

На правах рукописи

ДЖАМАЛУТДИНОВА

Кистаман Магомедзапировна

**АДЕНОМИОЗ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ И
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

кандидат медицинских наук Козаченко Ирена Феликсовна
доктор медицинских наук, профессор Щеголев Александр Иванович

Официальные оппоненты:

Ярмолинская Мария Игоревна - доктор медицинских наук, профессор РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», отдел эндокринологии репродукции, руководитель

Давыдов Александр Ильгизирович – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета, профессор

Ведущая организация:

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» по адресу: 117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/DzhamalutdinovaKM_diss.pdf

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Эндометриоз относят к «упущенным» заболеваниям, поскольку в среднем проходит 7–8 лет от момента появления первых симптомов заболевания до постановки правильного диагноза и назначения адекватного лечения [Л.В.Адамян, 2013]. Удельная частота внутреннего эндометриоза тела матки (аденомиоза) в структуре генитального эндометриоза достигает 70-90% [В.А.Бурлев, 2012].

Аденомиоз характеризуется тяжелыми менструальными кровотечениями и болезненными менструациями, что нередко является показанием к гистерэктомии у женщин позднего репродуктивного возраста [И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, 2011].

При обследовании пациенток с подозрением на аденомиоз чаще всего встречается его диффузная форма (80%) и гораздо реже — диффузно-узловая (10%). Использование эхографии позволяет установить аденомиоз I степени распространенности в 88,5%, II степени — в 90%, III степени — в 96,2%, а очаговую и узловую формы — в 89,5 и 93,3% случаев соответственно [J. Struble, 2016].

В последние годы все больший интерес вызывает изучение эндометриальных стволовых клеток и их патогенетической роли [Е.А. Коган, А.А. Шкляр, Л.В. Адамян, 2016]. Однако механизмы инвазивного роста элементов базального слоя эндометрия с формированием очагов аденомиоза в толще миометрия недостаточно изучены [Е. Caroline, 2016].

Таким образом, при рассмотрении различных аспектов ведения пациенток с аденомиозом должно быть уделено внимание наружному генитальному эндометриозу, и поскольку сочетанная патология встречается довольно часто, это требует целостного подхода к ведению пациенток и комплексного решения проблемы.

Степень разработанности темы исследования

В процессе поиска вероятных факторов, инициирующих развитие аденомиоза, большое внимание стало уделяться повреждению подэндометриальной базальной мембраны или, так называемой «соединительной зоны» (СЗ). С появлением новых методов визуализации, появилась возможность дифференциации миометрия на внутренний и наружный и соответственно диагностировать ранние этапы развития аденомиоза [С. Ехacoustos, 2016]. Основное перспективное направление, признанное многими авторами, основывается на данных, подтверждающих существование предполагаемых эндометриальных эпителиальных и мезенхимальных стволовых прогениторных клеток [Е. Gargett, 2016]. Выявление маркеров эндометриальных стволовых мезенхимальных клеток должно способствовать изучению их роли в развитии эндометриоидных очагов.

Цель исследования: изучение морфологических особенностей и молекулярных механизмов развития аденомиоза и повышение эффективности диагностики, комплексного лечения больных диффузной и узловой формами аденомиоза.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинических проявлений диффузной и узловой форм аденомиоза и частоту его сочетания с различными видами наружного генитального эндометриоза.
2. Сравнить информативность 2D и 3D ультразвукового сканирования органов малого таза и эндоскопических методов в определении размеров, границ и распространенности различных форм аденомиоза.
3. Исследовать иммуногистохимические особенности эндометриоидной ткани в очагах аденомиоза у больных диффузной и узловой формой аденомиоза и связи их с клеточными предшественниками и стволовыми клетками путем исследования маркеров (COX-2, Oct-4, CD34, Musashi-1), находящихся в очагах аденомиоза.

4. Сравнить молекулярно-биологические особенности эутопического эндометрия и эндометриоидных гетеротопий у больных диффузной и узловой формой путем изучения экспрессии маркеров стволовых клеток и клеток предшественников (COX-2, Oct-4, CD34, Musashi-1).

5. Оценить результаты органосохраняющего лечения больных аденомиозом с позиций купирования симптомов и анализа репродуктивных исходов и оптимизировать тактику их ведения.

Научная новизна

Изучены клинические особенности и репродуктивная функция у пациенток с различными формами аденомиоза – диффузной и узловой. Представлена характеристика различных форм аденомиоза в зависимости от их клинических проявлений и морфологических особенностей.

Изучены возможности трехмерного ультразвукового исследования в диагностике различных форм и степеней распространенности аденомиоза и на основании сравнительного анализа результатов 2D и 3D ТВЭ подтверждена её высокая информативность в ранней диагностике начальных стадий аденомиоза.

Выявлена связь клеток очагов аденомиоза со стволовой эндометриальной клеткой и клетками предшественниками путем исследования экспрессии различных маркеров стволовых клеток. Подтверждена теория происхождения аденомиоза, связанная с пенетрацией стволовых клеток базального эндометрия через поврежденную соединительную зону. Проведено сравнение иммуногистохимических особенностей эутопического эндометрия и эндометриоидных гетеротопий при аденомиозе путем исследования маркеров стволовых клеток и клеток предшественников.

Практическая значимость

Подтверждена эффективность трехмерной трансвагинальной эхографии (3D ТВЭ) в выявлении начальных стадий аденомиоза на основании измерения соединительной зоны (СЗ). Оптимизирован алгоритм ранней диагностики различных форм аденомиоза.

Выявлена частота сочетаемости различных форм наружного генитального эндометриоза у пациенток с аденомиозом, что доказывает необходимость комплексного подхода в диагностике и лечении данных пациентов.

Доказана эффективность хирургического и комбинированного лечения с использованием гормональных препаратов и представлена их эффективность в купировании клинических проявлений заболевания и восстановлении репродуктивной функции.

Разработана современная дифференцированная тактика комплексного (хирургического, гормонального) лечения аденомиоза с использованием минимально инвазивных технологий в зависимости от клинической симптоматики и морфологических особенностей заболевания и реализации репродуктивной функции.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективно-проспективное обследование и лечение пациенток с аденомиозом (диффузная и узловая форма) с использованием общих и специальных методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. При диффузной форме аденомиоза по сравнению с узловой формой достоверно чаще наблюдаются обильные менструации, приводящие к анемизации, длительные менструации и более длительный менструальный цикл. При узловой форме по сравнению с диффузной формой достоверно чаще отмечено наличие болевого синдрома, преобладание случаев первичного и вторичного бесплодия. Аденомиоз в 80% случаев сочетается с наружным генитальным эндометриозом. Узловая форма аденомиоза достоверно чаще, чем диффузная форма, сочетается с НГЭ. Органосохраняющее хирургическое лечение аденомиоза лапароскопическим доступом с последующей гормональной терапией способствует уменьшению клинических проявлений заболевания и реализации репродуктивной функции.

