиоза дать клинко-морфологическую и иммуногистохимическую характеристику заболевания.

Задачи исследования:

1. Провести морфологический анализ активных и неактивных форм аденомиоза. Выявить зависимость уровня болевого синдрома от морфологических проявлений изолированных и сочетанных форм аденомиоза.

2. Определить рецепторный статус половых гормонов в эутопическом эндометрии при аденомиозе и разработать иммуногистохимические критерии для выявления заболевания и назначения соответствующей гормональной терапии.

3. Оценить рецепторный статус половых гормонов в эктопическом эндометрии при аденомиозе и обосновать иммуногистохимические критерии для использования в тактике лечения.

4. Выявить характер и уровень экспрессии эстроген синтетатазы (ароматазы цитохрома P-450) в эутопическом и эктопическом эндометрии при активном и неактивном течении аденомиоза и разработать иммуногистохимические критерии для диагностики заболевания и назначения лекарственной терапии.

Объект исследования: 47 биоптатов органов репродуктивной системы женщин; медицинская документация: 47 историй болезни стационарного пациента, 571 биопсийная карта с установленным морфологическим диагнозом ГЭ.

Предмет исследования: аденомиоз, аденомиоз в сочетании с другими локализациями ГЭ.

Научная новизна

Выделены новые морфологические типы очагов аденомиоза при клинически активном и неактивном течении заболевания. Впервые выявлены отличительные особенности рецепторного статуса половых гормонов и фермента ароматазы цитохрома P-450 в эутопическом и эктопическом

эндометрии при активном и неактивном процессе. Разработаны морфологические и иммуногистохимические критерии для выявления, оценки прогноза течения заболевания и применения гормональной и лекарственной терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клинически активный аденомиоз морфологически характеризуется преобладанием активных растущих и активных очагов с признаками стабилизации. При клинически неактивном аденомиозе морфологической особенностью являются неактивные и неактивные регрессирующие очаги. Уровень болевого синдрома при аденомиозе зависит от активности очагов эктопического эндометрия и не связан с его формой и степенью. Уровень болевого синдрома при сочетании аденомиоза с генитальным эндометриозом других локализаций по сравнению с изолированным аденомиозом выше, его связь с морфологически активными очагами не прослеживается.

2. Рецепторный статус половых гормонов эктопического эндометрия при аденомиозе отличается от нормального эндометрия преобладанием рецепторов эстрогенов β (ЭР- β), снижением количества рецепторов эстрогенов α (ЭР- α) и рецепторов прогестерона (РП), причем наиболее значимые различия отмечаются в секреторной фазе менструального цикла и при наличии гиперпластических процессов в эндометрии. Рецепторный статус половых гормонов эктопического эндометрия различен при активном и неактивном течении заболевания: активному аденомиозу свойственен более высокий уровень экспрессии ЭР- β , снижение уровня экспрессии РП, а неактивному аденомиозу – снижение уровня экспрессии ЭР- β , ЭР- α и РП, что позволяет использовать выявленные особенности для диагностики заболевания и назначения гормональной терапии с целью корректировки рецепторного статуса.

3. Рецепторный статус половых гормонов эктопического эндометрия при аденомиозе различен в морфологически активных и неактивных очагах: для морфологически активных очагов аденомиоза характерен более высокий уровень экспрессии ЭР- β , ЭР- α , снижение количества РП, что позволяет патогенетически обосновать применение блокаторов ЭР- β для стабилизации и регрессирования очагов аденомиоза.

4. Уровень экспрессии фермента ароматазы цитохрома P-450 в эктопическом эндометрии выше при активном течении аденомиоза, что позволяет использовать данный маркер не только как тест для выявления заболевания, но и для оценки активности процесса. Более высокий уровень экспрессии ароматазы цитохрома P-450 характерен для морфологически активных очагов эктопического эндометрия, что дает возможность патогенетически обосновать применение ингибиторов ароматазы для

стабилизации и регрессирования очагов аденомиоза, а также для купирования болевого синдрома.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автор сформулировал научную проблему, основные выводы и положения, выносимые на защиту, совместно с научным руководителем. Клиническая часть исследования проводилась в УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска, где пациенты заполняли визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) боли под контролем лечащего врача, заместителя главного врача по медицинской части Мавричевой Л. А., что отражено в ряде совместных публикаций [1, 2]. Автором лично произведен информационный поиск, проанализирована медицинская документация (биопсионные карты пациенток), определены методология и методика исследования, выполнен анализ литературы по теме диссертации. Автор лично провёл макроскопическое исследование с вырезкой операционного материала и гистологическим описанием объектов исследования с последующей верификацией морфологического диагноза. Автором также произведено морфометрическое исследование, разработаны протоколы иммуногистохимических исследований, составлена компьютерная база данных, выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов, подготовлены иллюстрации и написана диссертация. По материалам диссертации опубликованы статьи в научных журналах, а также в научных сборниках и материалах конференций, в которых изложены: клиничко-морфологическая характеристика воспалительной реакции при аденомиозе [1] – вклад соискателя 85%, дана морфологическая характеристика и клиническое значение экспрессии ароматазы цитохрома P-450 в эутопическом и эктопическом эндометрии при аденомиозе [2, 6, 7, 9, 11] – вклад соискателя 85%, иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецептора эстрогенов β (ЭР- β) при сочетании аденомиоза и лейомиомы тела матки [3] – вклад соискателя 50%, иммуногистохимическая характеристика рецепторного статуса эутопического эндометрия при аденомиозе в зависимости от фазы менструального цикла и наличия гиперпластических процессов [4, 10] – вклад соискателя 100%, дана клиничко-морфологическая характеристика аденомиоза при активном и неактивном течении [5, 7, 11] – вклад соискателя 85%, установлена структура и удельная частота встречаемости различных форм ГЭ [8] – вклад соискателя 100%. По результатам диссертационного исследования разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод определения пролиферативной активности миомы матки» [12] – вклад соискателя 50%, а также получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение «Способ диагностики аденомиоза

