

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова»

На правах рукописи

ДЖАМАЛУТДИНОВА
Кистаман Магомедзапировна

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

14.01.01 - акушерство и гинекология
Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
кандидат медицинских наук
Козаченко И.Ф.
доктор медицинских наук
профессор Щеголев А.И.

Москва - 2018

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Введение	4
ГЛАВА 1. Современные аспекты патогенеза и диагностики аденомиоза (обзор литературы)	14
1.1 Роль соединительной зоны в патогенезе аденомиоза	15
1.2 Теории возникновения аденомиоза	20
1.3 Роль стволовых клеток в патогенезе аденомиоза	22
1.4 Классификация аденомиоза	29
1.5 Клиническая картина аденомиоза	31
1.6 Инструментальная диагностика аденомиоза	33
1.7 Лечение больных аденомиозом	40
1.8 Хирургическое лечение больных аденомиозом	41
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования	
2.1 Материал исследования	44
2.2 Методы исследования	47
2.2.1 Клинико-лабораторные методы исследования	47
2.2.2 Инструментальные методы исследования. 2D ТВЭ	49
2.3 Специальные методы исследования. 2D ТВЭ	49
2.3.1 3D трансвагинальная эхография	49
2.3.2 Лапароскопия	53
2.3.3 Жидкостная гистероскопия	54
2.3.4 Патоморфологическое исследование	55
2.3.5 Иммуногистохимическое исследование	55
2.4 Статистический анализ	57
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований	
3.1 Клиническая характеристика больных аденомиозом	58
3.2 Результаты ультразвукового исследования	68

3.3	Результаты лечения больных аденомиозом	74
3.4	Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования	82
ГЛАВА 4. Обсуждение результатов		92
Выводы		116
Практические рекомендации		119
Список сокращений		120
Список литературы		121
Приложения		136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Эндометриоз представляет собой социально значимую проблему, что обусловлено высокой его распространенностью среди молодых женщин, резким снижением качества жизни больных, высокой себестоимостью лечения и реабилитации, особенно при поздней постановке диагноза.

Эндометриоз относят к «упущенным» заболеваниям, поскольку период от момента появления первых симптомов заболевания до постановки правильного диагноза и, соответственно, назначения адекватного лечения достигает, в среднем, 7–8 лет [36].

Высокая частота генитального эндометриоза, достигающая среди женщин репродуктивного возраста 40%, а по результатам диагностической лапароскопии у женщин, страдающих бесплодием неясного генеза - 60% [1], и исчисляющаяся на 2013 год 176 млн. в популяции [3], придают обсуждаемой проблеме не только медицинскую, но и социальную значимость. Удельная частота внутреннего эндометриоза тела матки (аденомиоза) в структуре генитального эндометриоза достигает 70-90% [7].

Несмотря на то, что прошло более 150 лет с первого патоморфологического описания железистых структур в толще миометрия, по сей день отсутствует единое мнение о причине и механизмах развития аденомиоза. В последние годы все больший интерес вызывает изучение эндометриальных стволовых клеток и их патогенетической роли. Однако механизмы инвазивного роста элементов базального слоя эндометрия с формированием очагов аденомиоза в толще миометрия изучены явно недостаточно [108,122].

Современные исследователи все чаще рассматривают «внутренний эндометриоз» как совершенно особое заболевание и обозначают его термином «аденомиоз». Некоторые авторы считают, что ретроцервикальный (deep infiltrative endometriosis) является особой разновидностью заболевания, более схожей с аденомиозом [95]. При этом внутренний эндометриоз, по

классификации Адамян Л.В. [2], может быть диффузным, очаговым или узловым и кистозным.

Аденомиоз характеризуется тяжелыми менструальными кровотечениями и дисменореей, что нередко является показанием к гистерэктомии у женщин позднего репродуктивного возраста. Кроме того, заболевание может иметь негативные последствия для репродуктивного здоровья женщин. Результаты некоторых исследований показывают, что аденомиоз предрасполагает к глубокой инвазии трофобласта и развитию целого спектра акушерских осложнений (преэклампсия, задержка роста плода и преждевременные роды) [59]. Выявленное при МРТ утолщение переходной зоны является отрицательным прогностическим фактором в отношении имплантации эмбриона в ходе процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

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

При проведении предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) аденомиоз выявляется у 27% женщин с эндометриозом [53]. Di Donato и соавт. выявили аденомиоз у 21,8% женщин, подвергнувшихся хирургическому лечению по поводу эндометриоза, при этом распространенность аденомиоза чаще коррелировала с глубокой инфильтративной формой [125]. При рассмотрении различных аспектов ведения пациенток с аденомиозом особое внимание должно быть уделено наружному генитальному эндометриозу, поскольку сочетанная патология встречается довольно часто, это требует целостного подхода к ведению пациенток и комплексного решения проблемы.

Международными экспертами [47,50] признано, что аденомиоз - малоизученное заболевание, поскольку до настоящего времени остаются неизведанными вопросы этиологии и патогенеза. Нет достоверных данных о влиянии аденомиоза на репродуктивную функцию. Более того существует

достаточно большое количество работ, посвященных морфологическому изучению очагов эндометриоза, а также сравнительному анализу особенностей строения эктопического и эутопического эндометрия [118]. Однако недостаточно изученными остаются вопросы экспрессии маркеров стволовых и опухолевых клеток, указывающих на функциональную активность очагов аденомиоза. Это в свою очередь подтверждает преобладающую в настоящее время теорию о развитии аденомиоза из стволовых клеток базального эндометрия.

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). Выявление последней стало возможным благодаря использованию магнитно-резонансной томографии (МРТ) более 20 лет назад. Ранее имевшиеся представления о зональном строении матки ограничивались в основном ее микроскопическим описанием, где на фоне однородной структуры гладкомышечных клеток (миоцитов) различали базальный и функциональный слои эндометрия. С появлением новых методов визуализации, таких как трехмерное ультразвуковое исследование и МРТ, появилась возможность дифференциации миометрия на внутренний и наружный и соответственно диагностировать ранние этапы развития аденомиоза [48].

Существует целый ряд различных теорий в отношении причин и механизмов развития аденомиоза [2,50]. Согласно наиболее распространенной теории патогенеза аденомиоза, развитие заболевания происходит во время менструаций на фоне процессов регенерации, заживления и реэпителизации слизистой оболочки матки. Считается, что именно в момент менструации происходит внедрение клеток эндометрия в «ослабленную» соединительную зону [64].

Основное перспективное направление, признанное многими авторами, основывается на данных, подтверждающих существование предполагаемых эндометриальных эпителиальных и мезенхимальных стволовых прогениторных клеток [72]. Играть ли эти клетки роль в создании эндометриоидных поражений - еще предстоит узнать. Выявление маркеров эндометриальных стволовых мезенхимальных клеток должно способствовать изучению их роли в развитии эндометриоидных очагов.

Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования:

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

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи исследования.

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

Применение трехмерной трансвагинальной эхографии (3D ТВЭ) позволяет выявить начальные стадии аденомиоза на основании оценки состояния соединительной зоны (СЗ), более точно определить форму аденомиоза, его степень и границы, что особенно важно при планировании органосохраняющего лечения.

В зависимости от клинических симптомов, морфологических особенностей заболевания, реализации репродуктивной функции, а также

сочетания с различными формами наружного генитального эндометриоза, определяется объем хирургического лечения пациенток с аденомиозом с использованием минимально инвазивных технологий (лапароскопия, гистероскопия).

Показана эффективность комбинированного лечения и представлена его эффективность в купировании клинических проявлений заболевания и восстановлении репродуктивной функции.

Разработана современная дифференцированная тактика комплексного (хирургического, гормонального, восстановительного) лечения больных аденомиозом и предложен алгоритм их ведения.

Методология и методы исследования

Проведено обследование 150 пациенток с аденомиозом, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Когортное исследование носило ретроспективно-проспективный характер. Пациентки были разделены на две группы в зависимости от формы аденомиоза (1 группа- диффузная форма, 2 группа-узловая форма).

В работе использованы следующие методы диагностики: данные анамнеза, объективный осмотр, гинекологический осмотр, общее лабораторное обследование, двухмерное и трехмерное ультразвуковое исследование, диагностическая и лечебная гистероскопия и лапароскопия, морфологическое и иммуногистохимическое исследование.

Всем пациенткам сначала проводили 2D (двухмерное) трансвагинальное ультразвуковое исследование. Затем, при наличии показаний, проводилась 3D трансвагинальная эхография. Трехмерная трансвагинальная эхография (3D ТВЭ) органов малого таза была проведена 40 из 150 включенных в исследование женщин.

Клиническая часть работы выполнена в гинекологическом отделении (заведующий – д.м.н., профессор, академик РАН Л.В. Адамян). Весь объем патоморфологических и иммуногистохимических обследований проведен в

патологоанатомическом отделении Центра (заведующий – д.м.н., профессор А.И. Щеголев).

Для изучения экспрессии маркера стволовых клеток Musashi1 в ядрах и цитоплазме клеток эутопического и эктопического эндометрия использовали кроличьи поликлональные антитела к Musashi-1 (Msh1) (ab21628, 1:100, Abcam) и к циклооксигеназе-2 (COX2) (1:200, Invitrogen), а также мышинные моноклональные антитела к OCT4 (MRQ-10, 1:100, Cell Marque). Для визуализации мест связывания антител с антигенами использовали реакцию окисления субстрата 3,3-диаминобензидина (ДАБ) пероксидазой хрена в присутствии перекиси водорода с образованием водонерастворимого конечного продукта коричневого цвета системы «EnVision» («Dako Cytomation»). Выявление кровеносных сосудов проводили путем иммуногистохимического исследования с использованием готовых к употреблению моноклональных мышинных антител к CD34 (клон QBEnd/10).

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программы Statistica 6.0, включая непараметрический метод Манна-Уитни. Различия расценивались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ результатов осуществлялся при помощи статистических программ SPSS Software V22.0 (США), электронных таблиц «Microsoft Excel» и Statistica 10.0., с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

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, подбор пациенток, подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка

полученных данных, публикация основных результатов исследования, анализ данных, полученных при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании препаратов. Проводила оценку данных, полученных при трехмерной ультразвуковой диагностике, и сравнение их с данными двухмерного ультразвукового 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.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность выполненного исследования определяется достаточным количеством пациенток, включенных в исследование (150 пациенток), применением современных методов обследования и статистической обработки данных.

Апробация работы

Апробация диссертации была проведена на межклинической конференции (12 сентября 2017 г.) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (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; Las Vegas, Nevada, 2018). 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 академика В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Результаты диссертационной работы используются в материалах семинаров, лекций, на студенческих кружках.

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

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 138 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, 3 приложений. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 11 рисунками. Список литературы содержит 146 источников, из них 37 отечественных и 111 зарубежных.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ АДЕНОМИОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аденомиоз (АМ) до настоящего времени остается одной из основных проблем современной гинекологии. [1,2,7]. Среди всех форм эндометриоза, по сведениям различных источников, показатели частоты аденомиоза имеют достаточно низкие колебания – от 70 до 90% [6], что обусловлено использованием различных диагностических подходов и критериев [2].

До недавних пор АМ считался заболеванием преимущественно женщин репродуктивного возраста, однако, последние исследования демонстрируют его высокую частоту и в перименопаузальном периоде [1,23].

Аденомиоз является не только распространенной, но и одной из самых тяжелых форм гинекологической патологии, приводящей к значительным нарушениям репродуктивной и менструальной функций, инвалидизации больных при стойком болевом синдроме, нарушению функции смежных органов, снижению работоспособности и качества жизни [3,4].

Впервые определение аденомиоза было дано в 1972 г. С. Bird и соавт. как «доброкачественная инвазия эндометрия в миометрий, приводящая к диффузному увеличению матки, которое микроскопически представлено эктопическими, не неоплазированными эндометриальными железами и стромой, окруженной гипертрофированным и гиперпластичным миометрием» [57]. Предложенная более 35 лет назад дефиниция продолжает оставаться актуальной и в настоящее время.

Результаты исследований с использованием современных технологий позволили охарактеризовать эндометриоидные гетеротопии как образования, имеющие «повышенную интенсивность процессов пролиферации, инвазии, неоангиогенеза и высокую экспрессию факторов роста у пациентов с генетической детерминированностью развития данного заболевания». Кроме того, с учетом иммуногистохимического анализа удалось представить особенности его морфологической структуры - значительное преобладание над железистым стромального компонента [6]. Последний факт имеет ключевое

значение, т.к. именно количеством стромы определяется эпителиальная цитодифференцировка и функциональная активность тканей.

1.1 Роль соединительной зоны в патогенезе аденомиоза

Несмотря на большое число исследований, проблема аденомиоза до сих пор не теряет своей актуальности. Считается, что АМ возникает в результате пенетрации компонентов базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий вследствие десмолитических и десмопластических процессов в зоне гистобиологического барьера [97]. Однако механизмы инвазивного роста элементов базального слоя эндометрия с формированием очагов АМ в толще миометрия недостаточно изучены.

Обсуждая отдельные теории патогенеза генитального эндометриоза, следует признать, что ни одна из них не позволяет раскрыть основной патофизиологический механизм, лежащий в основе развития аденомиоза, а именно пенетрацию базального слоя эндометрия в прилежащий к нему миометрий [55].

