

Włóknienie błony śluzowej macicy – przyczynek do patogenezy

Maria Katkiewicz

Proces włóknienia (*fibrosis*) zrębu łącznotkankowego błony śluzowej macicy jest znany od dawna i stanowi często przyczynę niepłodności samicy. Przyżyciowe rozpoznanie tego typu zmian patologicznych w macicy jest możliwe wyłącznie po wykonaniu biopsji błony śluzowej. Zmiany te są nieodwracalne, i w związku z tym uszkodzenie niesie za sobą także trwałe skutki, które klinicznie manifestują się w postaci zaburzeń czynnościowych chorego narządu.

Włóknienie tkanki łącznej obserwuje się w wielu narządach, a przyczyny tego procesu chorobowego nie zawsze są do końca wyjaśnione. W klasycznej patomorfologii jest przyjęte, że proces włóknienia stanowi efekt toczącego się w danym narządzie przewlekłego procesu zapalnego. Biorąc pod uwagę ogromną liczbę czynników, które mogą indukować wystąpienie zapalenia, włóknienie może być finalnym efektem bardzo zróżnicowanych procesów patogenetycznych.

W patologii rozrodu u kobiet (1) i zwierząt, włóknienie błony śluzowej macicy ma duże znaczenie, gdyż zwykle związane jest z pojawieniem się niepłodności. Wyniki badań własnych (2, 3) wskazują, że włóknienie błony śluzowej macicy u kłaczy i krów mlecznych jest bezpośrednio związane z równoczesną obecnością pierwotnych zaburzeń hormonalnych. W związku z tym, w niniejszej pracy podjęto się przedstawienia rozważań nad występowaniem współzależności między patologiczną stymulacją hormonalną komórek macicy a indukcją procesu włóknienia tkanki łącznej zrębu błony śluzowej tego narządu.

Zaburzenia hormonalne u krów mlecznych

Jednym z często występujących zespołów chorobowych u krów mlecznych, stanowiących wynik obecności u samicy zaburzeń hormonalnych, jest adenomioza-endometrioza macicy (4). W tym zespole chorobowym najbardziej charakterystyczną cechą chorobotwórczej stymulacji komórek macicy krowy jest zaburzenie równowagi komórkowej w narządzie. Wyrazem tych zaburzeń, widocznym w obrazie patomorfologicznym macicy, jest proliferacja komórek wrażliwych na działanie hormonu dominującego w tej endokrynopatii. Obserwacje nad dynamiką tego procesu wskazują, że zmiany chorobowe narastają

wraz z upływem czasu trwania choroby. Stąd stopień nasilenia zmian patologicznych jest bardzo zróżnicowany u poszczególnych zwierząt, lecz charakter uszkodzenia komórek macicy jest niezmienny. W rozumieniu patogenezy uszkodzenia komórek macicy należy pamiętać, że jest to narząd, który zawsze reaguje na te bodźce hormonalne, dla których komórki posiadają swoiste receptory, zarówno w warunkach fizjologicznych (cykl jajnikowy), jak i w stanach zaburzonej równowagi hormonalnej. Droga stymulacji hormonalnej komórek wiedzie przez swoiste receptory, modyfikując w nich przebieg procesów metabolicznych, a za tym także funkcje komórek macicy. Jednym z wyrazów zaburzenia w regulacji procesów czynnościowych komórek macicy jest ich niekontrolowana proliferacja. W zespole adenomiozy/endometriozy macicy krów ma miejsce niekontrolowana proliferacja gruczołów podstawowych macicy, a także komórek tkanki łącznej zrębu. Procesowi proliferacji komórek towarzyszy włóknienie zrębu błony śluzowej macicy i ścian naczyń krwionośnych (5). Komórki tych struktur macicy w taki sposób reagują na nieprawidłową stymulację hormonalną.

