

УДК 618.11-006-089

С.Х. Холова, Э.Х. Хушвахтова, С.Дж. Ниязова

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии МЗиСЗН РТ.

Хушвахтова Эргашой Хушвахтовна – д.м.н. ГУ НИИ АГ и П МЗ, и СЗНРТ; 734002, РТ г. Душанбе, ул. М. Турсунзаде, 31; тел: 901115999; email: hushvaxtova@mail.ru

Цель исследования: Изучить морфологические и иммуногистохимические особенности доброкачественных новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы исследования: Нами проведено гистологическое исследование 227 макропрепаратов доброкачественных новообразований яичников (ДНЯ). Иммуногистохимическому исследованию подвергнут 32 образца кист яичника: серозные кисты 10 образцов, дермоидные кисты 7 образцов, эндометриоидные кисты 10 образцов, пограничные кисты 5 образцов.

Результаты исследования и их обсуждения: Результаты проведенного исследования показали, что среди доброкачественных опухолей яичников преобладают серозные цистоденомы 59,9% а в группе ретенционных образований киста желтого тела (54%)

Заключение: Таким образом, современная диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников не может базироваться на одном каком-то методе исследования, а требует целого комплекса диагностических мероприятий для установления факта наличия яичникового образования на ранних стадиях развития и проведения дифференциальной диагностики доброкачественного или злокачественного процесса, а также определения возможного морфологического строения опухоли и уточнения истинной опухолевой или неопухолевой природы образований яичников.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли яичников, репродуктивный возраст, иммуногистохимическое исследование.

S.Kh. Kholova, E.H. Khushvakhtova, S.Niyazova

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PICTURE OF BENIGN OVARIAN TUMORS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health and Social Protection of the Population of Tajikistan.

Khushvakhtova Ergashoy Hushvakhtovna – Doctor of medical sciences; Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health and Social Protection of the Population of Tajikistan; 734002, RT Dushanbe, M. Tursunzade st. 31; tel: 901115999; email: hushvaxtova@mail.ru

Aim. To study the morphological and immunohistochemical picture of benign ovarian tumors in women of reproductive age.

Material and methods. We have studied 227 histological subjects of benign ovarian tumors. Immunohistochemical test examination of 32 samples of the ovarian cyst was conducted: 10 serous cyst samples; 7 dermoid cyst samples, 10 endometrioid cyst samples, and 5 border cysts.

Results. It was found that among all benign ovarian tumors serous cystadenomas were prevailing, while in a group of retention neoplasms corpus luteum cyst.

Conclusion: Thus, modern diagnostics of tumors and tumor-like formations of the ovaries can not be based on any one method of investigation, but requires a whole range of diagnostic measures to establish the presence of ovarian formation in the early stages of development and conduct differential diagnosis of a benign or malignant process, and determine the possible morphological structure of the tumor and clarify the true tumor or non-tumor nature of ovarian formations.

Keywords: benign ovarian tumors, reproductive age, immunohistochemical test.

Актуальность: Опухоли яичников являются часто встречающейся гинекологической патологией, занимающей второе место среди опухолей женских половых органов. По данным различных авторов, частота опухолей яичников возрастает за последние 10 лет и увеличилась с 6-11% до 19-25% среди других опухолей половых органов [1, 2].

Большинство опухолей яичников доброкачественные, на их долю приходится 75-87% всех истинных опухолей яичников [5, 6]. Они могут возникать у женщин любого возраста, однако чаще всего в репродуктивном периоде. Почти у 60% пациенток данная группа заболеваний возникает в активном репродуктивном возрасте [1, 5]. Проблема диагностики и лечения опухолей и опухолевидных образований яичников сложна и чрезвычайно актуальна не только в связи с ростом частоты заболевания, но и тяжестью вызываемых ими нарушений репродуктивной и других систем организма. Эти изменения являются причиной утраты трудоспособности, что обуславливает социальный и экономический аспекты данной патологии [3, 6]. Однако расширение возможностей изучения этой опухоли с помощью ИГХ исследований позволяет по-новому взглянуть на патологические процессы, происходящие в новообразовании, а, следовательно, в дальнейшем выработать не только патогенетическое обоснованное лечение, но и обеспечить профилактику заболевания [4, 7, 8].