Выявление повреждений подэндометриальной - базальной мембраны или, так называемой «соединительной зоны» (СЗ), стало возможным благодаря внедрению магнитно-резонансной томографии (МРТ) в клиническую практику. Развитие и совершенствование новых методов визуализации, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) высокого разрешения и МРТ позволило сформировать представления о дифференциации миометрия на пространственные и функциональные составляющие и расширить классификацию его зональной анатомии [49]. Ранее знания о зональном строении матки заключались в ее микроскопическом описании: на фоне однородной структуры гладкомышечных клеток – миоцитов легко различались базальный и функциональный слои эндометрия.

Первое подобное описание при томографическом обследовании женщин репродуктивного возраста в 1983 г. представили Hricak Н. и соавт. [110]. На T2 контрастных снимках четко определялись три слоя: эндометрий - в виде

сигнала высокой интенсивности, СЗ или подэндометриальный (примыкающий к базальному слою эндометрия) «внутренний» слой с уровнем сигнала низкой плотности и субсерозная зона или «наружный» миометрий – с характерной средней интенсивностью сигнала. Сегодня продолжаются научные исследования [97] посвященные изучению эмбриогенеза, вовлеченности СЗ в важнейшие репродуктивные функции, а также ее защитной роли.

Так, с помощью морфометрических исследований удалось обнаружить ультраструктурные различия между СЗ и «наружным» миометрием. По сравнению с расположенными циркулярно миоцитами «наружного» миометрия миоциты СЗ характеризовались трехкратным увеличением относительно общей – ядерной площади, снижением на единицу площади внеклеточного матрикса и низким содержанием цитоплазмы, что соответствовало более низкому коэффициенту ядерно-цитоплазматического соотношения и увеличению плотности гладкой мускулатуры. Усиление окрашивания иммунного маркера клеток эндотелия сосудов, CD31 во «внутреннем» миометрии отражало большую плотность сосудов в СЗ, чем во «внешнем» миометрии. Наличие и биохимических отличий этих двух слоев подтверждалось данными МР-спектроскопии с использованием фосфора-31, демонстрирующими более низкое накопление фосфора миоцитами «наружного» миометрия [89].

Наряду со структурными, у СЗ и «наружного» миометрия был выявлен и ряд эмбриологических различий. Так, у плода женского пола внутренние половые органы развиваются из Мюллеровых протоков, формирование которых происходит на 6 неделе гестации путем целомической инвагинации мезодермальных клеток на уровне третьего грудного сомита [105]. Железы эндометрия, формирующиеся из выпячивания цилиндрического эпителия, выстилающего исходную полость матки, различимы с 19 недели гестации, а клетки гладкой мускулатуры, представляющие собой «внутренний» миометрий, – с 21 недели. Таким образом, эндометрий и «внутренний» слой миометрия берут начало из парамезонефральных (нижних отделов) Мюллеровых протоков, в то время как «внешний» слой миометрия имеет мезенхимальное

происхождение [39]. Общностью эмбрионального развития с едиными клетками-предшественниками, дающими начало стромальным клеткам эндометрия и гладкомышечным клеткам СЗ, по-видимому, объясняются и отдельные функциональные сходства, присущие этим отделам. Например, циклические изменения экспрессии обоих типов (А и В) эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и их изоформ в миометрии СЗ аналогичны таковым в эндометрии [78]. В то время как для «внешнего» миометрия подобная циклическая закономерность не характерна.

Полученные в последнее время точные характеристики микроскопической архитектоники эндометрия и миометрия позволили заключить, что не поврежденная СЗ может выполнять защитную функцию, предупреждающую развитие АМ. Нарушение этого барьера, происходящее в результате механических повреждений, способствует развитию внутреннего эндометриоза [56]. Данная гипотеза находит отражение в экспериментах на животных, демонстрирующих возможность ассоциации АМ с внутриматочными вмешательствами, в том числе, и прерыванием беременности [107]. Разрушением СЗ сопровождаются и инвазия трофобласта, а также неоангиогенез, характерные для ранних сроков беременности, что согласуется с эпидемиологическими исследованиями, констатирующими преобладание частоты АМ у рожавших пациенток. Таким образом, в научной литературе представлены сведения, в которых одни авторы повышенную частоту АМ обнаруживают у многорожавших женщин и/или с частыми внутриматочными манипуляциями, в то время как, другие, напротив - у женщин с длительным периодом бесплодия в анамнезе [46,61]. Последние факты на первый взгляд непротиворечащие друг другу, лишь подтверждают значение повреждения СЗ, а точнее соединительнотканых компонентов с высокой активностью матриксных металлопротеиназ [5], в генезе развития внутреннего эндометриоза.

В последнее время накапливаются данные, согласно которым пролиферация и гиперплазия гладкомышечных клеток предшествуют инвазии

базального эндометрия [44]. Подобные структурные изменения могут обусловить и функциональные нарушения, такие как гиперперистальтика и/или дискоординация гладкомышечных клеток прилегающего к СЗ «внутреннего» миометрия [82,41]. Именно повышенная перистальтическая активность матки в течение менструального цикла, по мнению G.Leyendecker и соавт. [108], лежит в основе ее «аутоотравматизации». Наибольшая частота локализации аденомиоза в верхней трети матки также может объясняться механическим влиянием «архиметрального сжатия» и «неометрального сокращения», приходящихся преимущественно на эту область. С данными механическими функциями авторы связывают и дисменорею тяжелой степени у пациенток с АМ [52].

В процессе изучения ритмов внутриматочного давления установлено, что они происходят с частотой 4 – 5 раз в 10 минут и в конце каждого цикла достигают в среднем около 1000 сокращений. Т.е. в течение первых 10 лет после установления овуляторных циклов их количество составляет 130 тыс. и около 500 тыс. сокращений – в течение всего репродуктивного периода жизни женщины. В то время как в норме во время менструации базальный тонус матки находится на минимальном уровне (менее 10 мм рт. ст.) с периодическими 3-4 сокращениями за 10 минут, во время которых происходит пиковое повышение тонуса до 120 мм рт. ст. и более, что по силе сопоставимо с таковым во втором периоде родов [71]. Таким образом, обе механические функции «небеременной» матки, оказывая влияние на подэндометриальные стромальные клетки, могут способствовать инвазии базального эндометрия. Учитывая тот факт, что максимальные показатели внутриматочного давления достигают 300 мм.рт.ст., и не менее 100 мм.рт.ст. во время пауз между сокращениями, не случайно, а вполне объяснимо развитие в пременопаузе АМ у молодых девочек. Одно из исследований показывает, что нарушения механических свойств СЗ предрасполагают к акушерским осложнениям (спонтанные преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек) [142]. Подтверждения того, что в небеременной матке узкоспециализированные сжимающие волны происходят исключительно из СЗ,

отражают ее причастность к регуляции разнообразных репродуктивных процессов, таких как транспорт сперматозоидов, имплантация эмбриона, поддержание гемостаза во время менструации. Следовательно, дисфункция и/или усиленная перистальтика этой зоны могут отрицательно сказываться на показателях фертильности [124]. Все выше изложенное подчеркивает важность ранней диагностики АМ, которая и при более выраженных стадиях только на основании клинических проявлений не превышает 50%, а в 75% представляется крайне затруднительной [8].

В последних исследованиях проблема возникновения и развития АМ рассматривается с позиции концепции локальной несостоятельности соединительной ткани матки. По мнению авторов [97], в прогрессировании аденомиоза отводится важная роль именно локальным изменениям в матке, связанным с гистобиологической дезорганизацией обменных процессов в зоне соприкосновения эндометрий–миометрий при нарушениях в нем десмолитических и десмопластических процессов, а также ослаблению местного тканевого противодействия инвазивным свойствам эндометриальных структур. Таким образом все вышеуказанное несомненно подтверждает защитную функцию соединительнотканых компонентов матки от пенетрации желез эндометрия в прослойки между пучками мышечных волокон. Кроме того, гетеротопическому смещению эндометрия могут предшествовать нарушения межмолекулярных электростатических, водородных и эфирных связей основного вещества и волокнистых структур соединительнотканного комплекса миометрия, выраженность которых особенно максимальна на границе с эндометрием [12].

Прогрессирующее транс-миометральное вторжение эндометриальных клеток и неоваскуляризация эктопических очагов – процессы, объединяющие развитие аденомиоза с опухолевым метастазированием [119]. По данным ряда авторов [57, 35], обнаруженному в эутопическом эндометрии повышению пролиферативного потенциала принадлежит немаловажная роль не только в инвазии, но и в способности последнего к инфильтративному росту.

Обнаружена повышенная экспрессия генов, контролирующих биосинтез сосудисто-эндотелиальных факторов роста (СЭФР-А и СЭФР-С) в эутопическом эндометрии, что подтверждает первичное наличие повышенного ангиогенного потенциала в эндометрии у больных с эндометриозом [15].

Развитие АМ тесно связано с повышенной концентрацией сывороточного эстрадиола (Е2), поскольку чаще наблюдается у молодых женщин с относительной или абсолютной гиперэстрогенией. [127] По данным последних исследований, на основании изучения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов было отмечено, что узловатая форма АМ является более гормонально-зависимой, чем диффузная [25].

1.2 Теории возникновения аденомиоза

Существуют различные теории возникновения и механизма развития аденомиоза [56, 90].

Наиболее распространенное объяснение вероятной причины инвагинации и врастания клеток эндометрия непосредственно в миометрий, возможно, связано с повреждением базальной мембраны и погружением базального слоя эндометрия в миометрий. В результате эстроген-зависимых процессов репарации и пролиферации происходит дальнейшее разрастание эндометриоидной ткани и внедрение её в более глубокие слои миометрия.

Инвагинация может произойти из-за «ослабленной» в результате травмы ткани миометрия во время предшествующих операций, что позволяет активной ткани эндометрия прорасти в пострадавший подлежащий слой [87]. Инвагинация может также происходить вследствие аберрантной иммунной реакции в пораженной ткани. Иммуногистохимическое исследование демонстрирует увеличение числа макрофагов, которые могут активировать Т и В-клетки к выработке антител и стимулировать цитокины, что может нарушить эндомиометральную переходную зону [103]. Точный триггер для инвагинации неизвестен. Однако было высказано предположение, что влияние гормонов может активировать пути клеточной сигнализации и последующей стимуляции

инвазивных и миграционных свойств базального слоя эндометрия [2]. И хотя при исследовании рецепторов стероидных гормонов были получены противоречивые данные, тем не менее отдельные исследования демонстрируют, что в тканях аденомиоза экспрессия рецепторов эстрадиола выше, чем в эутопическом эндометрии [56]. Ответная реакция на экспрессию эстрогена может инициировать процессы инвагинации и распространения аденомиоза [87,56,84]. Кроме того, наличие в пораженных аденомиозом тканях ферментов ароматазы и эстроген-сульфатазы, контролирующих локальную продукцию эстрогенов, могут оказывать стимулирующее влияние на дальнейший рост и экспансию аномальных эндометриоидных желез и стромы в миометрий [87].

Согласно эмбриональной теории, источником образования эндометриоидных гетеротопий могут быть элементы эмбрионального целомического эпителия, располагающиеся между зрелыми клетками мезотелия, из которых формируются половые органы, в том числе эндометрий. В пользу данной теории свидетельствует не только развитие эндометриоза у детей и подростков 11–12 лет, но и частое сочетание эндометриоза с пороками развития половых органов.

Эта теория предполагает “de novo” происхождение аденомиоза из мюллеровых остатков. Наличие эктопических очагов аденомиоза, схожих с эндометриозом ректовагинальной перегородки, поддерживают эту теорию. Кроме того, исследования пролиферативных и биологических свойств эктопического и эутопического эндометрия демонстрируют их различные характеристики. Matsumoto Y. и др. [51] отмечено, что эктопический эндометрий в очагах аденомиоза не реагирует так, как эутопический эндометрий на одни и те же гормональные изменения. Секреторные изменения в очагах были невыраженными, даже если базальный эндометрий находился в секреторной фазе. В сравнении с эутопической тканью, эктопическая ткань не проявляет циклические свойства индукции апоптоза регуляторными белками, такими как экспрессия Bcl-2. Эти данные предполагают постоянную

пролиферацию эктопической ткани в пределах миометрия, демонстрируя различные биологические характеристики в сравнении с эутопической тканью. В других исследованиях также было проведено сравнение различных факторов роста и цитокинов, (например, фактор роста фибробластов), которые могут участвовать в генезе аномальных маточных кровотечений при аденомиозе [45]. Результаты исследования, демонстрирующего различную экспрессию этих факторов в ткани аденомиоза и эутопическом эндометрии, поддерживают теорию, исключающую происхождение аденомиоз из базального эндометрия.

Выдвинута гипотеза, согласно которой клетки эндометрия распространяются в миометрий через лимфатическую систему. Случайное обнаружение ткани эндометрия в интрамиометральных лимфатических сосудах [80] подтверждает возможный маршрут инвагинации базального эндометрия по крови или лимфатическим сосудам. Поскольку были описаны изолированные скопления эндометриальных стромальных клеток без желез эндометрия (1 Тип узелков) [123], считается, что новая строма может служить "новой почвой" для пролиферации эндометриальных желез. Тем не менее, эти распространение и рост могут представлять собой строматозный тип или стромальную саркому эндометрия (эндолимфатический стромальный миозис), которые характеризуются наличием стромы без сопутствующих желёз [94,92].

1.3 Роль стволовых клеток в патогенезе аденомиоза

Высокий регенеративный потенциал эндометрия человека и его двухслойная структура, где функциональный слой отторгается при менструации и восстанавливается из базального слоя в последующем цикле, явился для многих исследователей мотивацией для выявления и характеристики популяций стволовых клеток и клеток предшественников эндометрия.