Szczególnie interesujące są zmiany zachodzące w tkance łącznej zrębu i ścian naczyń krwionośnych, bowiem one w stanie zaawansowanego procesu chorobowego stają się przyczyną poważnego, nieodwracalnego uszkodzenia narządu. W patogenezie włóknienia ścian naczyń krwionośnych bierze się pod uwagę działanie czynników promujących rozwój tego procesu, a wydzielanych przez komórki tuczne (6). W badaniach własnych wykazano proliferację tych komórek w przebiegu adenomiozy/endometriozy u krów mlecznych (7). W związku z tym nie można wykluczyć, że komórki tuczne ulegają aktywacji i wydzielają czynniki promujące obserwowany w macicy proces włóknienia. Uzasadnieniem dla stymulacji hormonalnej i aktywacji komórek tucznych jest fakt, że posiadają one swoiste receptory komórkowe dla hormonów jajnikowych. Może to stanowić pewien dowód na ich udział w etiopatogenezie procesu włóknienia zrębu łącznotkankowego błony śluzowej macicy.

Patologicznej proliferacji gruczołów podstawowych błony śluzowej macicy krowy towarzyszy rozrost zrębu łącznotkankowego (**ryc. 1**), co tworzy typowy obraz zmian chorobowych w przebiegu

A note to the pathogenesis of endometrial fibrosis

Katkiewicz M.

Here, some important notes to the pathogenesis of endometrial fibrosis were presented. Fibrotic changes of uterine mucosa were described in mares and milking cows with accompanying ovarian hormones levels disturbances. Identified lesions are apparently associated with proliferative events in uterine mucosa which result from the primary ovarian hormones disorder and activation of mast cells. These findings lead to the conclusion that activated mast cells secrete factors enabling accumulation and proliferation of fibroblasts. The role of these cells in the development of endometrial injury and subsequent mechanisms of endometrial fibrosis, were discussed in this article.

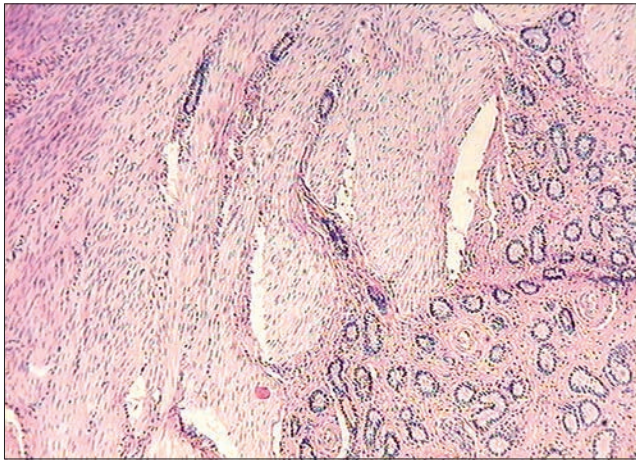
Keywords: endometrial fibrosis, mast cells, pathogenesis, milking cow, mare.

adenomiozy/endometriozy macicy. Stanowi to także dowód na to, że efektem zaburzeń hormonalnych są nie tylko zmiany patologiczne zachodzące w komórkach gruczołowych, ale także w zrębie błony śluzowej macicy.