Цель исследования: Изучить морфологические и иммуногистохимические особенности доброкачественных новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы исследования: Нами проведено гистологическое исследование 227 макропрепаратов ДНЯ. Иммуногистохимическому исследованию подвергнут 32 образца кист яичника: серозные кисты 10 образцов, дермоидные кисты 7 образцов, эндометриоидные кисты 10 образцов, пограничные кисты 5 образцов.

Морфологическое исследование проводилось по стандартной методике в ГУ РО НЦ МЗ и СЗН РТ. Иммуногистохимическое исследование проведено в отделе патоморфологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта.

Результаты и их обсуждения: С целью верификации диагноза 227 макропрепаратов (опухоли яичников) удаленных во время операции подверглись морфологическому исследованию. Из них в 177 (78,0%) случаях установлено доброкачественный опухоли яичников (ДОЯ) и в 50 (22,0%)

случаях – ООЯ. На рисунке 1 приведены данные морфологической структуры ДОЯ.



Рис. 1. Результаты морфологического исследования доброкачественных опухолей яичников у женщин репродуктивного возраста

Из 177 исследованных макропрепаратов ДОЯ в большинстве случаев диагностированы эпителиальные опухоли – серозная цистаденома и муцинозная цистаденома соответственно 106 (59,9%) и 25 (14,1%). Среди герминогенных опухолей установлена зрелая кистозная тератома в 23 (13,0%) случаях. Необходимо отметить, что в каждом пятом 5 (21,7%) случае имело место двустороннее поражение яичников. Эндометриоидная киста яичника выявлена также в 23 (13,0%) случаях. При этом двусторонние эндометриоидные опухоли установлены в 5 (21,7%) наблюдениях.

Как показали результаты морфологического исследования макропрепаратов, что у женщин репродуктивного среди ООЯ более чем в половины случаев 27 – (54,0%) имело место киста желтого тела. Фолликулярная киста яичника выявлена в 21 (42,0%) случаях. В то время параовариальная киста зарегистрировано в 4 (4,0%) наблюдениях (рис. 2).

В процессе исследования установлены сочетание доброкачественных опухолей яичников с различными формами новообразований в одном и/или другом яичниках, что свидетельствует о многокомпонентном строении кист и доброкачественных опухолей и является основанием для выбора тактики лечения женщин в послеоперационном периоде. В нашей работе морфологическое исследование операционного материала позволило идентифицировать более одного гистологического варианта новообразования в одном или обоих яичниках в 52-(29,4%) наблюдениях. Частота сочетание серозной цистаденомы в одном яичнике



Рис. 2. Гистологическая характеристика опухолевидных образований яичников у женщин репродуктивного возраста

и фолликулярной кисты в другом яичнике имело место в 39 (36,8%) образцах. Зрелая кистозная тератома и фолликулярная киста в том же яичнике в 3 (13,0%) макропрепаратах. В 4 (17,4%) случаях эндометриоидная киста с одной стороны сочеталась с серозной кистой в другом яичнике. Среди ООЯ в 4 (19,0%) случаях имело место сочетание фолликулярной кисты с кистой желтого тела.

При иммуногистохимическом исследовании площадь экспрессии Ki-67 в фрагментах серозных кист составила $17,2 \pm 4,3\%$, оптическая плотность экспрессии $0,14 \pm 0,02$. Положительная экспрессия p16^{ink4a} отмечалась в 40% случаев. Серозные

кисты яичников представлены соединительно-тканной капсулой со слабо выраженным отеком в 1 случае, и умеренно выраженным отеком в 2 случаях. В половине случаев выявлена мелкоочаговая и умеренно выраженная очаговая моноцитарная инфильтрация капсулы кисты (50%), в 1 случае отмечена экссудативная инфильтрация (нейтрофильными лейкоцитами). Выстилка внутренней поверхности кисты представлена кубическим и реснитчатым призматическим эпителием с наличием отдельных секреторных клеток, в 3 (30%) случаях выявлены папиллярные разрастания эпителия (истинные сосочки) без атипических из-