Эндометрий включает люминальные и железистые эпителиальные клетки и существенно более васкуляризованную строму, поэтому ряд лабораторий сосредоточили свое внимание на выявлении эпителиальных и мезенхимальных

стволовых клеток и клеток предшественников [91]. Эндометрий в действительности является редким примером ткани, обладающей высочайшим потенциалом к активной и многократной регенерации. Регенерация значительного объема ткани эндометрия происходит с высокой скоростью и эффективностью в течение всего репродуктивного периода жизни женщины. Полноценное восстановление поверхностного эпителия эндометрия происходит в течение 48 часов от начала менструации [21].

Эндометрий является активно пролиферирующей тканью, проходящей более 400 циклов роста, дифференцировки и регенерации клеток за весь репродуктивный период жизни женщины. Каждый цикл 4–7 мм слизистой ткани вырастает в течение 4–10 дней во время пролиферативной фазы менструального цикла [102]. Важно отметить, что концепция регенерации эндометрия подтверждается расположением СК именно в базальном эндометрии, что было установлено много лет назад [72].

Также при изучении пролиферации эндометриальных клеток были обнаружены зональные различия, которые показали постепенное замещение эпителиальных и стромальных клеток прогениторными стволовыми клетками, располагающимися в базальном эпителии в области эндометриально-миометриального соединения (соединительной зоны) [68,113,34]. Эндометриальные клетки базального слоя (камбиального) обеспечивают циклическую эндометриальную регенерацию.

Эндометрий матки человека содержит эндометриальный слизистый слой, который относится к высоко регенерирующим тканям, и располагается на плотном миометрии. Эндометриально-миометриальное соединение достаточно неравномерное и не имеет подслизистого слоя, отделяющего эндометриальную железистую ткань от находящихся ниже гладкомышечных клеток миометрия [68].

Первое доказательство существования стволовых клеток, регенерирующих эндометрий, было обосновано в исследовании, проведенном в

2004 году с использованием очищенных одноклеточных суспензий, полученных после гистерэктомии [130].

Schwab К. и соавт. в 2005 г. провели анализ клоногенности с использованием образцов пролиферативного, секреторного и неактивного эндометрия. Эта работа продемонстрировала, что частота клоногенных эпителиальных и стромальных клеток не различалась в различных фазах менструального цикла и в неактивной эндометрии. Поскольку неактивный эндометрий содержит только базальный слой, эти данные говорят о том, что предполагаемые стволовые клетки эндометрия или клетки-предшественники находятся в базальном слое и сохраняются даже после менопаузы [131,136].

Schwab К. и Gargett С. в 2007 г. доказали мультипотентность стромальных клеток эндометрия. Были исследованы ткани эндометрия женщин репродуктивного возраста и подготовлены культуры стромальных клеток эндометрия. В последующем стромальные клетки эндометрия инкубировали с адипогенной, остеогенной и миогенной дифференцированной индукционной средой в течение 4 недель. Результаты показали, что подмножество стромальных клеток эндометрия, дифференцировались в клетки адипогенной, остеогенной, миогенной и хондрогенной клеточной линии [130,132].

Активация взрослых стволовых клеток эндометрия может происходить вследствие повреждения эндометрия путем аутоотравматизации при повышенной перистальтической активности матки в течение менструального цикла. Это дает возможность железам и строме базального эндометрия проникать и распространяться в мышечный слой матки, образуя очаги аденомиоза в толще миометрия. Аномальная дифференцировка мезенхимальных или стромальных стволовых клеток также может быть причиной гиперплазии гладкой мускулатуры матки [72].

Теория роли стволовых клеток в развитии аденомиоза, вызывающая интерес у большинства современных ученых, подтверждается исследованиями, которые продемонстрировали, что эндометриальная регенерация может управляться стволовыми клетками костного мозга. Этот вывод имеет

потенциальный шанс для объяснения этиологии эндометриоза и аденомиоза [93].

Способность к быстрому и качественному восстановлению анатомической и функциональной полноценности тканей эндометрия обеспечивается не только за счет пула регионарных стволовых клеток, но и за счет доказанного существования костномозговых дотаций стволовых клеток в ткани матки [79,21].

Данные иммунохимического исследования свидетельствуют о том, что стволовые клетки из костного мозга способствуют перезаселению нового эндометрия. Таким образом, вполне возможно, что эти стволовые клетки также могут заселить мускулатуру матки, вызывая аденомиоз с местной пролиферацией желез и стромы эндометрия в миометрии [77,130]. Другими словами, гемопоэтические стволовые клетки могут также дифференцироваться в эндометриоидные ткани в эктопических местах миометрия.

Недавние исследования предоставили доказательства существования эндометриальных стволовых/прогениторных клеток. Chan R.W. и соавт. продемонстрировали клоногенность клеток, полученных из эндометрия, путем генерации одноклеточных суспензий эпителиальных и стромальных клеток из образцов маток после гистерэктомии [64]. К тому же, другие авторы показали, что частотность клоногенных эпителиальных и стромальных клеток не различалась между фазами менструального цикла. и не было существенных изменений в количестве клоногенных клеток, выделенных из неактивного эндометрия [131]. Поскольку неактивный эндометрий содержит только базальный слой, в то время как функциональный слой отсутствует, эти данные свидетельствуют о том, что предполагаемые эндометриальные стволовые клетки-предшественники расположены вдоль границы между эндометрием и миометрием [134].

"Соматические" или "взрослые" стволовые клетки обладают способностью к самообновлению в течение длительного периода времени путем клеточного деления. Они сохраняют свойство генерировать

тканеспецифические клетки со специфическими функциями. Следует также добавить, что выявленные при иммуногистохимическом исследовании изменения уровней экспрессии MGMT в ядрах и количества пролиферирующих клеток в участках эндометриоза при III и IV стадии заболевания свидетельствуют о нарушениях репарации ДНК [17,18].

В настоящее время неизвестны специфические маркеры взрослых стволовых клеток. Тем не менее, эта область активно исследуется.

Маркер взрослых стволовых клеток Musashi-1 является одним из наиболее перспективных маркеров эндометриальных соматических стволовых клеток и представляет собой РНК-связывающий белок 39 кДа. Musashi-1 связан с поддержанием и асимметричным делением клеток нервных и эпителиальных клеток-предшественников [88]. Недавно Musashi-1 был найден в железах эндометрия и стромы [101]. Musashi-1 также является важным положительным регулятором пролиферации клеток и ингибитором апоптоза. Из этого следует, что Musashi-1-экспрессирующие клетки-предшественники могут достигать миометрия [102]. Внедрение очагов эндометриоза в миометрий в свою очередь будет способствовать высокой пролиферативной активности и плюрипотентной дифференцировке взрослых стволовых клеток. Нециклическая и аномальная экспрессия Musashi-1 при аденомиозе изменяет пролиферацию и апоптоз клеток эндометрия, усиливает способность эндометрия к внедрению в миометрий и рост эктопической ткани, что может способствовать инициированию и прогрессированию аденомиоза.

Изучение экспрессии профильных генов выявило различия между стромальными клетками ткани аденомиоза и нормального эндометрия, в частности, повышенную экспрессию COX-2 (Cyclooxygenase-2) [66]. COX-2 - фермент, превращающий арахидоновую кислоту в простагландины, и по последним данным отмечено, что увеличение продукции ПГ связано с эндометриоидной миграцией и инвазией стромальных клеток [70]. Он играет определенную роль в цикле травматизации и репарации тканей и местного продуцирования эстрогенов [108].

Регулярной внутриматочной регенерации, по некоторым данным, содействует экспрессия ОСТ4 в эндометрии человека [139]. Белок ОСТ4 (octamer-binding transcription factor 4) является ключевым фактором транскрипции в регуляции самообновления эмбриональных стволовых клеток и плюрипотентности в эмбриональные стволовые клетки и примордиальные зародышевые клетки. Исследования показали, что ОСТ4 также является ключевым фактором в перепрограммировании соматических клеток в плюрипотентное состояние [83]. Повышенная экспрессия ОСТ4 белка в первичных эндометриоидных стромальных клетках приводит к повышению миграционной активности клеток эндометрия и активации процесса эпителиально-мезенхимального перехода (epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) process), который, по многим данным, также способствует метастазированию раковых клеток [86].

Одним из основных маркёров гемопоэтических стволовых клеток человека является CD34. CD34 - мембранный белок, молекула межклеточной адгезии, играющая важную роль на ранних этапах крововетворения, обеспечивающая связывание стволовых клеток с внеклеточным матриксом костного мозга или напрямую со стромальными клетками. Он также служит белковым каркасом (скаффолдом) для присоединения специфичных гликанов, тем самым позволяя стволовым клеткам прикрепляться к лектинам, вырабатываемым клетками стромы или другими компонентами костного мозга. В строме эутопического эндометрия по данным исследования Virani S. и соавт. было обнаружено достаточно низкое содержание CD34-положительных клеток [58]. Однако в эктопических очагах повышение числа CD34-положительных прогениторных клеток отмечено вокруг новообразующейся сосудистой сети [111]. В качестве маркера эндотелиальных клеток, CD34 используется для иммуногистохимической оценки процессов ангиогенеза и васкуляризации [29,99]. Последние, в свою очередь, рассматриваются обязательной составляющей различных

патологических процессов, включая эндометриоз [75], и онкогенеза большинства опухолей [33,119].

На X Всемирном конгрессе по эндометриозу принят консенсус [10th World Congress in Endometriosis, Melbourne,2008], включающий наиболее перспективные научные инновационные исследования. Одно из направлений, подтверждающее существование предполагаемых эндометриальных эпителиальных и мезенхимальных стволовых прогениторных клеток, позволит уточнить их роль в генезе эндометриоидных поражений. Выявление маркеров эндометриальных стволовых мезенхимальных клеток должно способствовать изучению их роли в развитии эндометриоидных очагов [126].

Стволовые клетки эндометрия имеют длительный пролиферирующий потенциал и производят железоподобные и стромаподобные клетки. Аномальная пролиферация стволовых эндометриальных клеток может быть вовлечена в патогенез аденомиоза, а также эндометриоза и рака эндометрия [101].

Эктопическая эндометриоидная ткань подобна ткани нормального эутопического эндометрия. Имеются принципиальные различия: иммунные нарушения на разном уровне модулируют пролиферацию и локализацию клеток эндометрия; процессы апоптоза нарушены; механизмы неоангиогенеза усилены. В целом это нарушает физиологические процессы роста и элиминации эндометриоидных клеток.

В отличие от наружного генитального эндометриоза образование эндометриоидных гетеротопий при аденомиозе связано не с ретроградной менструацией [129] или метаплазией эпителия [86], а с инвагинацией базального слоя эндометрия [6]. Гетеротопии при аденомиозе являются производными базального, а не функционального слоя эндометрия и, соответственно, хуже реагируют на гормональную терапию, чем очаги наружного эндометриоза [13]. По данным Novak E.R. и Woodruff B.S., гиперплазия гладкомышечных элементов, окружающих очаги аденомиоза так или иначе выражена при любой степени инвазии [121].

1.4 Классификация аденомиоза

Аденомиоз может быть диффузным, очаговым или узловым и кистозным [2]. В настоящее время использование современных методов визуализации позволяет идентифицировать его как диффузное или очаговое утолщение соединительной зоны миометрия. Менее распространенные формы аденомиоза такие как аденомиома, аденоматозные полипы и кистозная форма аденомиоза также описывались в литературе ранее. Cullen T.S. [69] в 1908г. принадлежит первое подробное описание различных типов аденомиоза, включая солидный и кистозный варианты.

Согласно **классификации** диффузной формы внутреннего эндометриоза академика РАН Л.В.Адамян (1998) [3] выделяются:

I стадия – патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки;

II стадия – патологический процесс переходит на мышечные слои;

III стадия – распространение патологического процесса на всю толщину мышечной оболочки матки до ее серозного покрова;

IV стадия – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

С учетом особенностей морфофункциональной характеристики эндометриозных гетеротопий и по наличию признаков функциональной активности аденомиоза, выделяют четыре морфофункциональные формы АМ: растущий, стабильный, регрессирующий и смешанный. Такое деление позволяет оценить особенности каждого случая аденомиоза в целом.

Растущий АМ делится на два морфофункциональных варианта: пролиферирующий и секреторный. Пролиферирующий встречается до 24% случаев и характеризуется наличием желез различной величины и формы с разной степенью извилистости, иногда штопорообразны. Эпителий желез с морфологическими проявлениями, соответствующими средней и/или поздней стадиям пролиферации эндометрия, – призматический высокий, апикальные края клеток ровные и четкие. Ядра эпителиальных клеток местами

расположены на различных уровнях, в результате интенсивного деления и увеличения их количества, с сохранением постоянства нормальных фаз митотического цикла. Строма очагов АМ представлена вытянутыми клетками с удлинёнными ядрами и напоминает строму базального слоя эндометрия. Секретирующий АМ характеризуется наличием штопорообразных желез и эпителием с морфологическими проявлениями, типичными для фазы секреторных изменений эндометрия; цитогенная строма отечная, с потерей компактности расположения клеток и их децидуальным метаморфозом. Для аденомиоза с признаками секреции типичны нарушения кровообращения – кровоизлияния в просвет желез, в цитогенную строму, отложения гемосидерина. Эта морфофункциональная форма АМ встречается менее чем в 2% случаев [30].

Стабильный аденомиоз – железы слегка извиты с призматическим нефункционирующим индифферентным эпителием, цитогенная строма богата волокнистыми структурами и представлена типовыми клетками, аналогичными строме эндометрия – картина соответствует переходному и гипопластическому эндометрию. Частота этой морфофункциональной формы АМ – около 7,5%.