и степени его функциональной активности у пациентки, имеющей лейомиому тела матки» [13] – вклад соискателя 100%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Положения и материалы диссертации доложены на заседании Минского городского общества патологоанатомов (2012г.), научных сессиях УО «Белорусский государственный медицинский университет» (2013–2016 гг.), научно-практической конференции «Роль междисциплинарной интеграции в развитии патологической анатомии и пути ее совершенствования» посвященной 90-летию основания кафедры патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (2014 г.), научно-практической конференции врачей патологоанатомов Смоленской области «Предопухолевые и опухолевые заболевания репродуктивной системы женщин» (2016 г.), III Республиканском съезде патологоанатомов с международным участием, Витебск, 20–21 октября 2016: «Прижизненная морфологическая диагностика наиболее частых и социально значимых заболеваний человека (современные направления, пути совершенствования и инновационные технологии)», научно-практической конференции с международным участием, посвященной 115-летию со дня рождения академика Давида Моисеевича Голуба, Минск, 30 сентября 2016: «Достижения и инновации в современной морфологии», XXXI интернациональном конгрессе академии патологии и 28 конгрессе европейского общества патологии, Германия, 25–29 сентября 2016: «Predictive Pathology, Guiding and Monitoring Therapy».

Сведения, подтверждающие использование результатов диссертационного исследования, содержатся в 1 инструкции по применению и 3 актах внедрения в практическом здравоохранении: УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», УЗ «Городская гинекологическая больница».

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах в соответствии с пунктом 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (3,5 авторского листа), из них без соавторов – 1, материалов конференций, съездов и тезисы докладов – 5 (1 авторский лист). Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению. Получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение.

Структура и объём диссертации

Текст диссертации изложен на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, списка использованной литературы, включающего 73 русскоязычных и 98 иностранных

источников и списка публикаций соискателя по теме диссертации, включающего 13 печатных работ. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 46 рисунками, составляющими 1/4 объема диссертации.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили 47 операционных биоптатов органов репродуктивной женской системы, удаленных у пациенток с морфологическим диагнозом «аденомиоз» в ходе оперативного вмешательства в УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска в 2011–2014 гг.; 11 операционных биоптатов матки, удаленных у пациенток в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» в 2011–2014 гг., архивный материал УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» за период с 2008 г. по 2011 г. в виде 521 биопсийной карты с морфологическим диагнозом «генитальный эндометриоз». Основную группу исследования составили 47 объектов в виде тела матки с придатками и шейкой. В этой группе были выделены две подгруппы: группа пациенток с морфологическим диагнозом «аденомиоз тела матки» (n=33) и группа с морфологическим диагнозом «распространенные формы генитального эндометриоза» (n=14). Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Характеристика исследуемых групп

| Группа, характеристика | | Аденомиоз | | Аденомиоз в сочетании с | | | Группа сравнения |
|---------------------------|--------------|-----------|------------|-------------------------|-----|-----------|------------------|
| | | активный | неактивный | ЭКЯ | ЭШМ | ЭКЯ и ЭШМ | |
| Количество биоптатов | | 22 | 11 | 5 | 8 | 1 | 11 |
| Средний возраст пациенток | | 49±0,67 | 46,8±1,47 | 47,9±4,5 | | | 49,3±0,85 |
| Лейомиома | | 33 | | 14 | | | нет |
| Степень аденомиоза | 1 | 12 | | 4 | | | нет |
| | 2 | 14 | | 6 | | | нет |
| | 3 | 7 | | 4 | | | нет |
| Эутопический эндометрий | пролиферация | 10 | | 2 | | | 5 |
| | секреция | 15 | | 4 | | | 6 |
| | ЖГ | 8 | | 8 | | | нет |

Примечание – ЭКЯ – эндометриоидная киста яичника; ЭШМ – эндометриоз шейки матки; ЖГ – железистая гиперплазия эндометрия.

Подгруппа пациенток с морфологическим диагнозом «аденомиоз тела матки» в свою очередь разделена на две группы: группа с клинически активно протекающим заболеванием (n=22) и группа с клинически неактивным течением заболевания (n=11). В 100% наблюдений аденомиоз сочетался

с лейомиомой тела матки. Группу сравнения составили операционные биоптаты, а именно – эндометрий с подлежащим миометрием от 11 пациенток, которым была произведена экстирпация матки с придатками по поводу дисплазии III степени и рака шейки матки без распространения на тело матки и без другой гинекологической патологии.

Дизайн исследования

Научная работа состояла из проспективного и ретроспективного поперечного (одномоментного) аналитического, сравнительного (случай–контроль) исследования и включала следующие этапы:

1. Характеристика экспрессии рецепторов половых гормонов, ароматазы цитохрома P-450 (АЦ P-450), CD 3, CD 20, CD 68 при ГЭ, основанная на проспективном одномоментном исследовании биоптатов органов репродуктивной женской системы от 47 пациенток, прооперированных в УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска в 2011–2014 гг.

2. Характеристика экспрессии рецепторов половых гормонов, АЦ P-450, данная на основе проспективного одномоментного аналитического и сравнительного (случай–контроль) исследования 33 пациенток с диагнозом «аденомиоз», и 11 – группа сравнения операционных биоптатов матки, удаленных у пациенток в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» в 2011–2014 гг.

3. Структура ГЭ, описанная при помощи ретроспективного поперечного исследования 521 биопсийной карты с морфологическим диагнозом ГЭ – архивный материал УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» за период с 2008 г. по 2011 г.

Методы исследования

Для выполнения задач исследования и достижения цели исследования применяли следующие методы: оценка уровня болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) [Price D., 1983], морфологические (макро- и микроскопические) и иммуногистохимические (ИГХ) методы исследования.

Для постановки морфологического диагноза «аденомиоз» и определения его степени разработали следующую методику: при вырезке операционного материала из передней, задней стенки и дна матки выделяли полоску ткани от эндометрия до серозной оболочки и делили на три равных кусочка, присваивали им соответствующие маркировки: I – эндометрий и 1/3 миометрия; II – 2/3 миометрия и III – наружная треть миометрия и серозная оболочка.