2. Трехмерное ультразвуковое сканирование является достоверным методом диагностики аденомиоза, позволяющим с высокой точностью (89%) и

чувствительностью (95%) выявлять изменения соединительной зоны, в том числе на ранних стадиях заболевания, определять форму аденомиоза и проводить дифференциальный диагноз с миомой матки и пороками развития. Выявленные эхографические диагностически значимые критерии аденомиоза и возможность их количественной оценки дают возможность считать 3D ТВЭ более достоверным по сравнению с 2D методом ранней диагностики аденомиоза.

3. Диффузная форма аденомиоза характеризуется более высокой экспрессией OCT4 и CD34, что лежит в основе повышения миграционной активности клеток эндометрия и активации эпителиально-мезенхимального перехода. Узловая форма аденомиоза характеризуется повышенной экспрессией Musashi-1 и COX-2, что связано с активацией пролиферации и ингибированием апоптоза клеток эндометрия, усилением способности эндометрия к внедрению в миометрий, а также миграции и инвазии стромальных клеток эндометриоидных гетеротопий. Повышение уровней экспрессии маркеров стволовых клеток в тканях, пораженных аденомиозом, свидетельствует в пользу теории их участия в развитии заболевания.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в определении тематики научной работы и формировании ее методологической структуры. Автором была осуществлена разработка целей и задач, обобщение, анализ и статистическая обработка всех полученных данных, публикация основных результатов исследования. Принимала личное участие в обследовании, оперативном лечении больных, в их послеоперационном ведении и реабилитации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация работы

Апробация диссертации была проведена на межклинической конференции (12 сентября 2017 г.) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (25 сентября 2017 г., протокол № 11).

Основные положения работы доложены и обсуждены на международных и российских конференциях: XXX Международных конгрессах с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2017); XI-XII Международных конгрессах по репродуктивной медицине (Москва, 2017, 2018); XXIII и XXIV Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2017 и 2018гг). 46, 47 AAGL Global Congress on minimally invasive gynecology. (USA, Washington, 2017). 18th World Congress of the International Society of Gynecological Endocrinology, Italy, Firenze 2018. XIX Всероссийском научно-образовательном форуме "Мать и Дитя "(Москва 2018).

Внедрение в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 – в рецензируемых научных изданиях.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах и состоит из введения, 4 глав, посвященных обзору литературы, описанию материалов и методов исследования, результатам собственных наблюдений, обсуждению полученных результатов, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 6 таблицами, 17 рисунками и 3 приложениями. Библиографический указатель содержит 152 источника, из них 38 отечественных и 114 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В данное исследование было включено 150 женщин, оперированных в гинекологическом отделении (заведующий – академик РАН Адамян Л.В.) ФГБУ «НМИЦАГиП им В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Сухих Г.Т.). Для сравнительного анализа различных форм заболевания пациентки были разделены на две группы: 1 группа - 60 пациенток с диффузной формой аденомиоза (ДАМ), 2 группа - 90 больных с узловой формой аденомиоза (УАМ).

Критериями включения в данное исследование служили: наличие клинических проявлений аденомиоза и установленный диагноз аденомиоз, возраст пациенток от 18 до 55 лет, отсутствие миомы матки и злокачественных новообразований и подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе проводилась оценка клиничко-анамнестические и лабораторных данных. Сравнивали показатели 2D и 3D ТВЭ и их чувствительность и специфичность в установлении диагноза. Проводилась пайпель–биопсия эндометрия в секреторную и пролиферативную фазу менструального цикла, предшествующего дате оперативного лечения.

На втором этапе определялся объем предстоящего оперативного лечения в зависимости от формы аденомиоза, клинических проявлений заболевания, наличия сопутствующего наружного генитального эндометриоза, необходимости реализации репродуктивной функции. Во время оперативного лечения были получены фрагменты миометрия, пораженного аденомиозом, образцы эутопического и эктопического эндометрия для проведения анализа экспрессии маркеров стволовых клеток.

На третьем этапе проводили гистологическое исследование и анализ экспрессии маркеров стволовых клеток Musashi-1, COX-2, Oct-4, CD34 иммуногистохимическим методом, которое выполняли в 1-ом

патологоанатомическом отделении (руководитель - профессор, д.м.н. Щеголев А.И.) на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

На заключительном, пятом, этапе оценивали динамику жалоб, восстановление репродуктивной функции и влияние аденомиоза на фертильность.

Результаты исследований и их обсуждение

Данное исследование было проведено на основании анализа результатов клинического, инструментального обследования и хирургического лечения 150 пациенток с ДАМ и УАМ.

Пациентки с ДАМ и УАМ предъявляли жалобы на обильные менструации, в том числе сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина, скудные кровянистые выделения до и после менструации, боли внизу живота и диспареунию: жалобы на обильные менструации предъявляли 43 (72,9%) пациентки 1 группы и 63 (70,8%) пациентки 2 группы. Обильные менструации, приводящие к анемии, достоверно чаще ($p<0,001$) отмечены у пациенток с ДАМ (29 женщин, что составило 48,3 %), чем у пациенток с УАМ.

Количество больных как с предменструальными ($p<0,001$), так и с постменструальными скудными кровянистыми выделениями ($p<0,001$) достоверно преобладало при ДАМ: **41 и 47 больных** по сравнению с 11 и 12 больными с УАМ, соответственно.

Достоверно более длительные боли внизу живота до менструации ($p<0,001$) были у больных с УАМ (**$3,1\pm 0,04$ дня**) по сравнению с таким же показателем у больных с ДАМ ($1,6\pm 0,05$ дня). Также больных, которые предъявляли жалобы на боли перед менструацией, было достоверно больше ($p<0,001$) среди таковых с УАМ (83 пациентки, что составило 92,2%) по сравнению с ДАМ (22 пациентки, что составило 36,7%).

Боли во время менструации были достоверно более длительными ($p<0,001$) у пациенток ДАМ (**$3,1\pm 0,1$ дня**) по сравнению с таким же показателем у больных с УАМ ($1,4\pm 0,05$). Число пациенток с болями во время менструации не отличалось достоверно ($p>0,05$) между пациентками первой и второй групп: 27

женщин (45%) и 35 (38,9%), соответственно. Общее число женщин с болями внизу живота у пациенток с ДАМ было 49 (48,3 %). Этот же показатель у больных с УАМ был достоверно выше ($p<0,001$) и составил 90 (100 %) пациенток. У 17 (18,9%) больных УАМ боли беспокоили до и во время менструации. Данные результаты согласуются с данными, представленными рядом авторов [Shrestha, A, 2012]

При анализе данных по менструальной, репродуктивной функции, методах контрацепция у обследованных больных нами была отмечена достоверно большая ($p<0,001$) продолжительность дней менструации у больных ДАМ ($6,1\pm 0,1$) по сравнению с таковой у больных УАМ ($5,6\pm 0,08$). Достоверно более длительный цикл ($p<0,01$) был у пациенток ДАМ ($29,9\pm 0,57$ дней) по сравнению с УАМ ($28,2\pm 0,2$ дней).

