

## ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕЦЕПТОРНОГО АПАРАТУ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ

*ДУ «Кримський державний медичний університет  
імені С. І. Георгієвського», Сімферополь*

Сьогодні спостерігається збільшення частоти гіперпролактинемій (ГП) різного генезу, особливо серед жінок молодого віку, що знижує якість їх життя, негативно впливає на їх репродуктивну функцію та на перебіг вагітності.

Оскільки ГП призводить до недостатньої підготовки ендометрія до вагітності та неповноцінної імплантації плідного яйця, а також може здійснювати свій патологічний вплив на продукування гонадотропних гормонів, вона є однією з провідних причин невиношування вагітності [5]. Незважаючи на цей факт, актуальним залишається морфологічне дослідження рецепторної активності естрогену (ЕС), прогестерону (ПР) та пролактину (Прл) в ендометрії у пацієнток із синдромом ГП і встановлення діагностичних критеріїв різновидів мимовільних викиднів.

### Матеріали та методи дослідження

З метою визначення морфологічних ознак перерваної вагітності у 39 жінок репродуктивного віку у період 5–7 тиж. гестації, у яких діагностована вихідна ГП проведено гістологічне й імуногістохімічне (ІГХ) дослідження рецепторів до ЕС, ПР і Прл.

Для дослідження було сформовано дві основні групи: клінічна і контрольна. До контрольної групи увійшли зскріб-

ки порожнини матки здорових жінок, яким проведено переривання вагітності (медичний аборт) у терміні 5–7 тиж. гестації (n=10).

Залежно від гістологічного діагнозу та виду перерваної вагітності всі випадки клінічної групи були розподілені на три підгрупи (n=39):

1-ша підгрупа — 14 пацієнток, у яких діагностовано мимовільний викидень («аборт у ході»);

2-га підгрупа — 21 пацієнтка з діагностованим викиднем, що не відбувся («завмерла вагітність»);

3-тя підгрупа — 4 пацієнтки з анембріонією.

Гістологічне дослідження проводили за стандартною методикою із забарвленням гематоксиліном та еозином [4].

Імуногістохімічне дослідження проводили за стандартизованою методикою [6] з використанням серійних парафінових зрізів завтовшки 5 мкм, поміщених на адгезивне скло, вкрите полізином («Menzel-Glaser», Німеччина), і реактивів компанії ДАКО на автостейнері ДАКО.

Для виявлення клітин, що мають рецептори до ЕС, ПР і Прл, ІГХ-реакції проводили з використанням відповідних первинних моноклональних антитіл до рецепторів ЕС (Clone SP1, ДАКО), ПР (Clone PgR636, ДАКО), Прл (клон SPM108 Termo REF90-83 RO LOT90-

83-R1103A) і системи візуалізації EnVision™ FLEX+. З метою контролю методу було проведено серію досліджень із використанням позитивних і негативних зразків, які були еталонами.

Кількісний аналіз результатів ІГХ-реакцій проводили під збільшенням об'єктива × 400. Перегляд і цифрові фотографії мікропрепаратів здійснювали цифровою камерою OLYMPUS C 5050Z, встановленою на мікроскопі «Olympus CX-41». Морфометричне дослідження включало підрахунок клітин за допомогою програми Software DP-SOFT і подальшу статистичну обробку.

Інтенсивність ІГХ-реакції до ЕС, ПР і Прл оцінювали в ядрах клітин, враховуючи специфічність і локалізацію рецепторів у ендометрії, за методом гістологічного рахунку H-score за формулою

$$S = 1a + 2b + 3c,$$

де a — частка слабкої експресії, %; b — частка помірної експресії, %; c — частка вираженої експресії.

Ступінь вираженості експресії ЕС, ПР і Прл розцінювали так: 0–10 балів — відсутність; 11–100 — слабка; 101–200 — помірна; 201–300 — виражена.

### Результати дослідження та їх обговорення

Гістологічне дослідження із забарвленням гематоксиліном і

еозином дозволило встановити певні морфологічні ознаки перерваної вагітності у періоді гестації 5–7 тиж., що узгоджуються з даними інших авторів [1–3].