ИГХ исследование проводили с применением первичных антител к CD 3 в разведении 1:500, CD 20 (1:50), CD 68 (1:100) производства Dako-Cytomation; к АЦ P-450 (1:200) производства Abcam; к ЭР-α (1:30), ЭР-β (1:750), РП (1:400) производства Biogenex. Результаты ИГХ исследования оценивали с помощью

морфометрического метода: подсчитывали количество позитивных клеток в 5 полях зрения при увеличении микроскопа 400 с использованием программы Aperio ImageScope v11.2.0.780. Оценку результата производили по количественному показателю «positivity» – отношение положительных пикселей к общему количеству пикселей.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета статистической программы Statistica 10.0. Для проверки наличия либо отсутствия нормального распределения признаков использовали тест Колмогорова–Смирнова и критерий Шапиро–Уилка. Данные описательной статистики указывали в виде медианы (Me) и квартилей (процентиль 25% – q1, процентиль 75% – q3). Для определения умеренной, слабой и выраженной степени инфильтрации стромы Т-, В-лимфоцитами, макрофагами использовали 33% и 66% процентиль. Для сравнения двух выборок применяли двусторонний тест Манна–Уитни (p_{mu}). При сравнении нескольких групп переменных использовали Н-критерий Краскела–Уоллиса (p_{kw}). Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ , p_s). Минимальный объем выборки рассчитывали с помощью t-теста при мощности исследования 80%. Для оценки правдоподобия бинарной классификации использовали ROC-анализ. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе структур изолированных форм ГЭ установлено, что аденомиоз является самой распространенной патологией (62,5%), за ним следует эндометриоз яичников (29,6%). При распространенных формах ГЭ в 100% наблюдений аденомиоз сочетался с эндометриозом других локализаций. Таким образом, аденомиоз в изолированном и в сочетанном виде в структуре ГЭ составляет 84,3%.

Аденомиоз является гормонозависимым заболеванием с разной степенью клинических проявлений от малосимптомных до выраженных, что позволяет выделить клинически активное и неактивное течение патологического процесса [Куценко И. И., 1995; Унанян А. Л., 2012].

При сопоставлении количественного показателя уровня болевого синдрома с морфологическими особенностями очагов аденомиоза выделены две группы пациенток с активными и неактивным течением заболевания. Для группы пациенток с клинически неактивно протекающим заболеванием характерна мягкая, умеренная боль: медиана уровня болевого синдрома по 10-бальной шкале составила 3 балла (q1–q3 2–3 балла), а при активном течении заболевании характер боли оценивался как умеренно тяжелая, тяжелая и очень тяжелая – 4 (q1–q3 3–4 балла).

На основании морфологической характеристики железистого, стромального, сосудистого компонентов очагов, наличия либо отсутствия перифокальной лейомиоматозной гиперплазии нами выделены четыре морфологических типа очагов аденомиоза: активные растущие, активные стабильные, неактивные и неактивные регрессирующие. Предложенные типы очагов отличаются от вариантов, выделенных ранее другими исследователями [Куценко И. И., 1989; Унанян А. Л., 2012].

Нами установлено, что уровень болевого синдрома при изолированных формах аденомиоза напрямую связан с морфологическим типом очагов – он выше в группе с преобладанием морфологических типов активных растущих и активных стабильных очагов ($p_{mu}=0,006$). При сочетании аденомиоза с ГЭ других локализаций уровень болевого синдрома (6 баллов ($q1-q3$ 5–6 баллов)) выше, чем при изолированном аденомиозе ($p_{mu}=0,00059$), и связь с морфологическим типом очагов не прослеживается ($p_{mu}>0,05$). Также не установлена зависимость уровня болевого синдрома от степени аденомиоза ($p_{mu}=0,8$).

Клинически активно протекающий аденомиоз при морфологической оценке был представлен в нашем исследовании диффузной формой. Для него были характерны активные очаги аденомиоза с однотипным (активные стабильные очаги – 23%) и смешанным характером (77%), при котором преобладал какой-либо один морфологический тип очагов: активные стабильные и активные растущие очаги – 32%, активные стабильные и неактивные очаги – 27% и активные растущие и активные стабильные очаги – 18%.

Также нами выявлено, что неактивное течение аденомиоза характерно для диффузно-очаговой и очаговой формы, при которых преобладают неактивные типы очагов аденомиоза, которые в 64% представлены неактивными очагами с примесью активных стабильных очагов, в 18% – неактивными очагами, в 18% – неактивными и неактивными регрессирующими очагами.

Вычислены коэффициенты соотношения железисто-стромального и сосудисто-стромального компонентов в различных типах очагов аденомиоза, которые составили для активных растущих очагов $0,184\pm 0,004$ и $0,074\pm 0,046$; для активных стабильных – $0,147\pm 0,12$ и $0,05\pm 0,023$; для неактивных – $0,184\pm 0,105$ и $0,088\pm 0,075$; для неактивных регрессирующих – $0,14\pm 0,007$ и $0,028\pm 0,019$. Не установлено преобладания стромального либо железистого компонента в очагах аденомиоза при клинически активном и неактивном течении заболевания ($p_{kw}>0,05$). Полученные результаты не совпадают с данными А. Л. Унанян, утверждающей, что при клинически активном аденомиозе стромальный компонент чаще преобладает над железистым, а при неактивном – железистый компонент над стромой [Унанян А. Л., 2012].

Несоответствие результатов можно объяснить разными подходами к выделению типов очагов.

В активных растущих и активных стабильных очагах аденомиоза нами выявлена умеренная (от 13,5 до 18,0) и выраженная (более 18,0) диффузно-очаговая инфильтрация Т- и В-лимфоцитами; умеренная и выраженная диффузная инфильтрация макрофагами ($18 \pm 11,34$; $16,75 \pm 9,57$ соответственно). В неактивных, неактивных регрессирующих очагах аденомиоза инфильтрация Т-лимфоцитами и макрофагами – диффузная, а степень ее выраженности колеблется от слабой до умеренной ($11,7 \pm 4,33$ и $13,62 \pm 5,81$ соответственно). В неактивных очагах аденомиоза В-лимфоциты не выявлялись. Нами установлено, что клеточный состав стромы активных и неактивных очагов аденомиоза имеет четкие отличия, что служит еще одним морфологическим критерием для разграничения типов очагов.

Нами изучены изменения рецепторного статуса в очагах аденомиоза и эутопическом эндометрии при клинически активном и неактивном течении заболевания и установлено, что уровень экспрессии (УЭ) ЭР- β в активных очагах аденомиоза выше, чем в неактивных, регрессирующих очагах ($p_{\text{mu}}=0,048$) (таблица 2).