Регрессирующий аденомиоз отличается кистозной трансформацией желез с формированием микро- и макрокист, с различными этапами атрофии эпителия, строма – с постоянством и разной степенью склероза, коллагенизацией аргирофильных волокон, ангиоматозом и коллагенизацией капилляров. В кистознотрансформированных железах регрессирующего аденомиоза наблюдается тенденция к образованию грубых соединительнотканых сосочков, покрытых уплощенным эпителием. Частота регрессирующего АМ около 3%.

Смешанный аденомиоз – самая частая морфофункциональная форма, на долю которого приходится около 60%. Для него характерно сосуществование в одном наблюдении эндометриоидных гетеротопий с различным морфофункциональным состоянием. При этом даже в пределах одного очага можно обнаружить гистологические проявления различных направлений

эволюции аденомиоза. При смешанном аденомиозе рационально выделять случаи с преобладанием растущих или регрессирующих очагов, с признаками функциональной активности или без них. Разнообразие гистологической характеристики с асинхронностью морфофункционального состояния железистого и стромального компонентов эндометриоидных гетеротопий в пределах одного очага является типовой особенностью смешанного варианта аденомиоза. Это определяет возможность сочетания различных морфологических процессов: пролиферации, секреции, регрессии [5].

Выделяют также клинко-морфологические варианты развития аденомиоза – активный и неактивный. По мнению К. Schwab [132], морфофункциональная активность эндометриоза обусловлена изначально заложенной генетической информацией. Таким образом, разные по клинической активности варианты аденомиоза характеризуются не только различными морфологическими проявлениями, но и особенностями нарушения процессов пролиферации, апоптоза, инвазии, неоангиогенеза, а также функционирования внеклеточного матрикса и экспрессии факторов роста в стромальных и эпителиальных клетках очагов аденомиоза, что и обуславливает различия в механизмах их роста, развития, а также клинических проявлениях. Все перечисленное означает, что клиническая активность при аденомиозе зависит, прежде всего, от особенностей молекулярно-биологических процессов, вовлеченных в механизм возникновения и развития заболевания [73].

1.5 Клиническая картина аденомиоза.

Клиника внутреннего эндометриоза, проявляется различными симптомами: дисменореей, диспареунией, аномальными маточными кровотечениями и бесплодием. Однако из представленных ни один симптом не является патогномоничным для аденомиоза. Совершенно необъяснимо то, что женщины с аденомиозом различной степени тяжести (или различными формами аденомиоза) имеют симптомы различного типа. Вместе с тем обследование пациентов с аденомиозом, перенесших по различным показаниям

гистерэктомии, показали, что в около 30% случаев заболевание протекало бессимптомно, в то время как от 23% до 82% женщин имели тяжелые маточные кровотечения (в зависимости от степени тяжести аденомиоза) и от 28% до 48% - дисменорею. И хотя, как правило, частота и тяжесть симптомов коррелирует с тяжестью заболевания, тем не менее описываются случаи, при которых пациентки с тяжелой степенью аденомиоза не предъявляли никаких жалоб [137].

Длительные обильные менструальные кровотечения и дисменорея и/ или циклическая тазовая боль относятся к основным симптомам аденомиоза. Возникновение обильных менструаций объясняется расширением суммарной поверхности эндометрия вследствие увеличения размеров матки и нарушением ее сократительной функции, а межменструальное кровотечение — иммунной дисрегуляцией, изменениями экспрессии и активности матриксных металлопротеиназ. Получены также данные о диспареунии и спорадической нециклической тазовой боли при аденомиозе, однако частая коморбидность его с НГЭ, как и в случае сочетания с миомой матки, делает четкое определение причины тазовой боли затруднительным [16].

Среди всех причин женского бесплодия на долю аденомиоза приходится около 20-48%. Вторичное бесплодие при аденомиозе наблюдается в 4 раза чаще первичного [27,62]. В 48-96 % случаев женщины остаются бесплодными, несмотря на оперативное и гормональное лечение.

Показатели восстановления репродуктивной функции неутешительны – менее 20%, в том числе при использовании вспомогательных технологий (стимуляция овуляции, ЭКО и т.д.) [24].

Измененная перистальтическая активность матки - один из более доказанных фактов, объясняющих влияние аденомиоза на фертильность. Нарушение быстрого, устойчивого и точно направленного переноса спермы через матку, как следствие разрушения нормальной архитектуры 'архиметры' (соединительной зоны). Quinn M. (2007) также обнаружил, что аденомиоз сопровождается потерей нервных волокон в соединительной зоне эндометрий-

миометрия.

1.6 Инструментальная диагностика аденомиоза.

Эхографические критерии аденомиоза: от двух- к трехмерной ультразвуковой визуализации.

Диагностика аденомиоза (АМ), определяемого как результат инвазии гетеротопического эндометрия в подлежащие слои миометрия, в настоящее время представляет определенные трудности. Так, средняя точность клинической диагностики, по данным В.Н. Демидова и соавт. (1997) равна 65,9%; А.В. Сорокиной (2015) – 50% [26]. Согласно полученным данным Ф.А. Таган и соавт. (2013), показатели дооперационной диагностики АМ, основанной только на клинических проявлениях, колеблются от 3 до 26%. Приведенные сведения подчеркивают значимость дополнительных методов исследования.

До настоящего времени приоритет в диагностике АМ сохраняется за морфологическим исследованием операционного материала [120,138,9]. Критерием определения АМ, согласно работам Uduwela A.S., Ferrera M.A., Aiging L. (2000), является инвагинация слизистой тела матки не менее 0,2-0,25см. ниже уровня соединения эндо- и миометрия [81].

Вместе с тем, отсутствие четкой стандартизации при определении пенетрации эндометрия в подлежащий слой миометрия может объяснять вариабельность частоты диагностики АМ – от 10 до 50% при гистерэктомии [6].

Традиционная двухмерная трансвагинальная эхография (2D ТВЭ) с оценкой характеристик, указывающих на аденомиоз, увеличивает клиническую точность с 25% до 68-89%.

Впервые, еще в 1997г., В.Н.Демидов и соавт., обобщив накопленный опыт, представили диагностические эхографические критерии АМ, используемые и по сегодняшний день. Наиболее характерными из них являлись: анэхогенные трубчатые структуры, идущие от эндометрия по направлению к миометрию (“линейные страты”), в области базального слоя

эндометрия – небольшие округлой или овальной формы гипо- или анэхогенные включения; неравномерность толщины базального слоя эндометрия; его зазубренность и/или исчерченность; в миометрии, непосредственно примыкающем к полости матки - отдельные участки повышенной эхогенности, шаровидная форма матки, асимметрия толщины и диффузная васкуляризация ее стенок. С учетом характерных для аденомиоза эхографических признаков, по данным авторов, 2D ТВЭ увеличивала точность клинической диагностики до 88,7%, однако, эффективность определения формы и степени распространенности заболевания оставалась на уровне 67% [37].

Проводимые в дальнейшем исследования, посвященные вопросам диагностики аденомиоза, демонстрировали также высокую чувствительность традиционного 2D ТВ УЗИ при более низкой ее специфичности.

У Sun Y.L. и соавт. (2010) в ретроспективном анализе предоперационных ТВ эхограмм 213 пациентов диагноз АМ также основывался на наличии одного или нескольких следующих ультразвуковых признаков: шаровидная форма матки, плохое определение СЗ, эхогенные линейные страты субэндометрия, передне-задняя асимметрия миометрия, кисты и неоднородная его эхоструктура [143]. Чувствительность и специфичность ТВ УЗИ была сопоставима с данными В.Н. Демидова и соавт. и составили 87% и 60%, соответственно. При этом наличие “субэндометриальных линейных страт” имело самую высокую диагностическую точность, а распространенность заболевания достигала значения 40% [14].

В другом проспективном исследовании, включившем 70 пациентов, по данным ТВЭ перед гистерэктомией, распространенность аденомиоза практически не отличалась от полученных ранее показателей и составила 37%. Аденомиоз определялся при наличии, по меньшей мере, одного из следующих эхографических признаков: неравномерная эхоструктура миометрия, шаровидная форма матки, асимметричная толщина миометрия передне-задней стенок, субэндометриальные миометриальные кисты, субэндометриальные “линейные страты” или плохая визуализация СЗ. Чувствительность и

специфичность метода составили 80,8% и 61,4%, соответственно. Такие признаки, как равномерно увеличенная матка шаровидной формы, экзогенные “линейные страты” субэндометрия и миометриальные кисты, обладали наивысшей точностью диагностики. Как и в предыдущих исследованиях, “линейные страты” были признаны наиболее специфическими эхографическими критериями аденомиоза (95,5%) [144].

В 2009 году Meredith S.M. и соавт. опубликовали результаты систематического обзора, касающегося точности ТВЭ для диагностики аденомиоза [114]. Он включал 14 исследований, проведенных в период с 1966 по 2007 годы с участием 1895 женщин. Их анализ показал, что общая распространенность аденомиоза составила 27,9% (95 ДИ, 25,5-30,3). Вероятность наличия аденомиоза с аномальной трансвагинальной эхографией достигала 66,2% (95 ДИ, 61,6-70,6), в то время как вероятность аденомиоза при неизменной эхографической картине - лишь 9,1% (95 ДИ, 7,3-11,1). Учитывая включение в обзор очень старых исследований, проведенных во времена недоступности высокочастотных датчиков и отсутствия 3D сканирования, сегодня точность показателей этих исследований может считаться не актуальной. Аналогичные выводы можно сделать и на основании анализа обзора литературы Levgur M. за 1949-2005 годы, в котором диапазон чувствительности для диагноза аденомиоза с помощью трансвагинальной эхографии колебался между 50% и 87% [106].

В настоящее время на основании данных ультразвукового и магнитно-резонансного исследований разработаны диагностические критерии для постановки диагноза аденомиоза [9].

Согласно клиническим рекомендациям от 2015г, для 2D эхографии были сформулированы следующие ультразвуковые признаки, позволяющие выявить степень распространения аденомиоза; так для 1 степени это:

- небольшие (диаметром около 1мм), идущие от эндометрия по направлению к миометрию анэхогенные трубчатые структуры;
- в области базального слоя эндометрия небольшие диаметром около 1-

2мм гипо- и анэхогенные включения круглой или овальной формы;

- неравномерность толщины базального слоя эндометрия;

- зазубренность или изрезанность базального слоя эндометрия;

- выявление “откусанности” или локальных дефектов эндометрия;

- в миометрии, непосредственно примыкающем к полости матки - отдельные участки повышенной эхогенности толщиной 3 мм;

- толщина стенок матки при 1 степени не отличалась от нормативных параметров.

- ультразвуковые признаки 1 степени распространения заболевания характерны также и для всех других степеней внутреннего эндометриоза.

При 2 степени распространенности, на сканограммах выявляются:

- увеличение толщины стенок матки, превышающее верхнюю границу нормы;

- утолщение одной стенки матки, по сравнению с другой, на 0,4 см и более;

- в миометрии, непосредственно примыкающем к полости матки, зона повышенной неоднородной эхогенности различной толщины;

- в зоне повышенной эхогенности небольшие округлые анэхогенные образования диаметром 2-5мм, а также жидкостные полости разной формы и размеров, содержащие мелкодисперсную взвесь (кровь), либо плотные включения небольшой эхогенности (сгустки крови);

Толщина матки при аденомиозе 2 степени увеличена, приблизительно, у половины больных.

При 3 степени распространённости:

- увеличение переднезаднего размера и толщины одной из стенок матки;

- в миометрии - зоны повышенной неоднородной эхогенности, занимающие более половины толщины стенки матки;

- в области эхогенной зоны - анэхогенные включения диаметром 2-6мм или кистозные полости разной формы и размеров, содержащие мелкодисперсную взвесь;

-в области патологического образования - множественные близко расположенные полосы средней и низкой эхогенности, ориентированные перпендикулярно к плоскости сканирования;

-в области переднего фронта сканирования – зоны повышенной эхогенности, а также в области дальнего фронта - анэхогенной зоны;

-несоответствующее концу второй половины менструального цикла уменьшение толщины эндометрия.

Толщина матки при аденомиозе 3 степени увеличена практически у всех пациенток.

Для узловой и очаговой форм аденомиоза:

-наличие в стенке матки зоны повышенной эхогенности- образования круглой или овальной формы с ровными контурами - при узловой, неровными - при очаговой форме;

-небольшие (диаметром 2-6 мм) анэхогенные включения или кистозные полости, содержащие мелкодисперсную взвесь;

-повышенная эхогенность около переднего фронта образования и пониженная – около дальнего;

-в патологическом очаге средней и низкой эхогенности наличие близко расположенных полос, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования;

-деформация срединного “маточного эха” - при подслизистом расположении узла.

Толщина матки при очаговой и узловой формах аденомиоза зависит от размеров патологического образования.

Однако представленные выше эхографические особенности, ассоциированные с аденомиозом, по мнению ряда авторов [45,130], не являются строго патогномичными для обсуждаемой патологии. Например, кисты миометрия могут являться результатом дегенеративных изменений в миоматозном узле или последствием терапии тамоксифеном. Веерообразные затенения также нередко наблюдаются при миомах из-за наличия

кальцификатов и/или кист. Неравномерность или прерывистость СЗ также характерны для миом по критериям FIGO 1,2 или 3 или начальных стадий рака эндометрия. Злокачественная трансформация эндометрия также может сопровождаться прерывистой плохо дифференцированной СЗ. Кроме того, обсуждаемые выше многочисленные эхографические признаки АМ имеют различную диагностическую точность, в тоже время минимальное сочетание последних, обладающих наибольшей диагностической ценностью так и не определено.