Паритет является фактором риска развития аденомиоза, что может быть связано с повышенными уровнями эстрогена или влиянием вторжения трофобласта в миометрий при имплантации. Подобным образом аденомиоз также может возникать после проведенных операций на матке и, следовательно, объясняют более высокую распространенность аденомиоза у пациентов, перенесших операции на матке [Giuseppe, B. 2009, Levgur, M.2007]

У больных ДАМ отмечено достоверно большее ($p<0,001$) общее число беременностей ($3,3\pm 0,15$) по сравнению с таковым у больных УАМ ($1,7\pm 0,14$). Из общего числа беременностей у пациенток с ДАМ было достоверное большее ($p<0,001$) число родов ($1,4\pm 0,06$), аборт ($1,7\pm 0,1$) и число выкидышей ($0,3\pm 0,08$, $p<0,02$). Эти показатели у пациенток с УАМ были нижеследующие: родов $0,5\pm 0,03$, абортов $1,0\pm 0,003$, выкидышей $0,1\pm 0,02$.

С большой степенью достоверности в анамнезе у пациенток с ДАМ преобладали РДВ ($p<0,001$) и гистероскопия ($p<0,01$), чем у пациенток с УАМ.

Среди всех причин женского бесплодия на долю аденомиоза приходится около 20-48% [Стрижаков, А.Н. 2002]. По данным проведенного нами исследования с большой достоверностью ($p<0,001$) у больных УАМ было выявлено бесплодие в анамнезе (первичное – у 30, что составило 33,3%, и

вторичное – у 41, что составило 45,6%) по сравнению с пациентками ДАМ (первичное – у четырех, что составило 6,7%, и вторичное – у 6, что составило 10%).

3D ТВЭ произведена из общего количества 40 пациенткам для уточнения формы АМ, степени распространенности, проведения дифференциальной диагностики и разработки эхографических критериев ранних проявлений патологического процесса. Информативность различных режимов визуализации при ТВЭ оценивалась с учетом чувствительности и специфичности качественных ультразвуковых признаков. Результаты последних представлены в таблице 1. Показатель чувствительности, составляющий 100% имел лишь один эхографический признак - “полосы перпендикулярные плоскости сканирования”. В режиме 2D эхографии этот же показатель составил лишь 50%. Показатель чувствительности равный 85% “неоднородной структуры миометрия” при 3D сканировании отмечен в 95% случаев, а при 2D эхографии - 85%. Нечеткость контуров М-эхо или неровность контура на границе с базальным слоем эндометрия выявлена в 92,5% и в 32,5% случаев соответственно. Специфичность, превышающая 85% для диагностики аденомиоза, была рассчитана для “кистозных структур в миометрии” и составила для 3D ТВЭ - 52,5%, а для 2D ТВЭ - 27,5%. Четкая визуализация изменений структуры СЗ была возможна лишь на трехмерных эхографических изображениях и составила 87,5%. Такие ультразвуковые признаки как “перпендикулярные плоскости сканирования полосы” и “кисты в субэндометрии” имели более высокие показатели специфичности – 91,1% и 88%, соответственно. Сочетание высокой чувствительности и специфичности обнаружено лишь для одного признака – “перпендикулярные плоскости сканирования полосы”.

Таблица 1.

Частота выявления качественных эхографических признаков аденомиоза у пациентов при 2D и 3D трансвагинальной эхографии.

Эхографические параметры аденомиоза	3D %(n)	2D %(n)
Наличие изменений СЗ (слабая визуализация)	87,5 (36)	30 (12)
Неравномерный контур миометрия на границе с эндометрием	92,5 (37)	32,5 (13)
Кисты миометрия	52,5 (21)	27,5 (11)
Асимметрия миометрия стенок матки	42,5 (17)	37,5 (15)
Полосы перпендикулярные плоскости сканирования (“линейные страты”)	100 (40)	50,0 (20)
Неоднородность миометрия	95 (38)	85(34)
Узлы аденомиоза	20 (8)	17,5 (7)
Шаровидная форма матки	75 (30)	67,5(27)

При 2D трансвагинальном сканировании оценены параметры, представленные в таблицах 1 и 2. Оценить СЗ с помощью измерений ее характеристик не предоставлялось возможным. В связи с этим было важно отметить лишь частоту выявления изменений самой структуры СЗ: её слабую визуализацию и неравномерный её контур на границе с эндометрием. Как видно из таблицы 2, лишь в 50% случаев при 2D эхографии оказалось возможным визуализировать качественные признаки характерные для изменений СЗ. Мы сочли, что выявление инфильтрации и дезорганизации ткани эндометрия в зоне соприкосновения с СЗ несмотря на субъективный характер может также служить важным критерием в диагностике аденомиоза. У всех 40 (100%) пациенток при 2D ТВЭ было выявлено увеличение объема тела матки, средняя величина составила $241,3 \pm 161,3$ см³, превышая норму (128 см³).

2D и 3D ТВЭ диагностика при наличии любых двух или более отдельных ультразвуковых признаков, имели точность 83% и 89%, соответственно. По сравнению с 2D параметрами, 3D критерии статистически значимо имели более высокую чувствительность в диагностике аденомиоза.

Таблица 2.

Количественные и качественные характеристики СЗ определяемые при 2D и 3D ТВЭ.

Эхографические параметры аденомиоза	3D	2D
Объем матки (см ³)	260±88 (230±410)	241 ± 161 (185–396)
Толщина эндометрия (mm)	10,5 ±1,1	9.7 ± 2.2 (8.9–10.4)
СЗmax (mm)	15.4 ± 8.6 (12.4–18.4)	–
СЗmin (mm)	6.0 ± 4.5 (4.4–7.5)	–
СЗdif (mm)	9.4 ± 5.2 (7.7–11.2)	–
СЗmax/толщина миометрия (%)	59.3 ± 17.6 (53.2–65.4)	–

Для устранения субъективности в оценке "неоднородной СЗ", при трансвагинальном 3D сканировании нами использовались объективные параметры, аналогичные МРТ. Преимущество измерения толщины СЗ состоит в том, что это является объективным критерием для проведения сравнения. Сравнивая 3D ТВЭ показатели и гистологическое исследование матки после гистерэктомии, мы определили, что СЗmax ≥ 8 мм и СЗdif ≥ 4 мм были значительно более точными параметрами в диагностике аденомиоза, чем изменения на 2D эхограммах. Можно полагать, что изменение толщины СЗ и протрузия эндометрия во внутренний миометрий представляют собой раннюю стадию развития аденомиоза. Выявляемые при стандартной 2D ТВЭ такие показатели как кисты миометрия и асимметричный миометрий более вероятно, представляют признаки поздней стадии заболевания. Учитывая гипотезу, что аденомиоз является последствием «вторжения» ткани эндометрия через СЗ в миометрий, предоставленная трехмерной эхографией возможность оценки не только качественных изменений, но и количественные параметры СЗ, приближающиеся к гистологическим, отражают начальную стадию развития АМ.