В доступной нам литературе не обнаружено данных о подобном сопоставлении. Прямая взаимосвязь высокой активности аденомиоза с уровнем экспрессии ЭР- β представляет собой морфологическое обоснование применения блокаторов ЭР- β в лечении аденомиоза.

Таблица 2. – УЭ ЭР- β в операционном материале и группе сравнения

| Компоненты | Количество полей зрения | Медиана | q 1 | q 2 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|--------|--------|
| Эутопический эндометрий | 165 | 0,3243 | 0,2518 | 0,4326 |
| – при активном аденомиозе | 110 | 0,3297 | 0,2538 | 0,4326 |
| – при неактивном аденомиозе | 55 | 0,2937 | 0,2038 | 0,4285 |
| – фаза пролиферации | 50 | 0,2499 | 0,2499 | 0,2499 |
| – фаза секреции | 75 | 0,3092 | 0,2121 | 0,3956 |
| – железистая гиперплазия | 40 | 0,4211 | 0,2619 | 0,5731 |
| Эктопический эндометрий | 165 | 0,2527 | 0,1785 | 0,3410 |
| – активные очаги | 110 | 0,2528 | 0,2004 | 0,3473 |
| – неактивные очаги | 55 | 0,2313 | 0,1307 | 0,2962 |
| Эндометрий, группа сравнения | 55 | 0,0567 | 0,0333 | 0,1524 |
| – фаза пролиферации | 25 | 0,1271 | 0,0694 | 0,3192 |
| – фаза секреции | 30 | 0,0389 | 0,0241 | 0,0525 |

В эутопическом эндометрии не было установлено различий между УЭ ЭР- β при аденомиозе с клинически активным и неактивным течением ($p_{\text{mu}}=0,2$), в то время как УЭ ЭР- α меньше при неактивном аденомиозе по сравнению с активными ($p_{\text{mu}}=0,000226$) (таблица 3).

Таблица 3. – УЭ ЭР- α в операционном материале и в группе сравнения

| Компоненты | Количество полей зрения | Медиана | q 1 | q 2 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|--------|--------|
| Эутопический эндометрий | 165 | 0,0039 | 0,0022 | 0,0107 |
| – при активном аденомиозе | 110 | 0,0097 | 0,0028 | 0,0191 |
| – при неактивном аденомиозе | 55 | 0,0022 | 0,0014 | 0,0042 |
| – фаза пролиферации | 50 | 0,0038 | 0,0031 | 0,0069 |
| – фаза секреции | 75 | 0,0040 | 0,0025 | 0,0107 |
| – железистая гиперплазия | 40 | 0,0034 | 0,0014 | 0,0133 |
| Эктопический эндометрий | 165 | 0,0046 | 0,0024 | 0,0089 |
| – активные очаги | 110 | 0,0067 | 0,0035 | 0,0358 |
| – неактивные очаги | 55 | 0,0036 | 0,0014 | 0,0048 |
| Эндометрий, группа сравнения | 55 | 0,0047 | 0,0024 | 0,0107 |
| – фаза пролиферации | 25 | 0,0057 | 0,0031 | 0,0389 |
| – фаза секреции | 30 | 0,0045 | 0,0024 | 0,0086 |

Выявленные особенности рецепторного статуса при различном течении аденомиоза можно объяснить тем, что давность заболевания при неактивном течении аденомиоза более длительная со стабильно высоким уровнем ЭР- β , что приводит к снижению количества ЭР- α . Полученные данные согласуются с данными литературы [Bulun S. E. et al., 2010; Xue Q. et al., 2007].

Руководствуясь результатами исследований М. К. Mehaseb [Mehaseb M. K. et al., 2011], показавшим снижение экспрессии РП за счет его РП- β изоформы при неизменной экспрессии РП- α , мы использовали антитело для определения РП без подразделения его на изоформы (таблица 4).

Таблица 4. – УЭ РП в операционном материале и в группе сравнения

| Компоненты | Количество полей зрения | Медиана | q 1 | q 2 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|--------|--------|
| Эутопический эндометрий | 165 | 0,1047 | 0,1047 | 0,2247 |
| – при активном аденомиозе | 110 | 0,0804 | 0,0359 | 0,1659 |
| – при неактивном аденомиозе | 55 | 0,1183 | 0,0405 | 0,2960 |
| – фаза секреции | 75 | 0,0804 | 0,0263 | 0,1789 |
| – железистая гиперплазия | 40 | 0,2339 | 0,1047 | 0,3062 |
| Эктопический эндометрий | 165 | 0,0906 | 0,0267 | 0,1946 |
| – активные очаги | 110 | 0,0729 | 0,0150 | 0,1919 |
| – неактивные очаги | 55 | 0,1363 | 0,0852 | 0,1977 |
| Эндометрий, группа сравнения | 55 | 0,1522 | 0,0775 | 0,2446 |
| – фаза пролиферации | 25 | 0,0933 | 0,0470 | 0,2025 |
| – фаза секреции | 30 | 0,2009 | 0,1001 | 0,2446 |

В ходе нашего исследования мы установили, что УЭ РП ниже в очагах активного аденомиоза по сравнению с неактивными очагами ($p_{\text{mu}}=0,014$). При проведении ROC-анализа установлено хорошее качество модели: площадь под ROC-кривой составила 0,73. Точка отсечения между группами очаги активного

и неактивного аденомиоза равна 0,08. Чувствительность метода – 100%, специфичность метода составила 25%, что позволяет рекомендовать его как скрининговый тест для оценки активности очагов аденомиоза.

УЭ РП был меньше в эутопическом эндометрии при активном аденомиозе, чем в эндометрии группы сравнения ($p_{\text{mu}}=0,024$). При неактивном аденомиозе УЭ РП в эутопическом эндометрии не отличается от УЭ в эндометрии группы сравнения ($p_{\text{mu}}=0,072$).