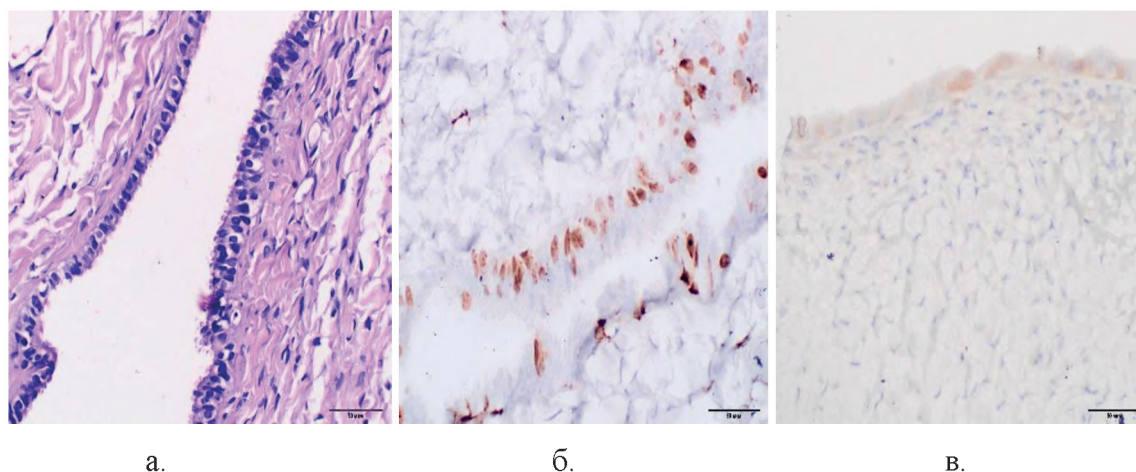


Рис. 3. Серозная киста яичника. а. – соединительно-тканная строма с выстилкой кубическим эпителием, Г-Э $\times 400$; б. – экспрессия Ki-67 в кубическом эпителии, ИГХ $\times 400$; в. – положительная экспрессия p16^{ink4a} в эпителии, ИГХ $\times 400$.

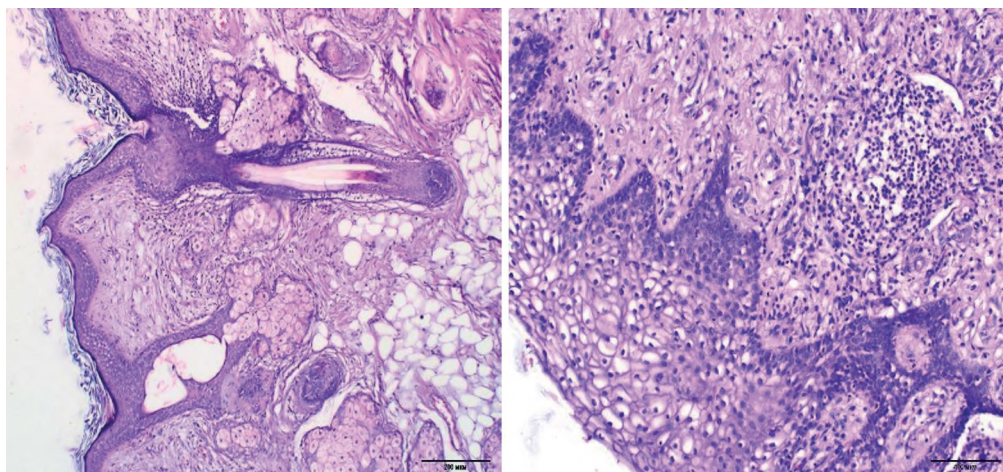
менений (рис 3).

Дермоидные кисты яичников представлены соединительно-тканной капсулой с наличием придатков дермы (сальными железами и волосяными фолликулами, рис. 4а). Выстилка кисты образована многослойным плоским ороговевающим эпителием типового строения с участками дистрофических изменений в 3 (42,9%) случаях и умеренно выраженным акантозом. Сальные железы расположены мелкими и средних размеров группами от 6 и более желез. Моноцитарная инфильтрация капсулы кисты выявлена в 2 (28,6%) случаях, отек капсулы

кисты выявлен в 5 (71,4%) представленных образцах (рисунок 4б). В двух образцах кисты представлены зрелыми тератомами с наличием элементов гиалинового хряща, нейрональных клеток, клеток тиреоидного типа (участки струмы).

Иммуногистохимическое исследование показало, что экспрессия Ki-67 во фрагментах дермоидных кист составила $35,2 \pm 4,9\%$, оптическая площадь экспрессии $0,16 \pm 0,03$. Положительная экспрессия p16^{ink4a} верифицирована в 42,8% случаев.