Тактика лечения зависит от морфологической формы аденомиоза, жалоб и сопутствующих патологических симптомов, а также нарушений

репродуктивной функции. Данные о возможном наличии сопутствующей патологии важны в клинической практике для определения необходимости оперативного лечения и разработки дальнейшей тактики ведения таких пациентов. Самым частым сочетанным заболеванием при аденомиозе является миома матки от 15% до 85% случаев, гиперплазия эндометрия от 30 до 76,8% случаев [Давыдов, Д.А. 2013, Асiен, М. 2015, Bergeron, С.2006].

У больных ДАМ достоверно чаще ($p<0,001$) были хронические воспалительные заболевания матки и придатков (у 47, что составило 78,3%), у больных УАМ достоверно чаще ($p<0,001$) отмечены миома матки (у 24, что составило 26,7 %) и кисты яичников (у 29, что составило 32,2 %). При изучении гистологического строения эндометрия у больных аденомиозом было отмечено, что ДАМ достоверно чаще сочеталась с гиперплазией эндометрия (у 14(23,7%) и 6(6,7%) больных, соответственно, $p=0,0030$), а узловая форма – с полипами эндометрия (8(13,6) и 36(40,5%), $p=0,0004$)

По данным Л.В. Адамян, В.И. Кулакова (1998), Donato N. (2014), изолированный аденомиоз наблюдался лишь у 24% обследованных, сочетание с овариальными формами у 33,6%, с глубоким инфильтративным эндометриозом – у 42,4% обследованных.

В нашем исследовании изолированный аденомиоз встречался лишь в 20,9% всех случаев. Статистически чаще НГЭ наблюдался в группе с узловой формой аденомиоза, чем с диффузной, $p=0,0003$ (54 (60,7%) и 18 (30,5%) больных, соответственно). Инфильтративная форма наружного генитального эндометриоза была выявлена у 8 (13,6%) больных 1 группы и 25 (28,1%) 2 группы, что также было статистически значимым различием между группами ($p=0,0375$).

Основной задачей при лечении больных с симптоматическим аденомиозом является купирование характерных симптомов заболевания (боль, обильные менструации, анемия)[К. Nagandla, 2014]. Выбор тактики оперативного лечения представляет значительные сложности, поскольку частота рецидивов

составляет около 15-50% в зависимости от длительности наблюдения [Цхай, В.Б. 2016].

Гистерэктомия произведена у 58 пациенток из 150 пациенток (38,7%): в 1 группе у 46 пациенток (76,7%), во 2 группе у 12 (13,3%) пациенток. Органосохраняющее лечение проведено у 92 (61,3%) женщин репродуктивного возраста (средний возраст $35,4 \pm 7,2$ лет) с нереализованной генеративной функцией, настаивающих на сохранении матки: в 1 группе – 14 пациенток (23,3%), во 2 группе – 78 пациенток (86,6%).

В 13,6% случаев в 1 группе и 28,1% во 2 группе производилось иссечение инфильтративных очагов наружного генитального эндометриоза, коагуляция очагов НГЭ в 8,5% и 59,6% случаев, резекция яичников по поводу эндометриоидных кист яичников – 18,6% и 27% случаев, соответственно. Двухсторонняя резекция яичников по поводу эндометриоидных кист яичников была поведена в 5% случаев 1 группы и 6,5% случаев 2 группы. Иссечение ретроцервикального эндометриоза было проведено в 11,9% в группе с ДАМ и 15,7% в группе с УАМ. Разделение спаек было необходимо в 25,4% и 56,2% случаев всех оперативных вмешательств, соответственно.

После оперативного органосохраняющего лечения проводилась гормональная терапия, выбор которой определялся объемом операции, возрастом и репродуктивными планами пациентов. При нереализованной репродуктивной функции назначались аГнРГ (Гозерелин 3,6 мг): длительность терапии определялась наличием и степенью распространенности НГЭ (3-4-6 мес.); наличием сочетанных факторов бесплодия и показания к проведению ВРТ (3-4 мес.); вскрытием полости матки во время операции (6 мес.). При незаинтересованности пациенток в реализации репродуктивной функции, но заинтересованных в ее сохранении, назначалась установка ЛНГ-ВМС – внутриматочной терапевтической системы с левоноргестрелом (52 мг) от 6 месяцев и более.

Результаты (возобновление симптомов заболевания и/или восстановление репродуктивной функции) проведенного органосохраняющего хирургического

лечения были оценены нами через 3-6 месяцев после операции у 76 из 92 пациенток. Возобновление симптомов заболевания было отмечено у 12 (15,7%) из 76 пациенток в течение 1-1,5 лет после операции. Наибольший положительный эффект в послеоперационном периоде в отношении купирования симптомов (обильные и болезненные менструации) отмечены при назначении ЛНГ-ВМС в послеоперационном периоде по сравнению только с хирургическим лечением ($p < 0,01$, 1 и 8 пациенток, соответственно). Полученные нами данные согласуются с данными представленными другими авторами [Cheng Horng 2014].

Показатели восстановления репродуктивной функции неутешительны – менее 20%, в том числе при использовании вспомогательных технологий [Е.А. Михнина 2006]. По нашим данным достоверно большее число попыток ЭКО в анамнезе ($p < 0,001$) отмечено у больных ДАМ и составило $4,7 \pm 0,4$ по сравнению с $1,9 \pm 0,2$ у больных УАМ. Эффективность ЭКО оказалась достоверно выше ($p < 0,02$) у больных УАМ (у 10 из 12 пациенток, что составило **83,3 %** по сравнению с таковой у больных ДАМ (у двух из трёх пациенток, что составило 66,7 %).

В течение 12-15 месяцев после проведенного органосохраняющего лечения беременность наступила у 34 (44,7%) пациенток из 76: у 20 (58,8%) наступила самостоятельно и у 14 (41,2%) в результате программ ЭКО и ПЭ. У 5 пациенток произошли самопроизвольные выкидыши на сроке 10-16 недель беременности, у 1 – неразвивающаяся беременность в сроке 5-6 недель. Беременность завершилась родами у 28 (36,8%) из 76 пациенток. Отмечена статистически значимая разница ($p < 0,01$) в меньшей частоте наступления беременности, завершившейся родами, в группе больных только с хирургическим лечением по сравнению с группой больных, получавших аГнРГ в послеоперационном периоде (9 и 15 пациенток, соответственно). Результаты лечения больных аденомиозом в аспектах уменьшения симптомов заболевания и восстановления репродуктивной функции согласуются с результатами, полученными в других исследованиях [Grimbizis G.F. 2014].