Нами установлено повышение УЭ ЭР-β в фазу секреции и при наличии гиперпластических процессов в эутопическом эндометрии ($p_{\text{mu}}=0,039$), тогда как в эндометрии группы сравнения было отмечено снижение УЭ ЭР-β в фазу секреции по сравнению с фазой пролиферации ($p_{\text{mu}}=0,000155$). При проведении ROC-анализа установлено отличное качество модели: площадь под ROC-кривой составила 1, точка отсечения между группой эндометрий группы сравнения в фазе секреции и эутопический эндометрий секреторного типа и с наличием гиперпластических процессов в нем равна 0,093. Чувствительность и специфичность метода – 100%, что позволяет рекомендовать его как диагностический и прогностический тест для выявления аденомиоза.

Мы не получили различий в УЭ ЭР-α как в эутопическом эндометрии при аденомиозе в разные фазы менструального цикла и при наличии гиперпластических процессов, так и в эндометрии группы сравнения ($p_{\text{mu}}=0,32$), что согласуется с результатами, полученными ранее другими авторами [Mehasseb M. K. et al., 2011].

При оценке УЭ РП в эндометрии группы сравнения в фазу пролиферации и в фазу секреции нами были получены различия: УЭ РП выше в фазу секреции по сравнению с фазой пролиферации ($p_{\text{mu}}=0,046$), что объясняется повышением уровня прогестерона в крови в лютеиновую фазу менструального цикла [Liu X., 2010]. При аденомиозе в эутопическом эндометрии в фазе секреции отмечено снижение УЭ РП по сравнению с секреторной фазой эндометрия группы сравнения ($p_{\text{mu}}=0,025$), полученные результаты совпадают с данными литературы [Mehasseb M. K. et al., 2011; Bulun S. E. et al., 2010].

В нашем исследовании мы установили повышение УЭ РП в эутопическом эндометрии при гиперпластических процессах по сравнению с эндометрием группы сравнения и эутопическим эндометрием секреторного типа ($p_{\text{mu}}=0,012$). Но в то же время именно при гиперпластических процессах в эндометрии был зафиксирован самый высокий УЭ ЭР-β, что и обуславливает развитие гиперплазии эндометрия за счет острой и хронической эстрогении, являющихся результатом местного синтеза эстрогенов [Топчиева О. И. и др., 1978; Nie J. et al., 2009].

Экспрессия АЦ Р-450 в эндометрии группы сравнения выявлена не была. Характеристика экспрессии АЦ Р-450 в эутопическом и эктопическом эндометрии при аденомиозе представлена в таблице 5.

Таблица 5. – УЭ АЦ Р-450 в операционном материале

| Компоненты | Количество полей зрения | Медиана | q 1 | q 2 |
|--------------------------------|-------------------------|---------|--------|--------|
| Эутопический эндометрий | 165 | 0,3227 | 0,0782 | 0,6038 |
| – при активном аденомиозе | 110 | 0,6315 | 0,4267 | 0,9641 |
| – при неактивном аденомиозе | 55 | 0,1548 | 0,0361 | 0,3539 |
| – фаза пролиферации | 50 | 0,0794 | 0,0182 | 0,2087 |
| – фаза секреции | 75 | 0,5434 | 0,2698 | 0,9046 |
| – железистая гиперплазия | 40 | 0,5162 | 0,4026 | 0,9215 |
| Эктопический эндометрий | 165 | 0,4227 | 0,1021 | 0,6983 |
| – активные очаги | 110 | 0,6174 | 0,3660 | 0,7742 |
| – неактивные очаги | 55 | 0,1477 | 0,0575 | 0,5551 |

Выявлена прямая корреляционная зависимость между УЭ АЦ Р-450 в очагах аденомиоза и уровнем болевого синдрома ($q=0,96$; $p_s=0,0$).

Ряд авторов предлагают применять различные методы выявления экспрессии АЦ Р-450 в соскобах эндометрия в качестве скринингового теста для диагностики ГЭ при исключении других эстрогензависимых заболеваний, таких как лейомиомы матки, гиперпластические процессы эндометрия и рак эндометрия [Natok J. et al., 2011; Kitawaki J. et al., 1996].

Однако в ходе нашего исследования было установлено не только наличие экспрессии АЦ Р-450 в эутопическом эндометрии при аденомиозе, но и повышение УЭ ее при клинически активном течении заболевания ($p_{mu}=0,0$), что позволяет рекомендовать использование антитела к АЦ Р-450 не только для постановки диагноза «аденомиоз», но и как прогностический тест – точка отсечения между группами равна 0,44, чувствительность метода – 100%, специфичность метода составила 75%. УЭ АЦ Р-450 в активных очагах аденомиоза и активных стабильных выше, чем в неактивных и неактивных регрессирующих ($p_{mu}=1,81E-16$). Точка отсечения между группой активный аденомиоз и группой неактивный аденомиоз равна 0,372, чувствительность метода – 75%, специфичность метода составила 80%, что позволяет рекомендовать его как диагностический и прогностический тест для выявления аденомиоза и обосновывает применение ингибиторов АЦ Р-450 для стабилизации и регрессирования очагов аденомиоза.

Полученные нами результаты совпадают с мировыми литературными данными, которые рекомендуют использование препаратов, направленных на снижение количества ЭР-β и селективных прогестинов в терапии аденомиоза [Ailawadi R. K. et al., 2004; Chen Y. L. et al., 2014]. Полученные сведения могут быть использованы для разработки новых лекарственных форм для лечения эндометриоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Аденомиоз в структуре ГЭ занимает 84,3%. Клинически активный аденомиоз при морфологическом исследовании представлен активными растущими очагами и активными очагами с признаками стабилизации. При клинически неактивном аденомиозе морфологически выделены неактивные и неактивные регрессирующие очаги. Степень выраженности болевого синдрома не зависит от степени аденомиоза, а связана с наличием активных растущих, активных стабильных очагов, для которых характерна более выраженная степень инфильтрации Т-лимфоцитами, наличие в инфильтрате В-лимфоцитов. Применение противовоспалительной терапии для купирования болевого синдрома при аденомиозе является патогенетически обоснованной. Сочетание аденомиоза с ГЭ других локализаций характеризуется более выраженным болевым синдромом, чем при изолированном аденомиозе, который не зависит от активности очагов. Выраженность болевого синдрома при аденомиозе напрямую связана с уровнем и интенсивностью экспрессии АЦ Р-450 в эктопическом эндометрии ($q=0,96$; $p_s=0,0$), что подтверждает целесообразность применения ингибиторов АЦ Р-450 для купирования болевого синдрома [1, 2, 5, 6, 8].