Вместе с тем известно, что выраженность ультразвуковых признаков аденомиоза может не соответствовать тяжести клинических проявлений [22]. Согласно рекомендациям экспертов ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) [Van Den Bosh T., Dueholm M., Leone F.G. et al., 2015] "...ультразвуковое исследование описывает признаки аденомиоза, но не классифицирует степень его распространенности".

И, тем не менее, предметом пристального внимания ведущих специалистов в области эндометриоза, по-прежнему, остается выявление его начальных форм. Высокий процент аденомиоза, ассоциированного с первичным и вторичным бесплодием, привычными потерями беременности, предопределяет актуальность своевременной диагностики аденомиоза именно на ранних стадиях процесса [104,40].

В научной литературе о диагностической роли традиционной 2D эхографии можно встретить полярные мнения. Так, согласно точке зрения Давыдова А. И. и др. [19], "...возможности выявления АМ I степени с помощью 2D эхографии минимальны и этот диагноз, в определенной степени, является гистологической находкой".

Магнитно-резонансная томография (МРТ) повышает дооперационную диагностику аденомиоза, с чувствительностью - 87%, и специфичностью - 100%. Столь высокая диагностическая ценность метода достигается благодаря способности визуализации СЗ, которая разрушается при аденомиозе [141].

Вместе с тем отдельным исследованиям, посвященным вопросам

диагностики аденомиоза, удается демонстрировать сопоставимую с МРТ и/или гистологическим заключением, чувствительность и специфичность 2D эхографии, тем не менее в отличие от МРТ, 2D ТВЭ носит преимущественно описательный характер, выделяя такие качественные изменения миометрия как гетерогенность, гипертрофия, наличие кист и др; [141].

Чрезвычайно важную роль, в повышении точности диагностики АМ, сыграли последние исследования Керкер К. и соавт. [144], в которых авторы предложившие рассматривать нечеткость СЗ в качестве патогномичного эхографического критерия аденомиоза, показали, что данный критерий обладает высокой диагностической специфичностью, при относительно низкой чувствительности. Ahmed AI. [67], проведя аналогичное Керкер К. исследование с использованием 3D сканирования в коронарной плоскости матки, подтвердил высокую (80%) диагностическую точность “туманной, плохой четкости и неравномерной СЗ” в качестве критерия диагностики аденомиоза. В отличие от стандартной 2D эхографии, получение коронарного среза полости матки при 3D сканировании, предоставляет возможность оценить СЗ боковых стенок и дна матки, кроме того, с помощью постобработки формы посредством VCI (Volume Contrast Imaging - Объемное контрастное изображение) более четко визуализировать гипоэхогенную структуру СЗ.

Таким образом, можно полагать, что возможность 3D визуализации боковых границ СЗ на одном изображении позволит значительно расширить потенциал эхографии в выявлении начальных изменений не только наружного, но и внутреннего миометрия [67], а именно СЗ, изучить её целостность, оценить возможность выделения ее в качестве надежного критерия, ассоциированного с аденомиозом [141]. Последнее и явилось основанием для выполнения одной из задач нашего исследования.

В одном из последних исследований были изучены диагностические возможности **магнитно-резонансной спектроскопии**. Данный метод основан на изучении биохимических изменений тканей при различных заболеваниях. Магнитно-резонансная спектроскопия является неинвазивным методом и не

использует ионизирующего излучения. В связи с тем, что для выполнения этого исследования требуется максимальная неподвижность органа, потому МР-спектроскопия матки сопряжена с рядом трудностей и широко не используется. По данным МР-спектроскопии, узлы аденомиоза в большинстве случаев имеют холиновый, креатининовый и липидный пики. Холиновый пик объясняется солидным строением опухоли и биохимической активностью мембран. Отсутствие лактатного пика (отражающего анаэробный гликолиз – максимально выражен в интенсивно пролиферирующих тканях) указывает на доброкачественность опухолевидного образования. Липидный пик указывает на наличие значительного количества жирных кислот в узлах аденомиоза, что характерно для некротических процессов, однако, причина повышения концентрации липидов в узлах аденомиоза требует уточнения. МР — спектры отражают процессы метаболизма в узле и могут дать дополнительную информацию перед оперативным лечением [20].

1.7 Лечение больных аденомиозом.

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

Частота встречаемости эндометриоза при аденомиозе составляет 80,6%, а распространенность аденомиоза при эндометриозе 91,1% [43].

По данным Donato N., (2014), частота аденомиоза достигает 70–90 % среди всех случаев эндометриоза, при этом - изолированный аденомиоз наблюдался лишь у 24% обследованных, а сочетание с овариальными формами (эндометриоидные кисты и эндометриоидные гетеротопии) у 33,6%, с глубоким инфильтративным эндометриозом – у 42,4% обследованных [125].

Главная цель лечения пациенток с симптоматическим аденомиозом — купирование характерных симптомов (боль, мено- метроррагия, анемия). Большинство пациенток с аденомиозом завершили свои репродуктивные планы, и в случае тяжелых клинических проявлений и безуспешности

медикаментозной терапии многие женщины решаются на радикальное хирургическое лечение (гистерэктомия). Однако, поскольку в последние годы отмечается четкая тенденция к более позднему деторождению, нередко необходимо применение органосохраняющих методов лечения [28]. В связи с тем, что точная причина одновременного развития НГЭ и аденомиоза пока не установлена, ряд общих молекулярно-генетических отклонений эндометрия и особенностей переходной зоны миометрия диктуют сходные подходы к их лечению, и медикаментозная терапия может иметь ключевое значение. Поскольку не существует консенсуса относительно наиболее подходящих методов лечения аденомиоза, в тех случаях, когда женщина хочет сохранить матку, можно предложить один из следующих методов лечения: КОК, даназол, аГнРГ, гестринон, ЛНГ-ВМС, НПВС или органосохраняющее хирургическое лечение в случае узловой формы аденомиоза, либо комбинацию нескольких методов лечения [100].

1.8 Хирургическое лечение больных аденомиозом.

Выбор тактики оперативного лечения представляет значительные сложности, поскольку результаты хирургического и гормонального лечения аденомиоза недостаточно эффективны и частота рецидивов составляет около 15-21%, а при длительном наблюдении (через 5 лет) достигает свыше 50-55% [31].

Тактика хирургического лечения больных аденомиозом зависит от степени распространения и формы аденомиоза – диффузная или узловая, а также от репродуктивных планов пациентки и ее желания сохранить матку. При аденомиозе эндометриоидная инфильтрация может распространяться на незначительную или существенную часть миометрия, однако отграничить здоровую ткань от измененной бывает весьма проблематично в связи с отсутствием четкой демаркационной линии. Это неизбежно приводит к удалению и здоровой ткани в ходе операции во избежание рецидива заболевания.

При узловых формах аденомиоза органосохраняющее хирургическое

лечение служит методом выбора, особенно у нерожавших женщин, поскольку позволяет восстановить нормальное анатомическое строение внутренних половых органов женщины и сохраняет способность к деторождению. Проводится лапароскопическое иссечение узлов с последующим восстановлением стенки матки. Однако, если пациентка выбирает органосохраняющее хирургическое лечение, она должна быть информирована не только о возможном рецидивировании заболевания, но и о возможных хирургических рисках и неясных последствиях в отношении фертильности, поскольку функциональное состояние матки и фертильность после такой операции невозможно точно предусмотреть. Показания для радикальной операции при аденомиозе: отсутствие эффекта от гормональной терапии (длительные кровотечения, сопровождающиеся анемией, выраженный болевой синдром, в том числе диспареуния); диффузная форма аденомиоза, сочетание с другими патологическими процессами в матке (миома матки, патология эндометрия или шейки матки и др.) и при реализованной репродуктивной функции [96].

Представленный обзор свидетельствует о том, что несмотря на высокую частоту распространения аденомиоза, до настоящего времени нет единого мнения о его патогенезе и механизмах влияния на фертильность. Не сформирован алгоритм ведения пациенток с различными формами и стадиями диффузной формы аденомиоза. Не менее важной остается проблема ранней постановки диагноза и трудность выбора оптимальной тактики лечения данного заболевания.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих). С 2014 г. по 2017 г. в гинекологическом отделении (заведующий - академик РАН, д.м.н., профессор Л. В. Адамян) прооперировано 150 пациенток с различными формами аденомиоза, в возрасте 18-55 лет.

Научное исследование одобрено Комитетом по этике ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава РФ (протокол № 4) от 4 апреля 2015 г.

Когортное исследование носило ретроспективно-проспективный характер. Для сравнительного анализа различных форм заболевания пациентки были разделены на две группы:

- **Первую (1) группу** составили 60 пациенток с диффузной формой аденомиоза (ДАМ).

- **Вторую (2) группу** 90 женщин с узловой формой аденомиоза (УАМ).

Согласно дизайну исследования (рисунок 1) на первом этапе с помощью 2D и 3D УЗИ осуществлялось установление диагноза, проводилась оценка клиничко-анамнестические и лабораторных данных. Сравнивались показатели 2D и 3D УЗИ 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 поражения смежных органов наружным генитальным эндометриозом, необходимостью реализации репродуктивной функции. Во время оперативного лечения были получены фрагменты миометрия, пораженного аденомиозом, а также образцы эутопического и эктопического эндометрия для проведения анализа экспрессии маркеров стволовых клеток.

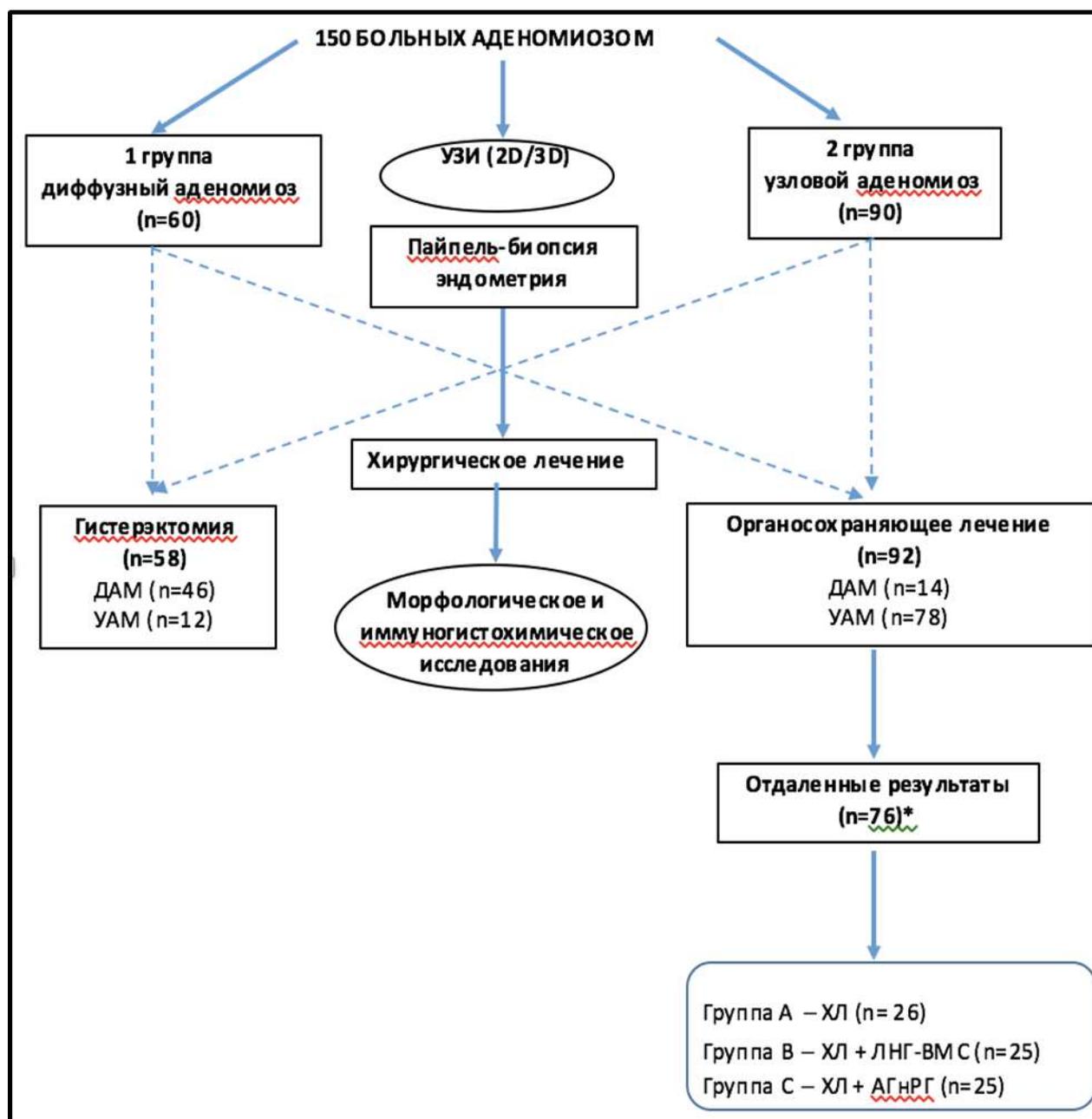


Рисунок 1. Дизайн исследования (* - 16 пациенток выбыли из исследования в связи с отдаленным местом жительства и отсутствием возможности проведения контрольного исследования; ХЛ – хирургическое органосохраняющее лечение).