Таблица 3.

Отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения.

		Хир. Лечение n=26	Хир. Лечение +ЛНГ- ВМС (6 мес. и более) n=25	Хир. Лечение +аГнРГ (3-6 мес.) n=25	p
Возобновление симптомов*	Общее число (n=12)	8 (30,8%)*	1 (4%)*	3 (12%)	<0,01
	ДАМ (n=5)	4 (15,4%)	1 (4%)	-	>0,05
	УАМ (n=7)	4 (15,4%)	-	3 (12%)	>0,05
Беременность, завершившаяся родами*	Общее число (n=28)	9 (34,6%)*	4(16%)**	15 (60%)*	<0,01
	ДАМ (n=6)***	2 (7,7%)	1(4%)	3(12%)	>0,05
	УАМ (n=22)***	7 (26,9%)	3(12%)*	12(48%)*	<0,01
Улучшение клинической симптоматики	Общее число (n=62)	16 (61,5%)	24(96%)	22(88%)	>0,05
	ДАМ (n=8)***	3(11,5%)	4(16%)	1(4%)	>0,05
	УАМ (n=54)***	13(50,0%)*	20(80%)*	21(84%)	<0,05
Нормализация уровня Нб	Общее число (n=68)	22(84,6%)	25(100%)	21(84%)	>0,05
	ДАМ (n=8)***	3(11,5%)	4(16%)	1(4%)	>0,05
	УАМ (n=60)***	19(73,1%)	21(84%)	20(80%)	>0,05
*** p<0,01					

При морфологическом исследовании операционного материала (n=40) среди пучков мышечной ткани нами выявлено наличие очагов аденомиоза в виде железистых включений, выстланных кубическим или цилиндрическим эпителием и окруженных эндометриальной стромой.

При иммуногистохимическом анализе ткани эндометрия и аденомиоза установлено, что выраженность экспрессии изученных маркеров зависела от фазы менструального цикла и формы аденомиоза. В участках аденомиоза нами установлены более высокие уровни экспрессии Musashi-1 по сравнению с эутопическим эндометрием. Действительно, при УАМ значения ядерной и цитоплазматической экспрессии в фазу пролиферации превышали соответствующие показатели эндометрия на 45,1% и 38,1% (p<0,05), а при ДАМ – на 25,9% и 25,4% (p<0,05 (Рис.1).

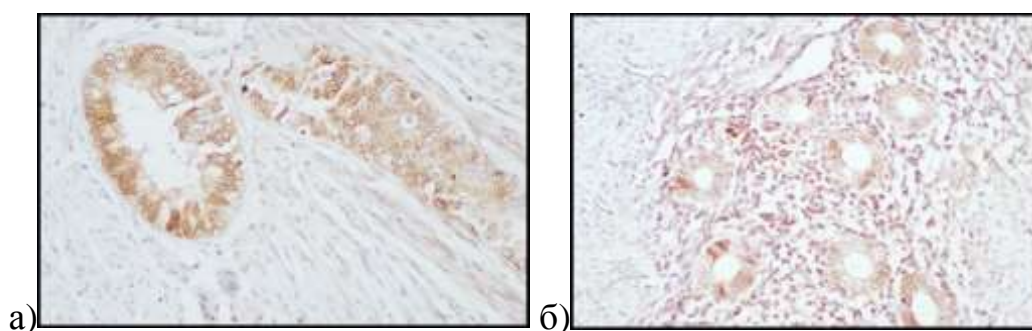
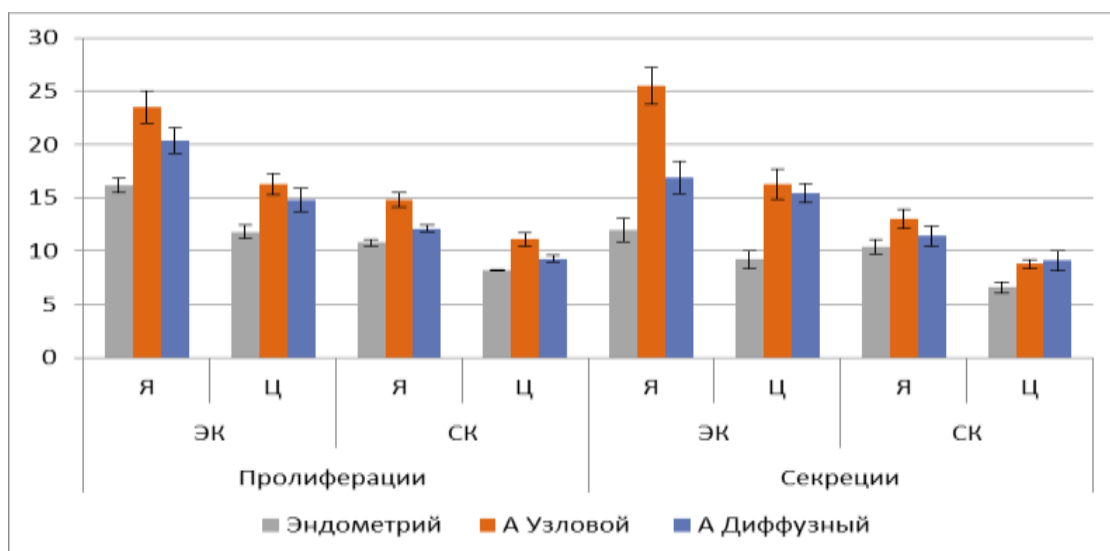


Рисунок 1. Уровни экспрессии Musashi-1 в эпителиальных и стромальных клетках эутопического эндометрия и в участках узлового(а) и диффузного аденомиоза (б).

Участки аденомиоза характеризовались более высокими уровнями экспрессии СОХ-2 по сравнению с клетками эутопического эндометрия. Наиболее высокие значения зарегистрированы нами при узловом аденомиозе. Так, уровни СОХ-2 в эпителиальных и стромальных клетках образцов УАМ превышали соответствующие показатели эндометрия фазы пролиферации на 143,1% и 91,8% соответственно, а при ДАМ - 128,5% и 30,1% соответственно. При сравнении интенсивности реакции в клетках эндометрия фазы секреции обращали на себя внимание высокие значения экспрессии СОХ-2 в цитоплазме эпителиальных клеток узловых форм аденомиоза (Рис.2).