2. Уровень экспрессии ЭР- β увеличивается от пролиферативной фазы эндометрия к секреторной и достигает своего наибольшего значения при наличии гиперпластических процессов в эутопическом эндометрии ($p_{mu}=0,039$). Однако между уровнем экспрессии ЭР- β в эутопическом эндометрии фазы пролиферации и фазы секреции различий выявлено не было ($p_{mu}=0,33$). В группе сравнения уровень экспрессии ЭР- β уменьшается от пролиферативной фазы эндометрия к секреторной ($p_{mu}=0,00015$). В эутопическом эндометрии при аденомиозе в фазу пролиферации различия с группой сравнения не выявлены ($p_{mu}=0,066$). Однако в фазу секреции уровень экспрессии ЭР- β в эутопическом эндометрии выше, чем в эндометрии группы сравнения ($p_{mu}=0,0$). При анализе изменений уровень экспрессии ЭР- β в зависимости от фазы менструального цикла и наличия гиперпластических процессов в эутопическом эндометрии установлено, что уровень экспрессии ЭР- β повышается в секреторную фазу цикла и при наличии железистой гиперплазии в эндометрии. Чувствительность и специфичность метода – 100%, что позволяет рекомендовать его как диагностический и прогностический тест для выявления аденомиоза. Не установлены различия между уровнем экспрессии ЭР- β в эутопическом эндометрии биоптатов при аденомиозе с клинически активным и неактивным течением ($p_{mu}=0,2$). Уровень экспрессии ЭР- α в эутопическом эндометрии при активном аденомиозе не отличается от уровня экспрессии ЭР- α в эндометрии

группы сравнения ($p_{mu}=0,13$). Количество ЭР- α в эутопическом эндометрии при неактивном аденомиозе меньше, чем при активном аденомиозе ($p_{mu}=0,00022$), а также меньше уровня экспрессии в эндометрии группы сравнения ($p_{mu}=0,0039$). В эутопическом эндометрии при активном аденомиозе уровень экспрессии РП меньше, чем в эндометрии группы сравнения ($p_{mu}=0,024$). При неактивном аденомиозе уровень экспрессии РП в эутопическом эндометрии повышается и не отличается от уровня экспрессии в эндометрии группы сравнения ($p_{mu}=0,072$). При оценке уровня экспрессии РП в эндометрии группы сравнения в фазу пролиферации и в фазу секреции получены различия ($p_{mu}=0,046$) – уровень экспрессии РП выше в фазу секреции по сравнению с фазой пролиферации. При аденомиозе в эутопическом эндометрии в фазе секреции происходит снижение уровня экспрессии РП по сравнению с секреторной фазой эндометрия группы сравнения ($p_{mu}=0,025$), что позволяет использовать полученные данные как вспомогательный диагностический тест для выявления аденомиоза и при назначении гормональной терапии. Чувствительность и специфичность метода – 50% [3, 4, 5, 9, 10].

3. Экспрессия АЦ Р-450 не выявлена в эндометрии пациенток группы сравнения. При сравнении показателей экспрессии фермента АЦ Р-450 в эутопическом эндометрии пролиферативного, секреторного и гиперпластического типов выявлены различия между исследуемыми группами. Уровень и интенсивность экспрессии АЦ Р-450 повышается от пролиферативной фазы эндометрия к секреторной и достигает своего наибольшего значения при наличии гиперпластических процессов в эутопическом эндометрии ($p_{kw}=0,0$; $p_{kw}=0,0$; $p_{kw}=0,0007$). Показатель экспрессии АЦ Р-450 в эутопическом эндометрии при активном аденомиозе выше, чем при неактивном аденомиозе ($p_{mu}=0,0$). Полученные данные могут быть использованы не только как тест для выявления заболевания, но и для его клинического прогноза. Чувствительность метода – 100%, специфичность метода – 75% [2, 9].

4. Уровень экспрессии ЭР- β в активных очагах аденомиоза выше, чем в неактивных и неактивных регрессирующих очагах ($p_{mu}=0,048$), что позволяет рекомендовать применение блокаторов ЭР- β для стабилизации и регрессирования очагов аденомиоза. В очагах активного аденомиоза уровень экспрессии ЭР- α выше, чем в очагах неактивного аденомиоза ($p_{mu}=0,0003$). УЭ РП ниже в очагах активного аденомиоза по сравнению с неактивными очагами ($p_{mu}=0,014$). Чувствительность метода – 100%, специфичность – 25%, что позволяет рекомендовать его как скрининговый тест для оценки активности очагов аденомиоза [3, 5, 6, 7].

5. Уровень экспрессии АЦ Р-450 в активных очагах аденомиоза и активных стабильных очагах выше, чем в неактивных и неактивных регрессирующих очагах ($p_{mu}=1,81E-16$), что позволяет рекомендовать

применение ингибиторов АЦ Р-450 для стабилизации и регрессирования очагов аденомиоза. Чувствительность метода – 75%, специфичность – 80%, что позволяет рекомендовать его как диагностический и прогностический тест для выявления аденомиоза [1, 6, 11].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Забор операционных биоптатов матки и их фиксация необходимо производить с учетом сохранения материала для последующей постановки ИГХ реакции. Вырезку биоптатов необходимо осуществлять с учетом последующей морфологической верификации диагноза и выявления степени аденомиоза, которая зависит от глубины нахождения очагов эктопического эндометрия в миометрии [12].

2. При верификации морфологического диагноза «аденомиоз» в заключении необходимо указывать не только форму, степень, локализацию, но и морфологический тип очагов эктопического эндометрия [13].

3. Постановка ИГХ реакции с целью определения рецепторного статуса половых гормонов эктопического эндометрия должна производиться на материале, забранном в секреторную фазу менструального цикла [13].

4. Для морфологической верификации диагноза «аденомиоз» необходимо определять в эктопическом эндометрии уровень экспрессии ЭР- β , РП и АЦ Р-450 [13].

5. Для определения активности процесса и назначения гормональной терапии с последующей ее корректировкой необходимо оценивать уровень экспрессии ЭР- β и РП согласно выявленных нами критериев [13].