Далее для осуществления третьего этапа исследования, операционный материал направляли на гистологическое исследование. Взятие материала для иммуногистохимического исследования в 1 группе осуществляли путем иссечения участка миометрия с расположенными в нем эндометриоидными гетеротопиями. Во 2 группе для этих целей производился забор ткани узла

аденомиоза и эндометрия. Анализ экспрессии маркеров стволовых клеток Musashi-1, SOX-2, Oct-4, CD34 иммуногистохимическим методом выполняли в патологоанатомическом отделении (заведующий - 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.

Критерии включения в исследование:

- Наличие клинических проявлений аденомиоза и установленный диагноз аденомиоз (диффузная и узловая формы);
- Возраст пациенток – от 18 до 55 лет;
- Период обращения в отделение оперативной гинекологии НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова с 2014 по 2017;
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- Наличие миомы матки
- Наличие злокачественных новообразований;
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии;

2.2 Методы исследования.

Методы исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1.

	1 группа (n=60)	2 группа (n=90)	Всего	
Сбор клинико-anamnestических данных	60	90	150	
УЗИ органов малого таза				
	2D УЗИ	60	90	150
	3D УЗИ	20	20	40
Морфологическое исследование	60	90	150	
Иммуногистохимическое исследование				
	Миометрий, пораженный аденомиозом*	20	20	40
	Пайпель -биопсия эндометрия в фазу секреции**	20	20	40
	Пайпель-биопсия эндометрия в фазу пролиферации**	20	20	40

* - материал получен в ходе оперативного лечения

** - материал получен при пайпель-биопсии эндометрия в секреторную и пролиферативную фазы менструального цикла, предшествующего дате оперативного лечения.

2.2.1 Клинико-лабораторные методы исследования

В обследование перед оперативным вмешательством входило: обязательные исследования, исследования по медицинским показаниям и специальные методы исследования.

Изучение анамнестических данных проведено на основании анализа преморбидного фона, характера перенесенных экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, сопутствующей патологии, наследственной

предрасположенности к ним. Более подробной оценке подвергались ранее перенесенные хирургические вмешательства. Для выявления наследственных заболеваний проводили подробный сбор семейного анамнеза.

Клиническое исследование включало: общий осмотр пациентки, оценку антропометрических характеристик (рост, вес, индекс массы тела), измерение артериального давления (АД) и пульса. При осмотре проводили оценку телосложения, характера оволосения, состояния и распределения подкожной жировой клетчатки. Проводили осмотр и пальпацию молочных желез, щитовидной железы, а также органов брюшной полости. Анализировали особенности менструальной, сексуальной и репродуктивной функций.

Изучали жалобы и причины обращения пациенток в стационар, их длительность, клинические проявления, проводившееся ранее лечение (оперативное и консервативное), его эффективность. Во время гинекологического исследования проводили осмотр наружных половых органов, оценку их развития и анатомических особенностей, а затем осмотр шейки матки в зеркалах. Проводили бимануальное (влагалищно-абдоминальное) исследование - оценивали величину матки, состояние придатков матки, наличие спаечного процесса в малом тазу.

Лабораторные исследования проводились по общепринятым методикам до поступления в стационар, перед операцией и в послеоперационном периоде. Из лабораторных методов исследования были использованы: клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение групповой и резус принадлежности крови, анализ биохимических параметров и гемостазиограммы, реакция Вассермана, тест на ВИЧ-инфекцию и HBS-антиген, гормональное исследование, электрокардиография, рентгенография органов грудной полости, микроскопическое исследование отделяемого половых органов на состав микрофлоры, цитологическое исследование шейки матки. По показаниям проводилось ультразвуковое исследование сердца, органов брюшной полости.

Всех женщин перед оперативным лечением консультировали терапевт и

анестезиолог, при необходимости осуществлялась консультация другими специалистами (кардиологом, эндокринологом, общим хирургом).

2.2.2 Инструментальные методы исследования

2D Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковое исследование органов малого таза выполняли в отделении функциональной диагностики (заведующий – профессор, д.м.н. А.И. Гус) ФГБУ «НЦАГиП им. В. И. Кулакова» Минздрава России с помощью приборов Aloka ProSound Alpha 10 (Япония), Toshiba Xario (Япония), с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков 3,5 и 5,0 МГц.

Ультразвуковое исследование проводили в I фазу цикла (на 5-10 день). Для исключения наличия объемных образований в малом тазу начинали сканирование трансабдоминально (с наполненным мочевым пузырем). После его опорожнения продолжали вагинальным датчиком: оценивали положение матки в полости малого таза, ее форму, размеры (длина, переднезадний, ширина), изучали структуру миометрия, толщину эндометрия, наличие расширенных вен малого таза, патологии маточных труб и шейки матки, подсчитывали количество антральных фолликулов, объем яичников.

2.3 Специальные методы исследования.

2.3.1 3D трансвагинальная эхография

Трехмерная трансвагинальная эхография (3D ТВЭ) и доплерометрия органов малого таза была проведена 40 из 150 включенных в исследование женщин. Всем пациенткам сначала проводили 2D (двухмерное) трансвагинальное ультразвуковое исследование. Затем, при наличии показаний, проводилась 3D трансвагинальная эхография. Основными показаниями к проведению 3D ТВЭ были:

- трудности постановки диагноза после полного комплекса исследований, включая данные 2D ТВЭ;

- невозможность установления степени распространенности заболевания по данным 2D ТВЭ;
- необходимость уточнения формы заболевания (диффузная, узловая, диффузно-узловая, кистозная);
- оценка возможности и целесообразности проведения органосохраняющего оперативного лечения.

3D трансвагинальная эхография была произведена всем пациенткам во II фазе менструального цикла, при не полностью опорожненном мочевом пузыре и очищенной толстой кишке. 3D ТВЭ проводили в режиме VCI plane (volume contrast imaging-объемное контрастное изображение) с реконструкцией полости матки в коронарном сечении с томографическими срезами от 2 до 10 мм, использовалась опция OmniView в мультипланарном режиме. Регистрацию эхографических изображений производили на жесткий диск прибора в виде цифровых изображений в 2-мерном режиме, фотографий и видеофайлов в 3D/4D режиме, объемных видеофайлов.

Данные 2D и 3D ТВЭ были оценены и сравнены между собой на предмет чувствительности и специфичности. Было проведено сопоставление различных эхографических признаков в точности установления диагноза. Сравнены возможности визуализации характерных признаков аденомиоза с помощью данных методик. Впоследствии диагноз был подтвержден после проведенного оперативного лечения с помощью гистологического исследования.

Трансвагинальное сканирование органов малого таза было выполнено на аппарате Voluson E-8 с использованием многочастотного 3D трансвагинального датчика (2.8-10 МГц). 3D ТВЭ проводили для забора объема матки и получения коронарного среза. От двух до 4 статических объёмов матки по шкале серых тонов были получены в сагиттальной и поперечной плоскостях. Метод получения эхографических объемов был стандартизирован в соответствии со следующими критериями: частота от 6 до 9 МГц, увеличение матки до половины экрана, угол развертки 120°, скорость развертки регулировалась в диапазоне от среднего до максимального качества, а также размер 3D-окна,

превышающий размер матки на 1 см с каждой стороны. Коронарный срез восстанавливающей техники включает размещение прямой или кривой линии (OmniView или воспроизводящий режим) вдоль полосы эндометрия на сагиттальных и поперечных срезах (панель А и В мультипланарного вида).

Мультипланарный вид был изменяем до тех пор, пока из внешнего профиля матки и ее полости с билатеральной визуализацией интерстициальной части маточных труб не было получено удовлетворительное изображение в коронарном срезе. Объемное контрастное изображение (VCI) было применено (2-4 мм толщина среза) с объемной визуализацией (смешанная световая поверхность и градиент света). Далее ультразвуковые объемы хранились на жестком диске аппарата и использовались впоследствии для анализа. На коронарном срезе соединительная зона (СЗ) проявляется как гипоэхогенная зона вокруг эндометрия. При использовании модальности объемного контрастного изображения (VCI) с 2-4-мм срезами она может рассматриваться четко во всех плоскостях мультипланарного вида, в то время как при 2D-ТВЭ визуализация у большинства пациентов затруднена. Поэтому измерения СЗ проводились только на многоплоскостных 3D с помощью VCI. Были описаны неоднородность и инфильтрация гипоэхогенной СЗ при гиперэхогенной ткани эндометрия. Толщину СЗ измеряли как расстояние от базального эндометрия до внутреннего слоя наружного миометрия. Мы определяли: СЗ_{min} (которая может быть рассмотрена как обычная толщина СЗ в течение любой фазы цикла и не зависит от аденомиоза), СЗ_{max}, наличие изменений структуры СЗ, максимальную толщину миометрия, наличие кист миометрия, асимметрии стенок миометрия и гетерогенных областей в миометрии. СЗ_{max} и СЗ_{min} были определены как наибольший и наименьший размер СЗ, измеренные в коронарном или продольном срезе на любом уровне матки (дно, передняя, задняя и боковые стенки). Максимальная толщина миометрия как расстояние от базального эндометрия до серозной оболочки матки - измеряется на том же уровне, что и СЗ_{max}. Выявляли изменения самой СЗ, такие как, неоднородность структуры и инфильтрация в гипоэхогенном внутреннем

миометрии при гиперэхогенной ткани эндометрия или не четко определяемая СЗ как неравномерность контура миометрия на границе с эндометрием. Неоднородный миометрий, перпендикулярные плоскости сканирования линейные страты, асимметрия миометрия и кисты были определены, как и при применении 2D. Кроме того, пропорции СЗ рассчитывали, как отношение максимальной СЗ к общей максимальной толщине миометрия, выраженное в процентах, а также $C3dif$ как $C3max - C3min$.

Коронарный срез восстанавливающей техники включает размещение прямой или кривой линии (OmniView или воспроизводящий режим) вдоль полосы эндометрия на сагиттальных и поперечных срезах (панель А и В мультипланарного вида). Мультипланарный вид был изменяем до тех пор пока в коронарном срезе из внешнего профиля матки и ее полости не было получено удовлетворительное изображение с билатеральной визуализацией интерстициальной части маточных труб. Объемное контрастное изображение (VCI) было применено (2-4 мм толщина среза) с объемной визуализацией (смешанная световая поверхность и градиент света). На коронарном срезе СЗ проявляется как гипозоногенная зона вокруг эндометрия. При использовании модальности объемного контрастного изображения (VCI) с 2-4-мм срезами она может рассматриваться четко во всех плоскостях мультипланарного вида, в то время как при 2D-ТВЭ эта зона плохо визуализируется у большинства наших пациенток. Поэтому измерения СЗ проводились только на многоплоскостных 3D с помощью VCI.

Диагностика диффузной формы АМ, на мультипланарных, коронарных и продольных срезах, получаемых посредством 3D эхографии, включала измерение максимальной и минимальной толщины соединительной (узловой) зоны от базального слоя эндометрия до внутренней границы наружного миометрия ($C3max$, $C3min$), разницу между максимальной и минимальной толщиной соединительной зоны ($C3dif=C3max - C3min$) и отношение максимальной толщины соединительной зоны к общей максимальной толщине миометрия. Энергетический доплер был использован для оценки

васкуляризации ткани миометрия.

Мы оценили уровень точности диагностики для каждого из результатов ТВЭ, вычисляя чувствительность, специфичность и точность.

2.3.2 Лапароскопия

Лапароскопию выполняли в гинекологическом отделении Центра (заведующий – академик РАН, д.м.н., профессор Л.В. Адамян) в условиях эндотрахеального наркоза по стандартной закрытой методике. После опорожнения мочевого пузыря, при горизонтальном положении больной на спине в положении для литотомии через разрез в области пупка в брюшную полость вводили иглу Вереща и с помощью инфлятора Endoflator или Thermoflator (KarlStorzGmbH&Co., Германия) осуществляли наложение пневмоперитонеума с давлением в 15 мм.рт.ст. Для наложения пневмоперитонеума использовали газ CO². После извлечения стилета в гильзу троакара вводили лапароскоп HopkinsII (0°) (KarlStorzGmbH&Co., Германия) и больную переводили в положение Тренделенбурга (20-30°). Для дополнительных проколов брюшной стенки использовали 5 мм троакары с винтовой нарезкой (AppleMedicalCorp., США или KarlStorzGmbH&Co., Германия). При проведении вмешательств использовали: электрохирургические генераторы Autocon 200 и Autocon 350 и стандартные моно- и биполярные инструменты (KarlStorzGmbH&Co., Германия), мощностью до 60 Вт, работающие в непрерывном режиме и режиме ультрапульсации. При лапароскопии оценивали: форму, размеры, расположение узлов аденомиоза и степень распространенности диффузной формы аденомиоза, а также наличие другой патологии матки, состояние придатков матки, проходимость маточных труб с помощью хромопертубации, наличие спаечного процесса и дополнительных образований в брюшной полости. Изучали локализацию и распространенность наружно-генитального эндометриоза: на брюшине малого таза, в области Дугласова пространства, крестцово-маточных связок, на органах брюшной полости.

2.3.3 Жидкостная гистероскопия

Жидкостная гистероскопия жестким гистероскопом фирмы “Karl Storz” с наружным диаметром 5 мм позволяла изучить состояние полости матки и уточнить характер внутриматочной патологии. Полость матки осматривали при наполнении ее стерильным физиологическим раствором. Гистероскопию проводили под внутривенным наркозом. Гистероскопия у всех пациенток сочеталась с диагностическим выскабливанием эндометрия и последующим гистологическим исследованием соскобов. При резектоскопии использовали гистерорезектоскоп “Karl Storz” с наружным диаметром 8 мм, с оптикой 0° и 12°.