Капсула эндометриоидной кисты яичника



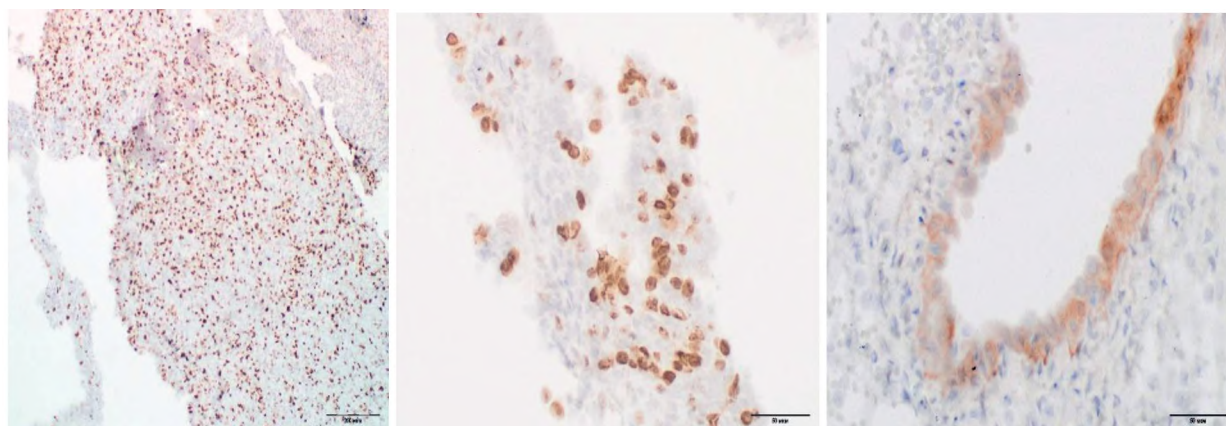
а.

б.

Рис. 4. Дермоидная киста яичника. а. – МПЭ типового строения с гиперкератозом, наличием волосяных фолликулов, сальных желез и жировой ткани в соединительно-тканной строме, Г-Э×100.; б. – очаговая моноцитарная инфильтрация с субэпителиальной локализацией, Г-Э,×200.

представлена утолщенной соединительной тканью с мелкоочаговой и умеренно выраженной эозинофильной инфильтрацией в 2 (20,0%) случаях, также выявлена мелкоочаговая моноцитарной и

экссудативная инфильтрация в 4 (40%) и 1 (10%) образцах соответственно. Отек капсулы эндометриоидной кисты выявлен в половине обследованных случаев 5 – (50%). В 1 случае в эндометриод-



а.

б.

в.

Рис. 5. Эндометриоидная киста яичника. а. б. – экспрессия Ki-67 в эндометриодноподобной строме кисты, ИГХ ×100, ×400; в. – положительная экспрессия p16^{ink4a} в поверхностном эпителии кисты, ИГХ ×400.

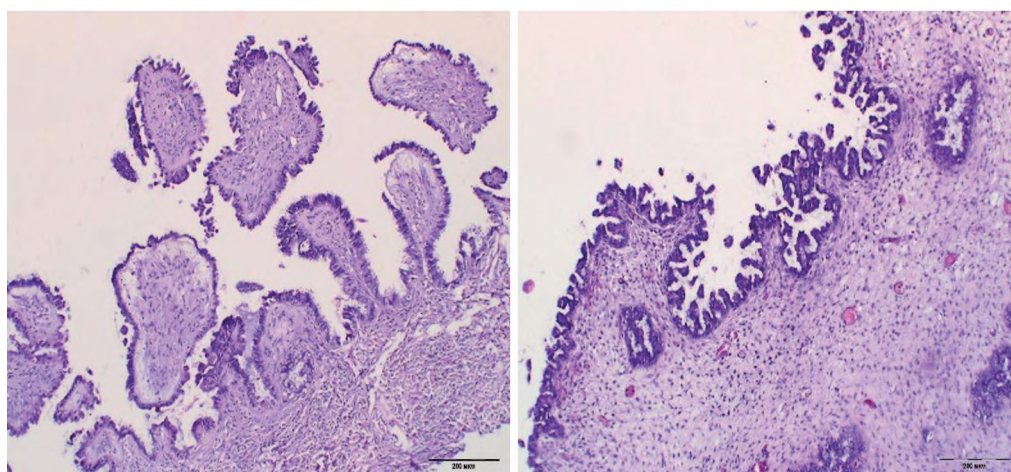
ноподобной стромы выявлены эндометриодноподобные железы. Кроме того, в 2 (20%) случаях исследования присутствовали гемосидерофаги: в 1 случае располагались в эпителиальной выстилке в умеренном количестве, в другом случае определялось обилие диффузно расположенных клеток в толще соединительно-тканной капсулы.