6. Для определения активности процесса и назначения препаратов, блокирующих фермент АЦ Р-450, необходимо определять уровень его экспрессии в эктопическом эндометрии, забранном в секреторную фазу менструального цикла. Оценку уровня экспрессии необходимо производить согласно разработанной нами методике [13].

Результаты исследования могут быть использованы в практической и научно-исследовательской деятельности патологоанатомами, акушерами-гинекологами. Дальнейшее развитие данного научного направления весьма перспективно, так как результаты, полученные в ходе дальнейших исследований, могут улучшить качество жизни пациентов, страдающих аденомиозом, и будут способствовать восстановлению и сохранению репродуктивной функции.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных журналах

1. Клинико-морфологическая характеристика воспалительной реакции при аденомиозе / Е. А. Анфиногорова, Е. Д. Черствый, А. С. Портянко, Л. А. Мавричева // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 1. – С. 18–29.

2. Анфиногорова, Е. А. Морфологическая характеристика и клиническое значение экспрессии ароматазы цитохрома P450 в эутопическом и эктопическом эндометрии при аденомиозе / Е. А. Анфиногорова, Е. Д. Черствый, Л. А. Мавричева // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 5. – С. 20–29.

3. Иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецептора эстрогенов β (ЭР- β) при сочетании аденомиоза и лейомиомы тела матки / Е. А. Анфиногорова, Д. А. Давыдов, Е. Д. Черствый, Л. Ф. Можейко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 4. – С. 64–75.

4. Анфиногорова, Е. А. Иммуногистохимическая характеристика рецепторного статуса эутопического эндометрия при аденомиозе в зависимости от фазы менструального цикла и наличия гиперпластических процессов / Е. А. Анфиногорова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 6. – С. 15–27.

5. Анфиногорова, Е. А. Клинико-морфологическая характеристика аденомиоза при активном и неактивном течении / Е. А. Анфиногорова, Е. Д. Черствый // Здоровоохранение. – 2015. – № 6. – С. 2–7.

6. Анфиногорова, Е. А. Активный и неактивный аденомиоз: сравнительный анализ в очагах эктопического эндометрия (экспрессия ароматазы P-450, рецепторов эстрогенов α и β , рецепторов прогестерона) / Е. А. Анфиногорова, Е. Д. Черствый // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2016. – № 2. – С. 74–82.

Статьи в материалах конференций и съездов

7. Анфиногорова, Е. А. Морфологическая характеристика эктопического эндометрия при активном и неактивном течении аденомиоза / Е. А. Анфиногорова, Е. Д. Черствый // Достижения и инновации в современной морфологии : сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 115-летию со дня рождения акад. Д. М. Голуба, Минск, 30 сент. 2016 г. : в 2-х т. / Белорус. науч. о-во морфологов, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. П. Г. Пивченко, Н. А. Трушель. – Минск, 2016. – Т. 1. – С. 37–39.

8. Анфиногорова, Е. А. Структура генитального эндометриоза / Е. А. Анфиногорова // Достижения и инновации в современной морфологии : сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 115-летию со дня

рождения акад. Д. М. Голуба, Минск, 30 сент. 2016 г. : в 2-х т. / Белорус. науч. о-во морфологов, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. П. Г. Пивченко, Н. А. Трушель. – Минск, 2016. – Т. 1. – С. 34–36.

9. Анфиногорова, Е. А. Иммуногистохимическая диагностика аденомиоза по биопсии эутопического эндометрия / Е. А. Анфиногорова, Е. Д. Черствый // Прижизненная морфологическая диагностика наиболее частых и социально значимых заболеваний человека (современные направления, пути совершенствования и инновационные технологии) : материалы III Республ. съезда патологоанатомов с междунар. участием, Витебск, 20–21 окт. 2016 г. / под ред. Е. Д. Черствого, И. В. Самсоновой. – Витебск, 2016. – С. 143–146.

10. Анфиногорова, Е. А. Характеристика рецепторного статуса эутопического эндометрия при аденомиозе в зависимости от фазы менструального цикла / Е. А. Анфиногорова, Е. Д. Черствый // Наука вчера, сегодня, завтра : сб. ст. по материалам XXXVIII междунар. науч.-практ. конф. / редкол. : Л. В. Дмитриева [и др.]. – Новосибирск, 2016. – С. 33–43.

Тезисы докладов

11. Portyanko, A. Distinctive features of the expression of aromatase cytochrome P-450 in ectopic endometrium during active and inactive adenomyosis / A. Portyanko, E. Anfinogenova, E. Cherstvy // Predictive Pathology, Guiding and Monitoring Therapy: XXXI International Congress of the International Academy of Pathology and 28th Congress of the European Society of Pathology, Congress centrum OstKoelnmesse, Cologne, 25–29 Sept. 2016 : abstract book. – Berlin, 2016. – P. S283.

Инструкция по применению

12. Метод определения пролиферативной активности миомы матки : инструкция по применению 068-0614 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.07.2014 / Бел. гос. мед. ун-т ; сост. : Л. Ф. Можейко, О. К. Кулага, М. Л. Лопатко, А. С. Портянко, Е. А. Анфиногорова, И. А. Гузей, Н. Н. Когаленок. – Минск, 2014.

Патент на изобретение

13. Способ диагностики аденомиоза и степени его функциональной активности у пациентки, имеющей лейомиому тела матки : заявка ВУ a20150464 / Е. А. Анфиногорова. – Опубл. 21.09.2015.

РЭЗІЮМЭ

Анфінагенава Алена Альфрэдаўна

Клініка-марфалагічная і імунагістахімічная характарыстыка адэнаміёзу

Ключавыя словы: адэнаміёз, рэцэптары эстрагенаў α (ЭР- α), рэцэптары эстрагенаў β (ЭР- β), рэцэптары прагестэрона (РП), араматаза цытахрома Р-450 (АЦ Р-450), актыўны адэнаміёз, неактыўны адэнаміёз, рэцэптарны статус, імунагістахімія (ІГХ).

Мэта даследавання: для паляпшэння дыягностыкі, удакладнення прагнозу і ўдасканалення тактыкі лячэння адэнаміёзу даць клініка-марфалагічную і імунагістахімічную характарыстыку захворвання.