При ІГХ-дослідженні до рецепторів ЕС, ПР і Прл відзначається позитивна реакція, локалізована переважно у великих децидуальних клітинах (ВДК). Слід зазначити, що в епітелії збережених залоз рецептори визначаються тільки до ЕС.

Експресія рецепторів до ЕС становить  $(183,8 \pm 7,8)$  бала, до ПР —  $(190,6 \pm 5,2)$  бала, до Прл —  $(187,2 \pm 7,1)$  бала. Такі показники в децидуальній тканині зскрібків здорових жінок ми розцінюємо як помірну реакцію, згідно з H-score, що є контрольним критерієм ІГХ-діагностики рівня рецепторів до досліджуваних гормонів. При цьому їх співвідношення становить 1 : 1 : 1 (рис. 1).

При дослідженні зскрібків порожнини матки у 14 пацієнок 1-ї підгрупи визначається дещо інша картина щодо контрольної групи. При цьому в децидуальній тканині ВДК мають ознаки балонної дистрофії. Крім того, у препаратах спостерігається невелика кількість вторинних безсудинних ворсин різних розмірів, розташованих по всій поверхні плідного яйця з переважанням у базальній частині децидуальної оболонки. Привертає увагу зниження інвазивних форм цитотрофобласта.

Аналіз ІГХ-реакцій до рецепторів гормонів у даній досліджуваній підгрупі зскрібків порожнини матки показує, що наявна достовірно слабка експресія до рецепторів ЕС —  $(85,4 \pm 5,8)$  бала, ПР —  $(58,8 \pm 6,0)$  бала і Прл —  $(57,6 \pm 4,9)$  бала (рис. 2, 3; див. рис. 1).

При дослідженні зскрібків порожнини матки у пацієнок 2-ї підгрупи, у яких діагностували викидень, що не відбувся («завмерла вагітність»), морфологічно визначається пригнічення інвазії цитотрофобласта

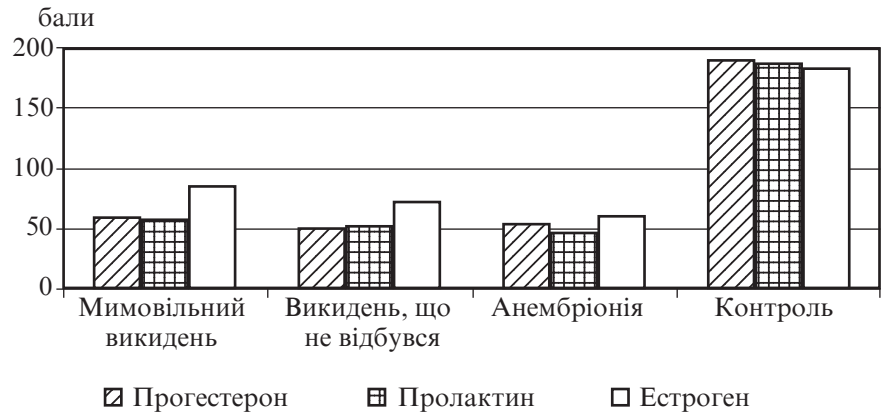


Рис. 1. Рівень рецепторів естрогену, прогестерону і пролактину в децидуальній тканині при невиношуванні вагітності

в спіральній артерії. Крім того, визначаються великі осередки фібриноїдного некрозу децидуальної тканини і міжворсинчастий фібриноїд, наявні вторинні безсудинні ворсини, у деяких третинних ворсин — редукція капілярів у стромі, їх фібриноїдний некроз. У збереженій децидуальній тканині ВДК балонізовані, але малі децидуальні клітини мають нормальну структуру.

Відсутні «світлі залози» Овербека і феномен Аріас-Стелли.