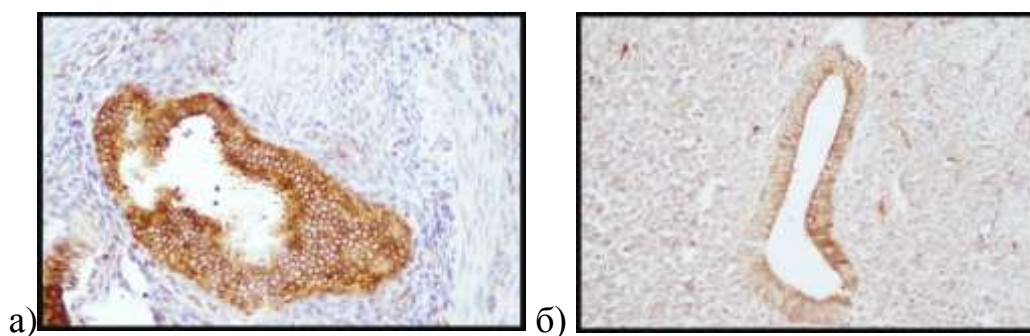
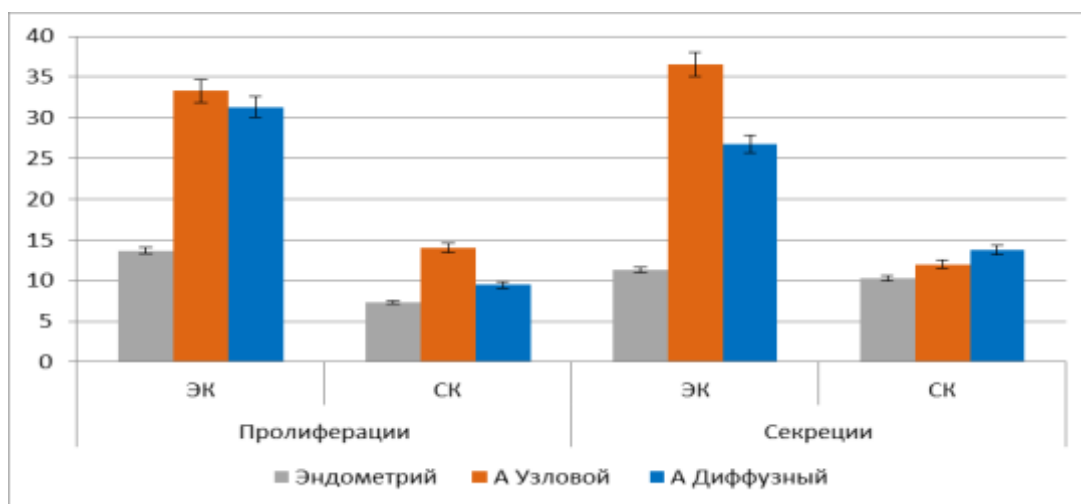


Рисунок 2. Уровни экспрессии СОХ-2 в эпителиальных и стромальных клетках эутопического эндометрия и в участках узлового (а) и

Положительная иммуногистохимическая реакция с ОСТ4 (Рис.3) отмечалась в ядрах эпителиальных и стромальных клеток. Участки аденомиоза характеризовались бóльшим количеством позитивных клеток. В наблюдениях УАМ таких ОСТ4+ эпителиальных и стромальных клеток было больше на 67,7% и 41,3%, соответственно, чем в эутопическом эндометрии фазы пролиферации. В участках же ДАМ их количество превышало аналогичные показатели на 123,2% и 90,4% соответственно ($p < 0,05$).

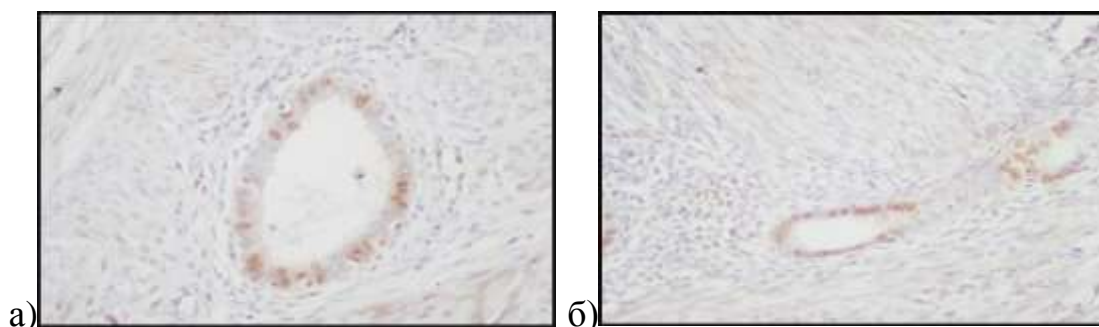
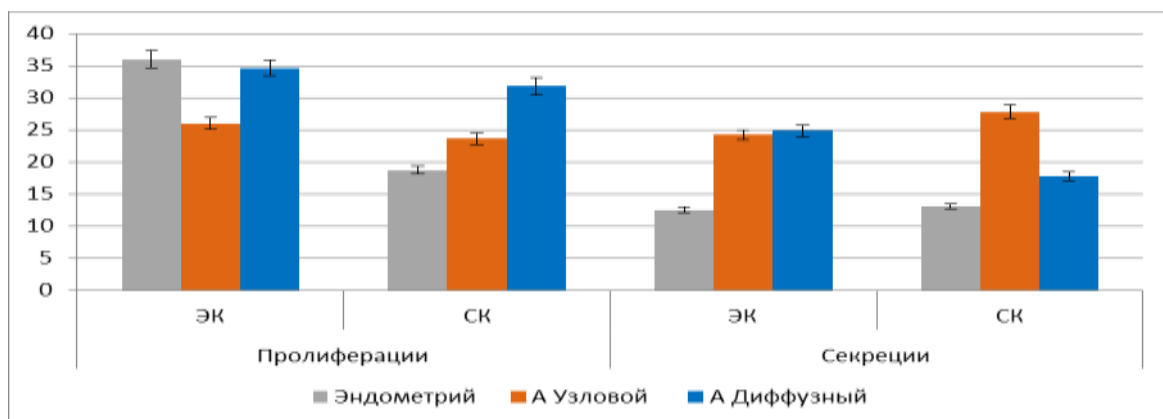


Рисунок 3. Количество (%) ОСТ4 иммунопозитивных клеток в эутопическом эндометрии и участках узлового (а) и диффузного аденомиоза (б).

Микрососудистая плотность (МП) изучена путем окрашивания маркера гемопоэтических стволовых клеток CD34. Отмечено увеличение плотности микрососудов в образцах аденомиоза в большей степени при ДАМ (Рис.4). Так при ДАМ среднее количество сосудов в поле зрения было равно $14,0 \pm 0,7$ в фазу пролиферации и $12,5 \pm 0,6$ в фазу секреции. При УАМ число сосудов в фазу пролиферации равнялось $9,9 \pm 0,5$, а в фазу секреции $8,0 \pm 0,4$. В эутопическом эндометрии пациентов с аденомиозом плотность микрососудов не отличалась от пациентов без аденомиоза и составила $5,5 \pm 0,3$ в фазу пролиферации и $6,3 \pm 0,3$ в фазу секреции.