Состояние больной **в послеоперационном периоде** оценивали по результатам клинического анализа крови, анализа мочи, гемостазиограммы и биохимических показателей крови, контрольного ультразвукового исследования. В послеоперационном периоде проводили комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на улучшение трофики тканей и условий заживления, восстановление полноценной генеративной функции. Программа реабилитации включала воздействие физическими факторами с первых суток после операции в интенсивном режиме. Всем пациенткам была назначена антибиотикотерапия. По показаниям в послеоперационном периоде проводили симптоматическое медикаментозное лечение и инфузионную терапию. Результаты (возобновление симптомов заболевания и/или восстановление репродуктивной функции) проведенного органосохраняющего хирургического лечения были оценены через 3-6 месяцев после операции у 76 из 92 пациенток. Из 76 пациенток были сформированы три группы: в группу А (n=26) вошли пациентки, которым была проведена органосохраняющая операции и назначено гормональное лечение, однако курс гормонального лечения не был завершен (побочные эффекты, плохая переносимость препарата, немедицинские причины), в группу В (n=25) – пациентки, которым после проведения органосохраняющей операции была установлена ЛНГ-ВМС на 6 и более месяцев, в группу С (n=25) – пациентки, которым после

проведения органосохраняющей операции назначался аГнРГ на 3-6 месяцев.

2.3.4 Патоморфологическое исследование.

Проводилось в патологоанатомическом отделении (зав. – д.м.н., профессор А.И. Щеголев) ФГБУ “НЦАГиП им. академика В.И.Кулакова” Минздрава России. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине с фосфатным буфером, обрабатывали в аппарате гистологической проводки тканей и заливали в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала, как правило, не превышало двух суток. После чего получали серийные парафиновые срезы (не менее 12 на препарат), толщиной 4–5 мкм. Срезы фиксировали на полилизиновые предметные стекла, покрытые адгезивом, и инкубировали в термостате при 37°C в течение 12 часов. Далее срезы депарафинировали и обезвоживали в батарее из 3-х ксилолов, 2-х абсолютных спиртов, 2-х 95% спиртов, 80% и 70% спирта и дистиллированной воды. Одно стекло для каждого случая окрашивали гематоксилин-эозином. Исследование гистологических препаратов проводилось в световом микроскопе при увеличении от x40 до x1000.

2.3.5 Иммуногистохимическое исследование

Для иммуногистохимического исследования было отобрано по 20 образцов диффузной и узловой формы аденомиоза, верифицированных при гистологическом изучении препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, а также эутопический эндометрий каждого из этих случаев, полученный при проведении пайпель-биопсии эндометрия в секреторную и пролиферативную фазу менструального цикла, предшествующего дате оперативного лечения.

Для иммуногистохимического исследования готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высоко адгезивные стекла и сушили при температуре 37°C в течение 18 часов. После депарафинизации проводили регидратацию в батарее спиртов 95°, 80°, 70°, инкубируя в каждом растворе по 2 минуты. Восстановление антигенной активности проводили в PT Link («Dako»)

при температуре 97°C в течение 20 мин в 10 мм цитратном буфере рН 6,0. Остывшие стекла помещали во влажные камеры (для предотвращения высыхания срезов) и инкубировали 15 минут в 3% растворе перекиси водорода для блокирования эндогенной пероксидазы. Реакцию с первичными антителами проводили в течение 30 минут при комнатной температуре.

Для изучения экспрессии маркеров стволовых клеток Musashi1 в ядрах и цитоплазме клеток эутопического и эктопического эндометрия использовали кроличьи поликлональные антитела к Musashi-1 (Msh1) (ab21628, 1:100, Abcam) и к циклооксигеназе-2 (COX2) (1:200, Invitrogen), а также мышинные моноклональные антитела к OCT4 (MRQ-10, 1:100, Cell Marque). Выявление кровеносных сосудов проводили путем иммуногистохимического исследования с использованием готовых к употреблению моноклональных мышинных антител к CD34 (клон QVEnd/10). Для визуализации мест связывания антител с антигенами использовали реакцию окисления субстрата 3,3-диаминобензидина (ДАБ) пероксидазой хрена в присутствии перекиси водорода с образованием водонерастворимого конечного продукта коричневого цвета системы «EnVision» («Dako Cytomation»). Для правильной постановки реакций ставили положительные и отрицательные контроли. В качестве отрицательных контролей брали образцы исследуемых срезов, которые подвергались стандартной процедуре иммуногистохимической реакции, но без добавления первичных антител. Положительные контроли для каждого антитела выбирали в соответствии со спецификациями фирмы производителя. После проведения реакций срезы подкрашивали гематоксилином и заключали в синтетическую среду «Shandon mount TM» (USA).

Количественную оценку экспрессии Musashi-1 и COX-2 проводили по уровню оптической плотности продукта реакции эпителиальных и стромальных клеток, отражающий уровень экспрессии маркеров, эутопического эндометрия и аденомиоза при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа «Nikon Eclipse 80i» с использованием программы «Nis Elements 3.2». Экспрессию OCT4 оценивали по количеству (в %) положительно окрашенных

ядер. На препаратах с антителами к CD34 определяли количество сосудов в поле зрения.

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программы Statistica 6.0, включая непараметрический метод Манна-Уитни. Различия расценивались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.4 Статистическая обработка данных

Анализ результатов осуществлялся при помощи статистических программ SPSSSoftwareV22.0 (США), электронных таблиц «Microsoft Excel» и Statistica 10.0., с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

Для качественных данных определяли доли и риски (%). Для сравнения категориальных данных в двух и более группах, а также для оценки значимых различий между ними использовали тест χ^2 . Тест χ^2 проводили после построения таблиц сопряженности.

Для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики (тест Манна-Уитни для сравнения данных в двух группах).

При условии нормального вида распределения данных определяли среднее значение со стандартным отклонением. Для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики (t-тест Стьюдента и критерий Вилкоксона). Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$. В исследовании использовались строгие критерии отбора пациенток для уменьшения ошибки выборки.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика больных аденомиозом.

На базе ФГБУ НЦАГиП им В.И. Кулакова в гинекологическом отделении (под руководством д.м.н., профессора Адамян Л.В.) нами было обследовано 150 женщин с установленным диагнозом "аденомиоз", которым было проведено хирургическое лечение. Диагноз диффузного и узлового аденомиоза во всех случаях был верифицирован гистологически. Пациентки были разделены на две группы. Первую (1) группу составили 60 пациенток с диффузной формой аденомиоза (ДАМ), вторую (2) группу - 90 пациенток с узловой формой аденомиоза (УАМ).

По возрасту пациентки распределялись следующим образом (таблица 2).

Таблица 2

Возраст обследованных больных

Возраст больных (лет)	Количество больных ДАМ (1 группа)	Количество больных УАМ (2 группа)	И т о г о
21 - 25	-	7	7
26 – 30	-	14	14
31 - 35	3	21	24
36 - 40	12	26	38
41 - 45	15	17	32
46 - 50	20	4	24
51 - 55	9	1	10
56 - 60	1	-	1
И т о г о	60	90	150

Средний возраст пациенток диффузной формой аденомиоза составил $44,9 \pm 0,6$ лет, а пациенток узловой формой аденомиоза - $35,9 \pm 0,5$ лет (**$p < 0,001$**).

ИМТ у больных ДАМ и УАМ был соответственно: $26,5 \pm 0,5$ (кг) и $24 \pm 0,3$ (кг). Отмечено достоверное (**$p < 0,001$**) превышение ИМТ у больных диффузной формой аденомиоза по сравнению с таковым у больных узловой

формой заболевания.

Данные соматического анамнеза представлены в таблице 3. В ней обращает на себя внимание достоверное преобладание ($p < 0,05$) отягощенности по онкопатологии, преимущественно по материнской линии, у пациенток с диффузной формой аденомиоза (у 10 из 60, что составило 16,7 %). У них же с большой достоверностью ($< 0,01$) преобладают ожирение и дискинезия желчевыводящих путей. А вот чревосечений (аппендэктомий) больше было у женщин с узловой формой аденомиоза (у 28, что составило 31%). По остальным нозологическим формам достоверных различий между пациентками обеих групп не обнаружено.

Таблица 3

Соматический анамнез у больных аденомиозом

Показатели и их уточнение		Количество больных ДАМ (1 группа)	Количество больных УАМ (2 группа)	P
Отягощение по онкопатологии	по отцу	3 (5%)	4 (4,4 %)	$>0,05$
	по матери	10 (16,7 %)	4 (4,4 %)	$<0,05$
	общее	13 (21,7%)	8 (8,9%)	$<0,05$
Отягощение по сахарному диабету	по отцу	2 (3,3 %)	2 (2,2%)	$>0,05$
	по матери	7 (11,7 %)	7 (15 %)	$>0,05$
	общее	9 (15 %)	9 (10 %)	$>0,05$
Миома матки у близких родственников		5 (8,3 %)	6 (6,7 %)	$>0,05$
Чревосечение (аппендэктомия)		3 (5 %)	28 (31 %)	$<0,001$
Ожирение		20 (33,3 %)	10 (11,1 %)	$<0,01$
ХАИТ		7 (11,7 %)	6 (6,7 %)	$>0,05$
ФКМ		4 (6,7 %)	5 (5,6 %)	$>0,05$
ВСД		9 (15 %)	6 (6,7 %)	$>0,05$
Гастрит, колит		22 (36,7 %)	26 (28,9 %)	$>0,05$
Бронхит, пневмония		2 (3,3 %)	6 (6,7 %)	$>0,05$
Пиелонефрит		7 (11,7 %)	8 (8,9 %)	$>0,05$
Дискинезия желчевыв. путей		9 (15 %)	1 (1,1 %)	$<0,01$
Сахарный диабет		-	-	-
ПМК		9 (15 %)	17 (18,9 %)	$>0,05$

Менструальная, репродуктивная функция, контрацепция и ЭКО у больных аденомиозом представлены в таблице 4.

Возраст, когда началась первая менструация (менархе), у пациенток

обеих групп достоверно не отличался между собой ($p > 0,05$) и составил в первой группе $13,1 \pm 0,1$ лет во второй группе – $12,9 \pm 0,07$ лет.

Была отмечена достоверно большая ($p < 0,001$) продолжительность дней менструации у больных диффузной формой аденомиоза ($6,1 \pm 0,1$) по сравнению с таковой у больных узловой формой аденомиоза ($5,6 \pm 0,08$).

Длительность менструального цикла также имела свои отличия. Так, достоверно более длительный цикл ($p < 0,01$) был у пациенток диффузной формой аденомиоза ($29,9 \pm 0,57$ дней) по сравнению с таковым у пациенток узловой формой заболевания ($28,2 \pm 0,2$ дней).

Возраст больных при начале половой жизни достоверно не отличался ($p > 0,05$) у больных ДАМ и УАМ и составил соответственно $19,4 \pm 0,2$ (лет) и $19,1 \pm 0,1$ (лет).

Таблица 4

Менструальная, репродуктивная функция, контрацепция и ЭКО у
больных аденомиозом

Наименование показателей		Больные аденомиозом (n = 150)		P
		Диффузная форма (n=60)	Узловая форма (n=90)	
Менархе		$13,1 \pm 0,1$	$12,9 \pm 0,07$	$> 0,05$
Длительность менструального цикла		$29,9 \pm 0,57$	$28,2 \pm 0,2$	$< 0,01$
Длительность менструаций		$6,1 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,08$	$< 0,001$
Количество пациенток с беременностью в анамнезе		54 (90%)	56 (62,2%)	$< 0,001$
Общее число беременностей		$3,3 \pm 0,15$	$1,7 \pm 0,14$	$< 0,001$
Из них :	родов	$1,4 \pm 0,06$	$0,5 \pm 0,03$	$< 0,001$
	абортов	$1,7 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,003$	$< 0,001$
	выкидышей	$0,3 \pm 0,08$	$0,1 \pm 0,02$	$< 0,02$
	внематочная бер-ть	$0,03 \pm 0,7$	$0,1 \pm 0,2$	$> 0,05$
I бесплодие (число больных)		4 (6,7%)	30 (33,3%)	$< 0,001$
II бесплодие (число больных)		6 (10%)	41 (45,6%)	$< 0,001$
Число больных, которые применяли ВМС		11 (18,3%)	9 (10%)	$> 0,05$
Нахождение ВМС в полости матки (лет)		$2,4 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,1$	$> 0,05$
Число больных, которые применяли гормональную контрацепцию		10 (16,7%)	14 (15,6%)	$> 0,05$

ЭКО	число попыток	$4,7 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,2$	$< 0,001$
	число больных	3 (5 %)	12 (13,3 %)	$> 0,05$
	эффективность	2 (66,7 %)	10 (83,3 %)	$< 0,02$

Как следует из таблицы 4, у больных диффузной формой аденомиоза отмечено достоверно большее ($p < 0,001$) общее число беременностей, что составило в среднем $3,3 \pm 0,15$ по сравнению с таковым у больных узловой формой аденомиоза ($1,7 \pm 0,14$).

Из общего числа беременностей у пациенток с диффузной формой аденомиоза было достоверно больше ($p < 0,001$) родов ($1,4 \pm 0,06$), аборт ($1,7 \pm 0,1$), а при $p < 0,02$ и число выкидышей ($0,3 \pm 0,08$). Эти же показатели у пациенток с узловой формой аденомиоза были соответственно нижеследующие: родов $0,5 \pm 0,03$, абортов $1,0 \pm 0,003$, выкидышей $0,1 \pm 0,02$.

Что же касается внематочной беременности, то не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) в их числе между больными обеих групп ($0,03 \pm 0,7$ и $0,1 \pm 0,2$, соответственно, в первой и второй группах). Следует отметить, что у двух пациенток с узловой формой аденомиоза было по две внематочные беременности.