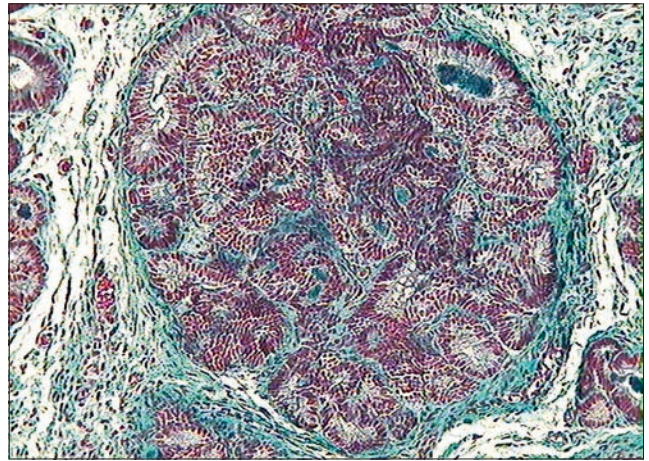
Zaburzenia hormonalne u kłaczy

Włóknienie zrębu łącznotkankowego błony śluzowej macicy ma także miejsce w endometriozy u kłaczy. Jakkolwiek struktura obrazu mikroskopowego tych zmian jest odmienna niż u krów, to można z łatwością dostrzec analogię w charakterze uszkodzenia poszczególnych typów komórek macicy do opisanych u krów. Jest to proliferacja gruczołów macicy, która u kłaczy ma charakter ogniskowy, nienaciekający ścianę macicy, jak to ma miejsce u krów, a także u suk z zespołem torbielowatości błony śluzowej macicy i ropomacicza. Proliferacji komórek gruczołowych także towarzyszy postępujący proces włóknienia zrębu łącznotkankowego błony śluzowej. U kłaczy włóknienie, tak jak rozrost gruczołów, ma szczególny charakter, bo tworzy się rodzaj torebek włóknistych wokół ognisk proliferacji gruczołowej (**ryc. 2**). Jednak oprócz charakterystycznego dla macicy kłaczy włóknienia okołogruczołowego widoczne jest także rozlane włóknienie zrębu błony śluzowej (**ryc. 3**).

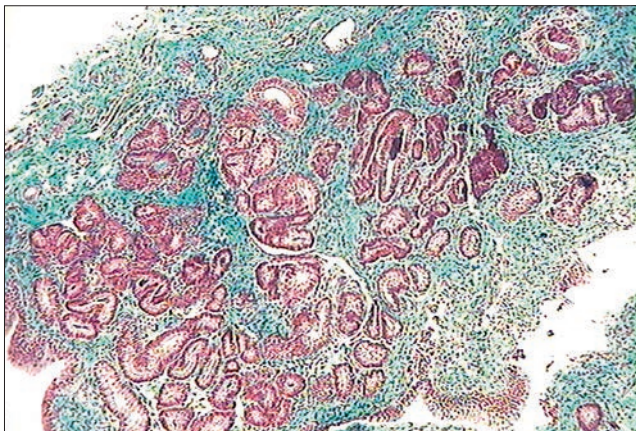
Wyniki własnych badań wykazały, że w endometriozy macicy kłaczy ma miejsce proliferacja komórek tucznych (**ryc. 4**). Jeśli przyjąć, że u obu gatunków zwierząt występują zaburzenia hormonalne o podobnym charakterze, to aktywacja komórek tucznych może stanowić argument przemawiający za tym przypuszczeniem.



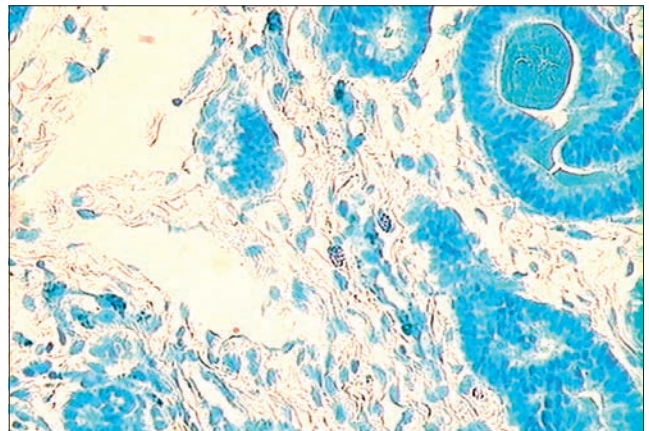
Ryc. 1. Macica krowy mlecznej z *adenomyosis*. Charakterystyczna proliferacja gruczołów podstawowych wraz ze zębem, przebiegająca wzdłuż naczyń krwionośnych ściany macicy. Barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 10×



Ryc. 2. Macica klawcy z *endometriosis*. Gniazda proliferacji gruczołów macicy otoczone torebką włóknistą. Barwienie metodą Massona, pow. 20×



Ryc. 3. Macica klawcy z *endometriosis*. Widoczne rozlane włóknienie zrębu błony śluzowej. Barwienie metodą Massona, pow. 10×



Ryc. 4. Macica klawcy z *endometriosis*. Ogniska proliferacji komórek tłuszczowych wokół naczyń krwionośnych błony śluzowej. Barwienie błękitem toluidyny, pow. 40×