Аб'ект даследавання: 47 аперацыйных біяптатаў, выдаленых у пацыентак падчас аператыўнага ўмяшання, з марфалагічным дыягназам «адэнаміёз», архіўны матэрыял у выглядзе 521 біяпсійнай карты з марфалагічным дыягназам «генітальны эндаметрыёз».

Метады даследавання: клінічныя, марфалагічныя з прымяненнем імунагістахіміі, статыстычныя.

Выкарыстаная апаратура: мікраскоп Leica DM5000 з лічбавай камерай Leica DFC420c, баракамера DAKO Pascal (DAKO, Данія).

Атрыманыя вынікі і іх навізна: навуковая навізна даследавання заключаецца ў вылучэнні новых марфалагічных тыпаў ачагоў адэнаміёзу пры клінічна актыўным і неактыўным цяжэнні захворвання. Выяўлены адметныя асаблівасці рэцэптарнага статусу палавых гармонаў (ЭР- α , ЭР- β , РП) і АЦ Р-450 у эўтапічным і эктапічным эндаметрыі пры актыўным і неактыўным адэнаміёзе. Распрацаваны марфалагічныя і імунагістахімічныя крытэрыі для ацэнкі прагнозу цяжэння захворвання і прымянення гарманальнай тэрапіі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні. Распрацаваныя і укаранёныя ў практычную ахову здароўя метады забору, фіксацыі і выразкі аперацыйных біяптатаў з наступнай марфалагічнай верыфікацыяй дыягназу «адэнаміёз» з удакладненнем новых тыпаў ачагоў эктапічнага эндаметрыя, а таксама прымяненне ІГХ з выкарыстаннем першасных антыцелаў да ЭР- α , ЭР- β , РП і АЦ Р-450 дазваляе верыфікаваць дыягназ, ацаніць прагноз захворвання і прызначыць гарманальную тэрапію.

Галіна прымянення: вынікі даследавання могуць быць выкарыстаны ў практычнай і навукова-даследчай дзейнасці паталагаанатамамі, акушэрамі-гінеколагамі.

РЕЗЮМЕ

Анфиногорова Елена Альфредовна

Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика аденомиоза

Ключевые слова: аденомиоз, рецепторы эстрогенов α (ЭР- α), рецепторы эстрогенов β (ЭР- β), рецепторы прогестерона (РП), ароматаза цитохрома P-450 (АЦ P-450), активный аденомиоз, неактивный аденомиоз, рецепторный статус, иммуногистохимия (ИГХ).

Цель исследования: для улучшения диагностики, уточнения прогноза и совершенствования тактики лечения аденомиоза дать клинико-морфологическую и иммуногистохимическую характеристику заболевания.

Объект исследования: 47 операционных биоптатов, удаленных у пациенток в ходе оперативного вмешательства, с морфологическим диагнозом «аденомиоз», архивный материал в виде 521 биопсийной карты с морфологическим диагнозом «генитальный эндометриоз».

Методы исследования: клинические, морфологические с применением иммуногистохимии, статистические.

Использованная аппаратура: микроскоп Leica DM5000 с цифровой камерой Leica DFC420c, барокамера DAKO Pascal (DAKO, Дания).

Полученные результаты и их новизна: научная новизна исследования заключается в выделении новых морфологических типов очагов аденомиоза при клинически активном и неактивном течении заболевания. Выявлены отличительные особенности рецепторного статуса половых гормонов (ЭР- α , ЭР- β , РП) и АЦ P-450 в эутопическом и эктопическом эндометрии при активном и неактивном аденомиозе. Разработаны морфологические и иммуногистохимические критерии для оценки прогноза течения заболевания и применения гормональной терапии.

Рекомендации по использованию. Разработанные и внедренные в практическое здравоохранение методы забора, фиксации и вырезки операционных биоптатов с последующей морфологической верификацией диагноза «аденомиоз» с уточнением новых типов очагов эктопического эндометрия, а также применение ИГХ с использованием первичных антител к ЭР- α , ЭР- β , РП и АЦ P-450 позволяет верифицировать диагноз, оценить прогноз заболевания и назначить гормональную терапию.

Область применения: результаты исследования могут быть использованы в практической и научно-исследовательской деятельности патологоанатомами, акушерами-гинекологами.

SUMMARY

Anfinogenova Elena Alfredovna **Clinical and morphological and immunohistochemical characteristics** **of adenomyosis**

Key words: adenomyosis, estrogen receptor α (ER- α), estrogen receptor β (ER- β), progesterone receptors (PR), aromatase cytochrome P-450 (AC P-450), active adenomyosis, inactive adenomyosis, receptor status, immunohistochemistry (IHC).

Objective: to improve diagnosis process, give more accurate prognosis and perfect the tactics of treatment of adenomyosis by providing clinical and morphological and immunohistochemical characteristics of the disease.

The object of the study: 47 operating biopsy samples removed from patients during surgery, with a morphological diagnosis of adenomyosis, archival material in the form of 521 cards with biopsy diagnosis of morphological genital endometriosis.

Methods: clinical, morphological using immunohistochemistry, statistical.

Equipment used: Leica DM5000 microscope with digital camera Leica DFS420c, pressure chamber DAKO Pascal (DAKO, Denmark).

Results and innovations: scientific originality of the research lies in finding new morphological types of foci of adenomyosis in active and inactive clinical course of the disease. There were found distinctive features of sex hormone receptor status (ER- α , ER- β , PR) and AC P-450 in eutopic and ectopic endometrium in the active and inactive adenomyosis. There were developed morphological and immunohistochemical criteria for assessing the prognosis of the disease and the use of hormone replacement therapy

Recommended practice. Methods of sampling, fixation and cutting biopsy material that were developed and implemented in real public health service, followed by morphological verification of the “adenomyosis” diagnosis with clarification of new types of foci of ectopic endometrium, as well as the use of IHC using primary antibodies to ER- α , ER- β , PR and AC P-450 allows you to verify the diagnosis, assess prognosis and prescribe hormone therapy.

Scope: the results of the study can be used in practice and research activities of pathologists, obstetricians-gynaecologists.

Подписано в печать 06.01.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,29. Тираж 60 экз. Заказ 37.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.