Дослідження ІГХ-реакцій до рецепторів ЕС, ПР, Прл виявило аналогічний рівень експресії в збереженій децидуальній тканині. При цьому наявні такі показники: ЕС —  $(71,5 \pm 6,2)$  бала, ПР —  $(50,7 \pm 3,3)$  бала, Прл —  $(51,2 \pm 3,1)$  бала; ці дані достовірні щодо показників контрольної групи (рис. 4, 5; див. рис. 1).

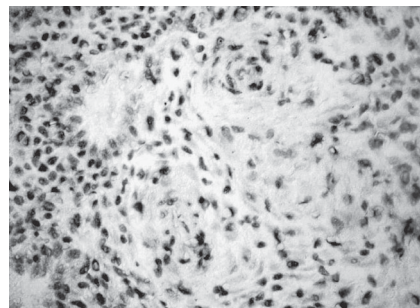


Рис. 2. Мимовільний викидень. Слабка експресія прогестерону у децидуальній тканині. Імуногістохімічне дослідження.  $36 \times 200$

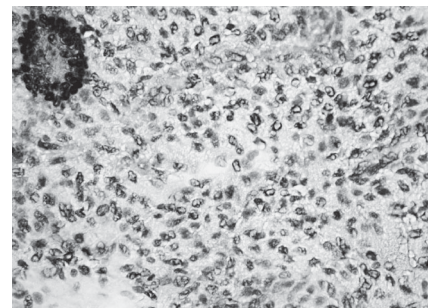


Рис. 3. Мимовільний викидень. Слабка експресія пролактину у децидуальній тканині. Імуногістохімічне дослідження.  $36 \times 400$

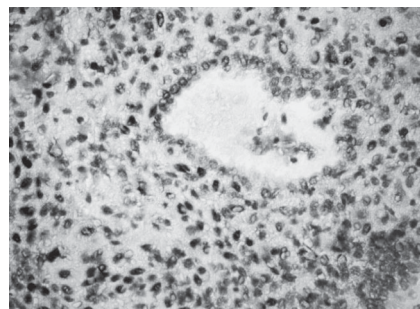


Рис. 4. Викидень, що не відбувся. Слабка експресія прогестерону у децидуальній тканині. Імуногістохімічне дослідження.  $36 \times 200$

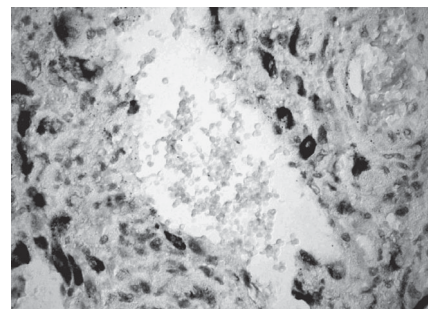


Рис. 5. Викидень, що не відбувся. Слабка експресія пролактину у децидуальній тканині переважно периваскулярно. Імуногістохімічне дослідження.  $36 \times 400$

У 4 пацієнток 3-ї підгрупи гістологічно діагностовано анембріонію, що виявляється великою кількістю середніх і великих кістозно-змінених первинних і вторинних ворсин хоріона з відсутністю судин у пухкій сполучнотканинній стромі з невеликою кількістю багатовідростчастих фібробластоподібних клітин, повною відсутністю макрофагів Кащенко — Гофбауера. У децидуальній тканині спостерігаються ВДК з вакуольною трансформацією. Звертає на себе увагу повна відсутність вільних інтерстиціальних цитотрофобластів та їх інвазія.

При ІГХ-дослідженні рівень експресії рецепторів має критично низькі показники згідно з H-score, а саме: до ЕС —  $(60,0 \pm 12,5)$  бала, ПР —  $(53,5 \pm 11,4)$  бала, Прл —  $(46,0 \pm 12,4)$  бала (див. рис. 1).

#### Висновки

1. Спільними морфологічними ознаками при мимовільному викидні є зниження рівня інвазивної активності цито-

трофобласта на тлі зменшення матково-плацентарного бар'єра і посилення гіпоксії, що призводить до дистрофічних і некротичних процесів у децидуальній тканині та ворсинах хоріона.