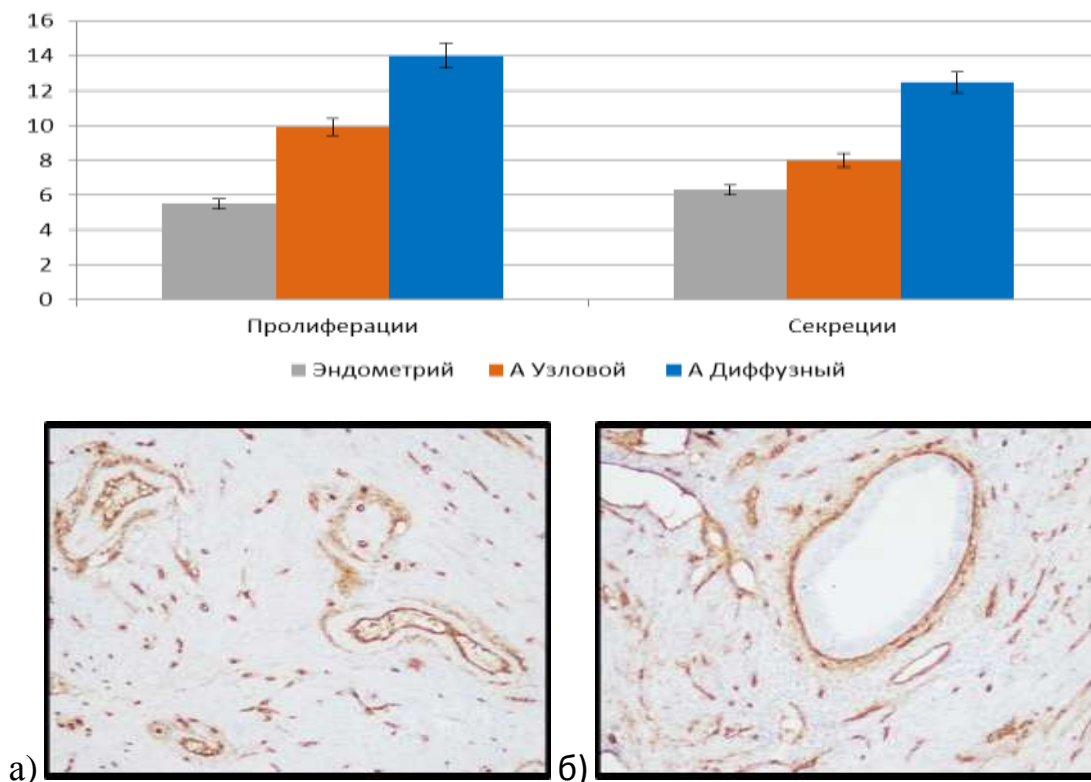


Рисунок 4. Количество сосудов в эутопическом эндометрии, узловом (а) и диффузном аденомиозе (б) ($M \pm m$)

Резюмируя полученные данные, следует подчеркнуть отличие клинических и патоморфологических характеристик диффузной и узловой форм аденомиоза. У больных аденомиозом хирургическое лечение в объеме удаления узлов аденомиоза или иссечения миометрия, пораженного аденомиозом, с последующей гормональной терапией способствует реализации репродуктивной функции у 36,8 % больных. Можно предположить, что основными звеньями развития аденомиоза являются ослабление или повреждение соединительной зоны и активация стволовых клеток эутопического эндометрия, выражающаяся в частности в сверхэкспрессии маркеров стволовых клеток. Результаты нашего исследования указывают на роль соматических стволовых клеток в развитии и прогрессировании различных форм аденомиоза, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

ВЫВОДЫ

1. Больных диффузной формой аденомиоза при сравнении с больными узловой формой достоверно ($p < 0,05$) отличает старший возраст ($44,9 \pm 0,6$ лет), избыточная масса тела (ИМТ $26,5 \pm 0,5$), а также наличие наследственной отягощённости по онкопатологии (21,7% случаев). Из клинической картины заболевания у них достоверно преобладают: обильные менструации, приводящие к анемизации (48,3%), длительные менструации ($6,1 \pm 0,1$ дня), более длительный менструальный цикл ($29,9 \pm 0,57$ дней), а также общее число беременностей ($3,3 \pm 0,15$), включая количество родов ($1,4 \pm 0,06$), абортов ($1,7 \pm 0,1$) и выкидышей ($0,3 \pm 0,08$).

2. Больных узловой формой аденомиоза достоверно ($p < 0,05$) отличает молодой возраст ($35,9 \pm 0,5$ лет), достоверно более частое наличие болевого синдрома (92,2%), достоверное преобладание случаев первичного (33,3%) и вторичного бесплодия (45,6%). При этом, несмотря на достоверно большее количество попыток ЭКО у больных с диффузной формой аденомиоза ($4,7 \pm 0,4$), эффективность попыток ЭКО достоверно выше у больных с узловой формой заболевания (83,3%).

3. Аденомиоз в 80% случаев сочетается с наружным генитальным эндометриозом. При узловой форме аденомиоза НГЭ наблюдается достоверно чаще, чем при диффузной (60,7% и 30,5%, соответственно; $p = 0,0003$), в том числе и инфильтративные формы НГЭ (28,1% и 13,6%, соответственно; $p = 0,0375$).

4. Сравнение информативности 2D и 3D ультразвукового сканирования в выявлении аденомиоза, особенно его начальных форм показало значимость определения структуры и толщины соединительной зоны. Наиболее значимыми 3D ТВЭ параметрами являются: величина $S3dif$ более или равная 4мм, максимальная толщина СЗ более 8мм и неоднородность СЗ. При двухмерной визуализации наиболее значимыми явились такие параметры как гетерогенный миометрий, гипоехогенная исчерченность, кисты миометрия, однако данные параметры в большей мере являются субъективными. Общая

точность диагностики аденомиоза была равна 83% и 89%, чувствительность составила 75% и 91%, специфичность составила 90% и 88%.

5. Уровень экспрессии ОСТ4 был значительно выше в тканях диффузной формы аденомиоза, что может лежать в основе повышения миграционной активности клеток эндометрия и активации процесса эпителиально-мезенхимального перехода. Результаты экспрессии CD34 выявили повышение микрососудистой плотности в большей степени в тканях диффузного аденомиоза, что подтверждает обильность и длительность менструаций в данной группе. Анализ экспрессии маркеров стволовых клеток Musashi-1, являющийся активатором пролиферации клеток и ингибитором апоптоза как и СОХ-2, показал статистически значимо высокие уровни в тканях узлового аденомиоза.