При иммуногистохимическом исследовании площадь экспрессии Ki-67 составила $39,2 \pm 1,8\%$, оптическая плотность $0,18 \pm 0,05$. Положительная экспрессия ингибитора циклинзависимых киназ p16^{ink4a} диагностирована в 70% случаев и в 30% случаев отмечалась слабо положительная экспрес-

сия данного маркера.

Пограничные кисты яичников представлены соединительно-тканной стромой с наличием неравномерно расположенных разрастаний истинных сосочков, выстланных умеренно сецернирующим кубическим или уплощенным эпителием с неравномерной степенью полиморфизма (от слабой до умеренно выраженной). В 1 случае пограничной кисты выявлены глубокие инвагинаты без прорастания базальной мембраны и признаков атипии с низкой пролиферативной активностью. Данные представлены на рисунке 6.

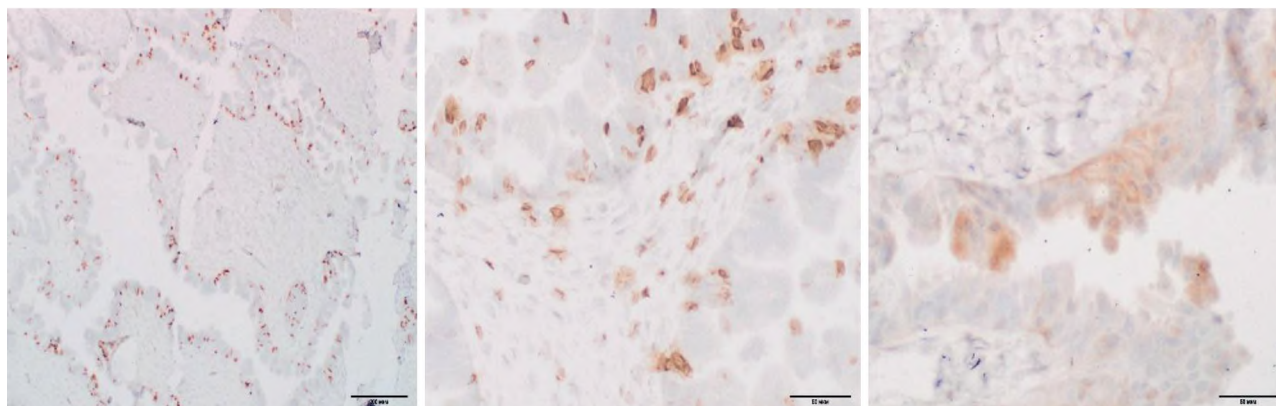
Площадь экспрессии маркера пролиферации Ki-



а.

б.

Рис. 6. Серозная пограничная киста яичника. а. – истинные сосочки с фиброзированной стромой, Г-Э $\times 100$; б. – сецернирующий эпителий и глубокие инвагинаты, Г-Э $\times 100$.



а.

б.

в.

Рис. 7. Серозная пограничная киста яичника, а, б. – экспрессия Ki-67 в кубическом эпителии кисты, ИГХ $\times 100$, $\times 400$; в. – положительная экспрессия p16^{ink4a} в сецернирующем эпителии кисты, ИГХ $\times 400$.

сия составила $53,2 \pm 4,5\%$, оптическая плотность экспрессии $0,20 \pm 0,03$. Положительная экспрессия p16^{ink4a} отмечалась во всех случаях.

Результаты проведенного иммуногистохими-

ческого исследования показали, что площадь экспрессии маркера пролиферации (Ki-67) достоверно выше ($p < 0,001$) в группе серозных пограничных кист по сравнению с простыми серозными и дер-

Таблица 1.