Podsumowanie

Przedstawione rozważania, prowadzone w oparciu o wyniki badań mikroskopowych macicy klawcy i krów, w których występowały pierwotne zaburzenia w równowadze hormonów płciowych, mogą wskazywać na udział tych hormonów w indukcji włóknienia błony śluzowej i ścian naczyń krwionośnych macicy. Sugerowany związek między występowaniem procesu włóknienia zrębu łącznotkankowego i ścian naczyń krwionośnych błony śluzowej macicy krów i klawcy a aktywacją komórek tłuszczowych mającą miejsce w przebiegu pierwotnej endokrynopatii dotyczącej równowagi w wydzielaniu hormonów jajnikowych wskazuje na kluczową rolę hormonów w etiopatogenezie powstawania tych zmian patologicznych. Komórka tłuszczowa, zaliczana do komórek o charakterze paraneuronalnym, wydziela różne czynniki, które biorą udział w regulacji procesów zapalnych (8). Powszechnie znany jest udział komórek tłuszczowych w alergii oraz w anafilaksji. Natomiast mało znany jest udział komórek tłuszczowych w rozwoju zmian chorobowych

w narządach rozrodczych. W diagnostyce klinicznej samicy wykazującej objawy zaburzeń w rozrodczie wydaje się bardzo celowe wykonanie badania mikroskopowego wycinka błony śluzowej macicy, i to zarówno u krowy, jak i u klawcy. W przypadku stwierdzenia występowania włóknienia zrębu u takiej samicy rokowanie odnośnie do zdolności do rozrodu jest niekorzystne. U klawcy biopsje macicy są wykonywane od 1976 r., przy czym Kenney dokonał klasyfikacji stopnia nasilenia endometriosis, włączając w to także prognozowanie o zdolności do rozrodu klawcy. Próby wprowadzenia do praktyki lekarsko-weterynaryjnej biopsji macicy krowy (9) nie znalazły szerszego zainteresowania, a przeciż eliminacja potencjalnie niezdolnych do rozrodu krów mogłaby przynieść wymierne korzyści ekonomiczne w hodowli bydła. Ponadto, jak już sygnalizowano w uprzednio opublikowanych pracach (10, 11), ten sam typ endokrynopatii jest przyczyną występowania zmian chorobowych w gruczole mlekowym krów. Pomijanie tych informacji w profilaktyce *mastitis* krów mlecznych jest co najmniej niezrozumiałe.

Piśmiennictwo

1. Kumar V, Abbas A.K., Aster J.C.: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases*. Elsevier & Saunders, Philadelphia 2015.
2. Katkiewicz M., Boryczko Z., Witkowski M., Zajęc S.: Endometriosis macicy klawcy – przyczynek do poznania patogenety. *Med. Weter.* 2010, **66**, 200–205.
3. Katkiewicz M., Wierzchoń M., Boryczko Z.: Adenomyosis macicy krów – ukryta przyczyna niepłodności. *Med. Weter.* 2005, **61**, 1378–1381.
4. Wierzchoń M.: *Adenomyosis macicy krów a struktura jajników oraz stężenie estradiolu, progesteronu i inhibiny w surowicy krwi obwodowej*. Rozprawa doktorska, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, Warszawa 2013.
5. Katkiewicz M.: Włóknienie ścian naczyń krwionośnych błony śluzowej macicy krów mlecznych z adenomiozą/endometriozą. *Życie Weter.* 2015, **90**, 239–242.
6. Theoharides T.C., Cochrane C.D.: Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J. Neuroimmunol.* 2004, **146**, 1–12.
7. Katkiewicz M.: Proliferacja komórek tłuszczowych w chorobach macicy krowy. *Życie Wet.* 2012, **86**, 510–513.
8. Witkowski M., Katkiewicz M., Zajęc S., Kochan J.: Effect of long-term Hyperimmunisation on the Presence of Mast Cells in the Endometrium of the Mare. *J. Equine Vet. Sci.* 2015, **35**, 569–572.
9. Katkiewicz M.: Choroby macicy krów rozpoznawane w badaniach patomorfologicznych. *Życie Wet.* 2010, **85**, 925–928.
10. Katkiewicz M.: Korelacja występowania zmian patologicznych w jajnikach, macicy i gruczole mlekowym krów mlecznych. *Lecznica Dużych Zwierząt* 2015, 2, monografia 98–103.
11. Katkiewicz M.: Nowe poglądy na etiopatogenezę mastitis krów mlecznych chorych na endometriozę. *Weterynaria w Terenie* 2016, **2**, 60–65.

Prof. dr hab. Maria Katkiewicz, e-mail: m.katkiewicz@gmail.com