6. В участках аденомиоза установлено увеличение уровня экспрессии Msh1, более выраженное при узловых формах. Так, при узловом аденомиозе значения ядерной и цитоплазматической экспрессии в фазу пролиферации превышают соответствующие показатели эндометрия на 45,1% и 38,1% ($p < 0,05$), а при диффузной форме – на 25,9% и 25,4% ($p < 0,05$). Наиболее высокие значения СОХ-2 зарегистрированы при узловом аденомиозе. Так, уровни СОХ-2 в эпителиальных и стромальных клетках образцов узлового аденомиоза превышали соответствующие показатели эндометрия фазы пролиферации на 143,1% и 91,8% соответственно, а при диффузном аденомиозе – 128,5% и 30,1%, соответственно. Участки аденомиоза характеризовались бóльшим количеством ОСТ4 позитивных клеток. В наблюдениях узлового аденомиоза таких ОСТ4+ эпителиальных и стромальных клеток было больше на 67,7% и 41,3%, соответственно, чем в эутопическом эндометрии фазы пролиферации. В участках же диффузного аденомиоза их количество превышало аналогичные показатели на 123,2% и 90,4%, соответственно ($p < 0,05$).

7. Объем хирургического лечения зависит от клинических проявлений заболевания, возраста пациенток, их репродуктивных планов, а также от

наличия сочетанной патологии. Гистерэктомия произведена у 58 (38,7%) (средний возраст $44,9 \pm 5,9$ лет) из 150 пациенток: в 1 группе у 46 пациенток (76,7%), во 2 группе у 12 (13,3%) пациенток. Органосохраняющее лечение было проведено у 92 (61,3%) женщин (средний возраст $35,4 \pm 7,2$ лет) с нереализованной генеративной функцией: в 1 группе – 14 пациенток (23,3%), во 2 группе – 78 пациенток (86,6%). Органосохраняющее хирургическое лечение аденомиоза с последующей гормональной терапией способствовало наступлению беременности у 44,7% больных и реализации репродуктивной функции у 36,8 % больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам, планирующим реализацию репродуктивной функции, с наличием диагноза аденомиоз целесообразно проведение 3D ультразвуковое сканирование для уточнения формы, размеров, границ распространения патологического процесса с целью выбора дальнейшей тактики лечения и определения возможности проведения органосохраняющего лечения.

2. Предпочтительным доступом при проведении хирургического лечения больных аденомиозом является лапароскопический. При органосохраняющем лечении выполняется лапароскопическое иссечение узлов при узловой форме или максимально возможное иссечение миометрия, пораженного аденомиозом, при диффузной форме. Целостность стенки матки восстанавливается послойно двухрядным швом во всех случаях.

3. После хирургического органосохраняющего лечения необходимо проведение гормональной терапии. При заинтересованности пациенток в реализации репродуктивной функции возможно назначение аГнРГ: длительность терапии определяется наличием и степенью распространенности НГЭ (3-4 мес.); наличием сочетанных факторов бесплодия и показания к проведению ВРТ (3-4 мес.); вскрытием полости матки во время операции (6 мес.). При незаинтересованности пациенток в реализации репродуктивной функции, но заинтересованных в ее сохранении, возможна установка ЛНГ-

ВМС – внутриматочной терапевтической системы с левоноргестрелом (52 мг) от 6 месяцев и более.

4. После проведенного органосохраняющего хирургического лечения больных аденомиозом беременность разрешена через 6 месяцев в случае, если полость матки не вскрывалась, и через 10-12 месяцев – при вскрытии полости матки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иммуногистохимическая характеристика Musashi-1 при узловом и диффузном аденомиозе / Козаченко И.Ф., **Джамалутдинова К.М.**, Файзуллина Н.М., Щеголев А.И. // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2017. - №4. – С. 509-513.

2. Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза. **Джамалутдинова К.М.**, Козаченко И.Ф., Щеголев А.И., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В. // **Акушерство и гинекология.** - 2017. - №9. - С.86-94.

3. Increased expression of cyclooxygenase-2 in nodular and diffuse adenomyosis uteri. Shchegolev A.I., **Dzhamalutdinova К.М.**, Fayzullina N.M., Kozachenko I.F. // *Virchows archiv.* – 2017. – Vol. 471. – P. S84.

4. 3D УЗИ в диагностике аденомиоза /**Джамалутдинова К.М.**, Козаченко И.Ф., Гус А.И., Адамян Л.В. // **Материалы X Юбилейного Международного конгресса по репродуктивной медицине.** - Москва, 2015. - С. 125.

5. Оперативное лечение узловой и кистозной форм аденомиоза. **Джамалутдинова К.М.**, Козаченко И.Ф., Гус А.И., Адамян Л.В., Быков А.Г. **Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXIX Международного конгресса с курсом эндоскопии.** – Москва, 2016. – С. 146.

6. Особенности экспрессии маркера стволовых клеток Musashi-1 в очагах аденомиоза / **К.М. Джамалутдинова**, И.Ф. Козаченко, Н.М. Файзуллина, А.И. Щеголев // **Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине** – Москва, 2016. - С. 30-31.

7. Uterine-Sparing Surgery in the Management of Uterine Adenomyosis in Patients of Reproductive Age / L.V. Adamyan, I.F. Kozachenko, **К.М. Dzhamalutdinova**, T.Y. Gavrilova, A.A. Stepanian // 45 AAGL Global Congress on minimally invasive gynecology Gynecology (Orlando, Florida, 2016). - S70.

8. Иммуногистохимическая характеристика маркеров стволовых клеток в очагах узлового и диффузного аденомиоза / **Джамалудинова К.М.**, Козаченко И.Ф., Щеголев А.И., Адамян Л.В. // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXX Международного конгресса с курсом эндоскопии. – Москва, 2017. - С. 50-51.

9. Immunohistochemical Characteristic of Stem Cells Markers in Foci of Nodular and Diffuse Adenomyosis / **Dzhamaludinova KM**, Kozachenko IF, Shchegolev AI, Adamyan LV, Stepanian AA. // 46 AAGL Global Congress on minimally invasive gynecology (USA, Washington, 2017). – P. S35.

10. Трудности диагностики кистозной формы аденомиоза. / **Джамалудинова К.М.**, Козаченко И.Ф., Щеголев А.И., Адамян Л.В. // Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2018. – С. 30-31.

11. Современные аспекты патогенеза и диагностики аденомиоза. **Джамалудинова К.М.**, Козаченко И.Ф., Гус А.И., Адамян Л.В. // **Акушерство и гинекология.** - 2018. - №1. - С.29-34.

12. Immunohistochemical characteristic of stem cells markers in foci of nodular and diffuse adenomyosis. **К.М. Dzhamalutdinova**, I.F. Kozachenko, A.I. Shchegolev, L.V. Adamyan // 18th World Congress of the International Society of Gynecological Endocrinology (Italy, Firenze 2018). - Abs 7243.

Алгоритм ведения пациенток с аденомиозом в зависимости от возраста и репродуктивных планов