Иммуногистохимическая оценка экспрессии Ki-67 и p16^{ink4a}

Кисты	Площадь экспрессии Ki-67 (%)	Оптическая плотность экспрессии Ki 67 (усл.ед)	Положительная экспрессия p16 ^{ink4a} (%)
Серозные	17,2± 4,3 ^{1,2}	0,14± 0,02	40,0
Дермоидные	33,1 ± 4,1 ¹	0,16± 0,03	42,8
Эндометриоидные	39,2 ± 1,8 ³	0,18±0,02	100
Серозные пограничные	53,2 ± 4,5 ¹	0,20±0,03	100

Примечение: достоверное отличие показателей Ki-67 нозологическими формами ДОЯ
 $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,05$

моидными кистами и достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с эндометриоидными кистами яичников. При этом экспрессия маркера регулятора клеточного цикла p16^{ink4a} присутствовала во всех исследуемых случаях. Полученные данные связаны с повышенным пролиферативным потенциалом серозной пограничной кисты, относящейся к разряду злокачественных новообразований с низкой степенью злокачественности.

Исследование маркера пролиферации в эндометриоидных кистах яичников выявило его достоверное повышение ($p < 0,01$) по сравнению с простыми серозными кистами и отсутствие статистических отличий по сравнению с дермоидными кистами яичников. При этом экспрессия p16^{ink4a} бал также положительная во всех обследованных образцах. Эндометриоидные кисты яичников (эндометриомы) являются самостоятельным проявлением наружного генитального эндометриоза (НГЭ), характеризующегося разрастанием вне тела матки эндометриодноподобных очагов со значительным пролиферативным и ангиогенным потенциалом, а также вероятностью малегнизации.

Проллиферативная активность дермоидных кист (и зрелых тератом) была достоверно выше по сравнению с простыми серозными кистами яичников ($p < 0,05$), поскольку состав тератом зачастую представлен функционально активными элементами (струмозными участками). Злокачественный потенциал данных кист крайне низок, а состояние клеточного цикла более стабильно (положительная экспрессия p16^{ink4a} выявлена в менее половины случаев).

Выводы: Таким образом, гистологическое исследование 227 макропрепаратов показало, что наиболее часто встречающейся формой ДОЯ у женщин репродуктивного возраста, явились эпи-

телиальные опухоли яичников, из них на первом месте серозная цистаденома. А среди ООЯ в большинстве случаев у пациенток репродуктивного возраста обнаружена киста желтого тела. Морфологическое исследование операционного материала в 52(29,4%) случаях выявило сочетание двух и более гистологических форм опухолей в одном или в обоих яичниках.

Современная диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников не может базироваться на одном каком-то методе исследования, а требует целого комплекса диагностических мероприятий для установления факта наличия яичникового образования на ранних стадиях развития и проведения дифференциальной диагностики доброкачественного или злокачественного процесса, а также определения возможного морфологического строения опухоли и уточнения истинной опухолевой или неопухолевой природы образований яичников. Расширенные возможности изучения этой опухоли с помощью ИГХ исследований позволяет по-новому взглянуть на патологические процессы, происходящие в новообразовании, а, следовательно, в дальнейшем выработать не только патогенетический обоснованный лечение, но и обеспечить профилактику заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 7-8 см. в REFERENCES)

1. Борисова Е.А., Пашов А. И., Буланов М.Н. Современное состояние проблемы дифференциальной диагностики опухолей яичников // Сибирское медицинское обозрение. - 2014. - №6 - С. 14-19
2. Гасимова Д.М., Рухляда Н.Н. Состояние репродуктивной системы у женщин после хирургических вмешательств на яичниках // Обзорная статья СПб 2014. С.117-126.

3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Игнатко И.В. и др. Комплексное решение аспирационного лечения пациенток с неопухолевыми образованиями органов малого таза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2016. - №6. - С. 5-11.

4. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д. и др. Патоморфологические изменения в яичниковой ткани после воздействия высокочастотных энергий // Гинекология. - 2014. - Т. 16. - №2. - С. 42-45.

5. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П. Современные представления об этиологии и патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2010. - Т. 6. - №3. - С. 552-558.

6. Саакян К.С., Давыдов А.И. Клиническая оценка результатов иммуногистохимического исследования опухолей яичников для прогнозирования исходов хирургического вмешательства // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - №4. - С. 36-41.

6. Saakyan K.S., Davydov A.I. Klinicheskaya otsenka rezul'tatov immunogistokhimicheskogo issledovaniya opukholei yaichnikov dlya prognozirovaniya iskhodov khirurgicheskogo vmeshatel'stva [Clinical evaluation of the results of immunohistochemical studies of ovarian tumors to predict the outcome of surgical intervention]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii - Gynecology, obstetrics and perinatology issues*, 2015, No. 4. pp. 36-41.