2. Ушкодження ВДК, що супроводжується вакуолізацією цитоплазми, сприяє зниженню рівня рецепторів до ЕС, ПГ та Прл і може бути причиною переривання вагітності.

3. Викидень, що не відбувся, морфологічно характеризується вираженою запальною реакцією та наявністю фібриноїдних некрозів.

4. Аналіз результатів ІГХ-дослідження також переконливо доводить, що у вагітних із вихідною ГП наявне закономірне зниження рецепторів гормонів. Причому рівень рецепторів до ЕС, ПР, Прл розцінюється як низький згідно з H-score.

5. Критично низька ІГХ-реакція відзначається тільки у випадках анембріонії, що є несприятливою ознакою у роз-

витку та прогресуванні подальших вагітностей.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему / В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 24–27.

2. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. — М. : Триада-Х, 2005. — 304 с.

3. Вакс В. В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение / В. В. Вакс // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 11. — С. 54–57.

4. Сапожников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника : руководство / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. — Смоленск : САУ, 2000. — 476 с.

5. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский ; Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины. — К. : Заповіт, 2003. — 300 с.

6. Dabbs D. J. Diagnostic immunohistochemistry / D. J. Dabbs. — London : Churchill Livingstone, 2006. — 828 p.

УДК 618.39-021.3:577.112.826-07

О. О. Трушкевич, Г. А. Степур, А. А. Стефанович

#### ИМУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЛИВОСТИ РЕЦЕПТОРНОГО АПАРАТА ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ

Загальними морфологічними ознаками при мимовільному викидні є зниження рівня інвазивної активності цитотрофобласта на тлі зменшення матково-плацентарного бар'єра і посилення гіпоксії, що призводить до дистрофічних і некротичних процесів у децидуальній тканині та ворсинах хоріона. Ушкодження великих децидуальних клітин, що супроводжується вакуолізацією цитоплазми, сприяє зниженню рівня рецепторів естрогену (ЕС), прогестерону (ПР) і пролактину (Прл) і може спричинювати переривання вагітності. Викидень, що не відбувся, морфологічно характеризується вираженою запальною реакцією і наявністю фібриноїдних некрозів.

Аналіз результатів імуногістохімічного (ІГХ) дослідження також переконливо доводить, що у вагітних з початковою пролікованою гіперпролактинемією наявне закономірне зниження рецепторів гормонів. Причому рівень рецепторів ЕС, ПР, Прл розцінюється як низький згідно з H-score. Критично низька ІГХ-реакція відзначається тільки у випадках анембріонії, що є несприятливою ознакою в розвитку і прогресуванні подальших вагітностей.

**Ключові слова:** пролактин, прогестерон, естроген, ендометрій, імуногістохімічне дослідження, гіперпролактинемія.

UDC 618.39-021.3:577.112.826-07

O. O. Trushkevich, G. A. Stepur, A. A. Stefanovych

#### IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF ENDOMETRIAL RECEPTOR SYSTEM FOR MISCARRIAGE PATIENTS WITH HYPERPROLACTINEMIA

Common morphological features with spontaneous abortion are reduction of the level of cytotrophoblast invasive activity against reduction of utero-placental barrier and increased hypoxia, which leads to dystrophic and necrotic processes in the decidua and chorionic villi. Damage of large decidual cells accompanied by vacuolization of the cytoplasm, reducing the level of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors and prolactin (Prl), and may be a cause of abortion. Frustrated miscarriage morphologically is characterized by a pronounced inflammatory response and the presence of fibrinoid necrosis.

Immunohistochemical (IHC) analysis of the study also proves that pregnant women treated with the original hyperprolactinemia have regular decrease in hormone receptors. And the level of ER, PR, Prl receptors is regarded as low according to H-score. Critically low IHC-reaction occurs only in anembryonia, which is an unfavorable sign in the development and progression of subsequent pregnancies.

**Key words:** prolactin, progesterone, estrogen, endometrium, immunohistochemistry, hyperprolactinemia.