7. Fastrez M., Marchisello C., Rassy M., Rozenberg S., Sirtaine N. Immunohistochemical Analysis of Somatostatin Receptors in Endometriosis Tissue Samples: Retrospective Study // *Int J Gynecol Pathol*. 2018 May 10.

8. Klarić M., Haller H., Brnčić Fischer A., Babarović E., Prijić A., Eminović S. The Role of CD44 and RHAMM in Endometrial (Endometrioid Type) Cancer: An Immunohistochemical Study // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018 May 4.

REFERENCES

1. Borisova E.A., Pashov A. I., Bulanov M.N. Sovremennoe sostoyanie problemy differentsial'noi diagnostiki opukholei yaichnikov [The current state of the problem of differential diagnosis of ovarian tumors]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie - Siberian Medical Review*, 2014, No. 6. pp. 14-19

2. Gasymova D.M., Rukhlyada N.N. Sostoyanie reproduktivnoi sistemy u zhenshchin posle khirurgicheskikh vmeshatel'stv na yaichnikakh [The state of the reproductive system in women after surgery on the ovaries]. *Obzornaya stat'ya SPB - Literature review article*, 2014, pp.117-126.

3. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Ignatko I.V. i dr. Kompleksnoe reshenie aspiratsionnogo lecheniya patsientok s neopukholevymi obrazovaniyami organov malogo taza [Comprehensive solution of aspiration treatment of patients with non-tumorous formations of the pelvic organs]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii - Gynecology, obstetrics and perinatology issues*, 2016, No. 6, pp. 5-11.

4. Gasparov A.S., Dubinskaya E.D. i dr. Patomorfologicheskie izmeneniya v yaichnikovoi tkani posle vozdviya vysokochastotnykh energii [Pathological changes in the ovarian tissue after exposure to high-frequency energies]. *Ginekologiya - Gynecology*, 2014, Vol. 16, No. 2. pp. 42-45.

5. Serebrennikova K.G., Kuznetsova E.P. Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze opukholevidnykh obrazovaniy i dobrokachestvennykh opukholei yaichnikov [Modern ideas about the etiology and pathogenesis of tumor-like formations and benign ovarian tumors]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal - Saratov Scientific Medical Journal*, 2010, Vol. 6, No. 3. pp. 552-558.

Хулоса

С.Х. Холова Э.Х. Хушвахтова

ХОСИЯТХОИ МОРФОЛОГИ ВА ИММУНОГИСТОКИМИЁВИИ ОМОСХОИ НЕКСИФАТИ ТУХМДОНҲО ДАР ЗАНХОИ Б ОСИНУ СОЛИ РЕПРОДУКТИВИ.

Мақсади таҳдикот: Омузиши морфологи ва иммуногистокимиёвии хосияти омосҳои нексифати тухмдонҳо дар занҳо бо синусоли репродуктиви.

Мавод ва усулҳои тадқиқот: Озмориши патоморфологи дар 227 занҳо бо омосҳои нексифат гузаронида шуд. Таҳлили гистологи ва иммуногистокимиёви дар 32 намунаи омоси тухмдон: омоси серози 10 намуна, дермоиди 7, омоси эндометрииди 10, омосҳои сарҳади 5 намуна.

Натиҷаҳои тадқиқот ва омузиш: Дар натиҷаҳои муқоисаи таҳлилҳои иммуногистокимиёвии муайян намуд, майдони экспрессияи маркери пролиферативи (Ki-67) зиёд ($p < 0,001$) дар гуруҳи бо омосҳои серозии сарҳади, мебошад назар ба омоси оддии серози ва дермоидии тухмдон ($p < 0,05$) бо омосҳои эндометриидии тухмдон. Экспрессияи маркери таҳлили сикли ҳуҷайрави p16^{ink4a} дар ҳамаи намунаи омосҳо муайян карда шуд. Тадқиқот муайян намуд зид будони хусусияти пролиферативи дар омоси серози-сарҳадии тухмдонҳо, ки ба гуруҳи омосҳои бадсифат ба дараҷаи пасти бадсифати дохил мебошад.

Калимаҳои калиди: Омосҳои нексифати тухмдон, сину соли репродуктиви, тадқиқоти иммуногистокимиёви