С большой достоверностью ($p < 0,001$) у больных узловой формой аденомиоза было выявлено бесплодие в анамнезе (первичное – у 30, что составило 33,3%, и вторичное – у 41, что составило 45,6%) по сравнению с пациентками диффузной формы заболевания (первичное – у четырех, что составило 6,7%, и вторичное – у 6, что составило 10%).

ВМС с целью контрацепции применяли 11 (18,3%) больных ДАМ и 9 (10%) больных УАМ, что не имело достоверных различий ($p > 0,05$) между группами. Длительность нахождения ВМС в полости матки также не отличалась достоверно ($p > 0,05$) у больных обеих групп. Так, в первой группе этот показатель равен $2,4 \pm 0,2$ (лет), а во второй группе – $2,3 \pm 0,1$ (лет).

Не отмечено достоверных различий ($p > 0,05$) и в использовании пациентками обеих групп гормональной контрацепции: у 10 (16,7%) больных ДАМ и у 14 (15,6 %) больных УАМ.

ЭКО в анамнезе без достоверной разницы ($p > 0,05$) было у трёх (5 %) пациенток с диффузной формой аденомиоза и 12 (13,3 %) пациенток с узловой формой заболевания. Достоверно большее их число ($p < 0,001$) отмечено у больных ДАМ и составило $4,7 \pm 0,4$ по сравнению с $1,9 \pm 0,2$ у больных УАМ. Что же касается эффективности ЭКО, то она оказалась достоверно выше ($p < 0,02$) у больных с узловой формой аденомиоза (у 10 из 12 пациенток, что составило **83,3 %** по сравнению с таковой у больных с диффузной формой аденомиоза - у двух из трёх пациенток, что составило 66,7 %).

Пациентки с диффузной и узловой формами аденомиоза предъявляли жалобы на обильные менструации, в том числе сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина, скудные кровянистые выделения до и после менструации, боли внизу живота и диспареунию (таблица 5).

Как следует из таблицы 4, 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 диффузной формой аденомиоза (29 женщин, что составило 48,3 %), чем у пациенток с узловой формой аденомиоза (21 женщина, что составило 23,3 %). Минимальные цифры уровня гемоглобина достигали $109,8 \pm 22,0$ г/л у пациенток с диффузной формой аденомиоза и $120,3 \pm 16,0$ г/л у пациенток с узловой формой АМ.

Предменструальные скудные кровянистые выделения в течение двух и трёх-четырёх дней достоверно чаще отмечалось у больных диффузной формой аденомиоза ($p < 0,01$ и $p < 0,02$ соответственно): у **27 и 12** пациенток, в то время как при узловой форме аденомиоза таких пациенток было соответственно 6 и 5. Скудные кровянистые выделения до менструации в течение пяти и более дней было у двух женщин с диффузной формой заболевания и не отмечено у пациенток с узловой формой заболевания.

Постменструальные скудные кровянистые выделения в течение трёх-четырёх дней достоверно чаще ($p < 0,001$) также наблюдалось у больных диффузной формой аденомиоза. Скудные кровянистые выделения после

менструации в течение двух-пяти и более дней не имело достоверных различий ($p > 0,05$) между пациентками обеих групп.

В связи с вышеуказанным, общее количество больных как с предменструальными ($p < 0,001$), так и с постменструальными скудными кровянистыми выделениями ($p < 0,001$) достоверно преобладало в первой группе: **41 и 47 больных** по сравнению с 11 и 12 больными узловой формой заболевания, соответственно.

Таблица 5

Жалобы у больных аденомиозом

Перечень жалоб и их уточнение		Число больных аденомиозом (n = 150)		P
		Диффузная форма (n = 60)	Узловая форма (n = 90)	
Обильные менструации (число больных) в т.ч. приводящие к анемии		43 (72,9%)	63 (70,8%)	>0,05
		29 (48,3%)	21 (23,3%)	<0,001
Скудные кровянистые выделения (число дней)	2	27 (45%)	6 (6,7%)	< 0,01
	3 - 4	12 (20%)	5 (5,6%)	< 0,02
	5 и >	2 (3,3%)	-	-
Скудные кровянистые выделения после менстр (число дней)	2	7 (11,7%)	6 (6,7%)	>0,05
	3 - 4	37 (61,7%)	3 (3,3%)	<0,001
	5 и >	3 (5%)	3 (3,3%)	>0,05
Скудные кровянистые выделения до менструации (число больных)		41 (68,3%)	11 (12,%)	<0,001
Скудные кровянистые выделения после менструации (число больных)		47 (78,3%)	12 (13,3%)	<0,001
Межменстр. скудные кровянистые выделения	день м/цикла	17,5 ± 0,3	17,9 ± 0,2	>0,05
	число дней	1,2 ± 0,17	1,5 ± 0,15	>0,05
Боли внизу живота (число дней)	до менструации	1,6 ± 0,05	3,1 ± 0,04	<0,001
	во время менструации	3,1 ± 0,1	1,4 ± 0,05	<0,001
Боли внизу живота (число больных)	до менструации	22 (36,7%)	83 (92,2%)	<0,001
	во время менструации	27 (45%)	35 (38,9%)	>0,05
Диспареуния (число больных)		9 (15%)	8 (8,9%)	>0,05

Межменструальные кровянистые выделения в течение 1 – 3 дней у больных первой и второй групп не имело достоверных различий ($p > 0,5$) между

ними ни по дню менструального цикла ($17,5 \pm 0,3$ и $17,9 \pm 0,2$, соответственно), ни по числу дней этого кровомазания ($1,2 \pm 0,17$ и $1,5 \pm 0,15$, соответственно).

Обращает на себя внимание то, что достоверно более длительные боли внизу живота до менструации ($p < 0,001$) были у больных узловой формой аденомиоза ($3,1 \pm 0,04$ дня) по сравнению с таким же показателем у больных диффузной формой заболевания ($1,6 \pm 0,05$ дня). Интерес представляет также то, что и больных, которые предъявляли жалобы на боли перед менструацией, было достоверно больше ($p < 0,001$) среди таковых узловой формой заболевания (83 пациентки, что составило 92,2%). Больных диффузной формой аденомиоза с предменструальными болями внизу живота было достоверно меньше (22 пациентки, что составило 36,7%).

Что же касается болей во время менструации, то достоверно более длительными ($p < 0,001$) они были у пациенток диффузной формой заболевания ($3,1 \pm 0,1$ дня) по сравнению с таким же показателем у больных с узловой формой аденомиоза ($1,4 \pm 0,05$). 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 диффузной формой аденомиоза было 49 (48,3 %). Этот же показатель у больных с узловой формой аденомиоза был достоверно выше ($p < 0,001$) и составил 90 (100 %) пациенток. При этом следует отметить, что у 17 (18,9%) больных с узловой формой заболевания боли беспокоили как до, так и во время менструации.

Жалобы на диспареунию отмечены были у пациенток первой и второй групп без достоверной разницы ($p > 0,05$) между ними, соответственно: у 9 (15%) женщин первой группы и 8 (8,9%) женщин второй группы.

Следует отметить, что период от момента появления первых жалоб до установления диагноза составил в среднем $3,3 \pm 2,8$ лет в 1 группе и $2,9 \pm 2,9$ лет во второй группе ($p > 0,05$).

Гинекологические заболевания в анамнезе у больных аденомиозом представлены в таблице 6.

Таблица 6

Гинекологические заболевания анамнезе у больных аденомиозом

Наименование показателей	Общее число больных аденомиозом (n = 150)		P
	Диффузная форма (n = 60)	Узловая форма (n = 90)	
Эрозия шейки матки	17 (28,3 %)	23 (25,5 %)	>0,05
Хрон.эндометрит, с/оофорит	47 (78,3 %)	12 (13,3 %)	<0,001
Цервицит, кольпит	21 (35%)	35 (38,9 %)	>0,05
Нерегулярный менстр. цикл	7 (11,7 %)	21 (23,3 %)	>0,05
Кисты яичников	10 (16,7 %)	29 (32,2 %)	<0,001
Миома матки	3 (5 %)	24 (26,7 %)	<0,001
Полип эндометрия	20 (33,3 %)	13 (14,4 %)	<0,01

Как следует из таблицы 6, у больных диффузной формой аденомиоза достоверно чаще ($p < 0,001$) в анамнезе было хроническое заболевание матки и придатков (у 47, что составило 78,3 %) и полип эндометрия (у 20, что составило 33,3 %). У больных узловой формой аденомиоза достоверно чаще ($p < 0,001$) отмечены миома матки (у 24, что составило 26,7 %) и киста яичника (у 29, что составило 32,2 %).

Акушерско-гинекологические операции в анамнезе у больных аденомиозом представлены в таблице 7.

Таблица 7

Акушерско-гинекологические операции в анамнезе у больных аденомиозом

Наименование показателей	Общее число больных аденомиозом (n = 150)		P
	Диффузная форма (n = 60)	Узловая форма (n = 90)	
Кесарево сечение	8 (13,3%)	5 (5,6 %)	>0,05
РДВ	27 (46,7 %)	20 (22,2 %)	<0,01
Гистероскопия	24 (40 %)	12 (13,3 %)	<0,001
Резекция яичника в тч по поводу эндометриоидных кист	15 (25 %)	44 (48,9 %)	<0,001
	3 (5%)	11 (12,2%)	>0,05
Иссечение и коагуляция очагов НГЭ	15 (25%)	27 (30%)	>0,05
Миомэктомия	10 (16,6%)	9 (10%)	>0,05
Сальпингэктомия	2 (3,3 %)	8 (8,9 %)	>0,05

Из таблицы 6 очевидно, что с большой степенью достоверности в анамнезе у пациенток с диффузной формой аденомиоза преобладали РДВ ($p < 0,001$) и гистероскопия ($< 0,01$), а у пациенток с узловой формой аденомиоза - резекция яичника ($p < 0,001$). При анализе данных анамнеза было установлено, что часть пациенток обеих групп ранее уже перенесли операции по поводу эндометриоза: резекция яичников по поводу эндометриоидных кист была у 3 (25%) в 1 группе и 11 (55%) больных во 2 группе; иссечение и коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза у 15 (25%) и 27 (30%) больных, соответственно. Миомэктомию перенесли 18% пациенток 1 группы и 11% 2 группы.

Применение гормонов в анамнезе у больных аденомиозом представлено в таблице 8.

Таблица 8

Применение гормонов в анамнезе у больных аденомиозом

Перечень показателей		Общее число больных аденомиозом		P
		Диффузная форма	Узловая форма	
Общее число больных, применявших гормоны		22 (36,7 %)	22 (24,4 %)	$> 0,05$
Гормонотерапия при аденомиозе	Бусерелин 3,75	6 (27,3 %)	-	-
	Гозерелин 3,6	1 (4,5 %)	8 (36,4 %)	$< 0,01$
Пероральная гормональная контрацепция	Этинилэстрадиол 0,03 мг+дезогестрел 0,15 мг (Регулон)	2 (9,1 %)	-	-
	Этинилэстрадиол 0,03 мг+диеногест 2 мг (Жанин)	5 (22,7 %)	9 (40,9 %)	$> 0,05$
	Этинилэстрадиол 20 мкг + дезогестрел 150 мкг (Новинет)	2 (9,1 %)	4 (18,2 %)	$> 0,05$
	Эстрадиола валерат 2 мг+ диеногест 3 мг (Клайра)	1 (4,5 %)	1 (4,5 %)	$> 0,05$
Дюфастон		2 (9,1 %)	-	-
Гормональный гемостаз		1 (4,5 %)	-	-
Внутриматочная терапевтическая система с левоноргестрелом 52 мг (ВМС «Мирена»)		2 (9,1 %)	-	-

Представляет интерес тот факт, что общее число пациенток, ранее

применявших гормоны, в обеих группах достоверно не отличалось между собой ($p > 0,05$), также как и число пациенток с гормональной контрацепцией в анамнезе ($p > 0,05$). Достоверно большее ($p < 0,01$) число больных, получавших Гозерелин, было в группе с узловым аденомиозом. Больные в этой группе не получали бусерелин, а также дюфастон. У них не было гормонального гемостаза и установки ВМС «Мирена».

Таким образом, при сравнении пациенток обеих групп следует отметить их более молодой возраст в группе с узловым аденомиозом и достоверное преобладание у них числа чревосечений в анамнезе. Среди больных узловой формой аденомиоза достоверно больше было женщин с первичным и вторичным бесплодием. Обращает на себя внимание то, что несмотря на большее количество ЭКО у больных с диффузной формой аденомиоза эффективность ЭКО оказалось достоверно выше у больных с узловой формой заболевания.

Больных диффузной формой аденомиоза отличает, кроме более старшего возраста, большая масса тела, а также наличие дискинезия желчных путей и наследственной отягощённости по сахарному диабету (по материнской линии). Из клинической картины заболевания у них достоверно преобладают: обильные менструации, приводящие к анемизации, длительные менструации, более длительный менструальный цикл, а также общее число беременностей, включая количество родов, аборт и выкидышей. Число внематочных беременностей – без достоверных различий.

Что касается жалоб, то у больных диффузной формой аденомиоза достоверно чаще отмечены жалобы на обильные менструации, приводящие к анемии, а у пациенток с узловой формой аденомиоза – достоверно чаще жалобы на боли внизу живота. Они были у всех пациенток второй группы, причем у 17 из них боли отмечались как до, так и после менструации. А вот скудные кровянистые выделения до и после менструации достоверно чаще было у больных диффузной формой аденомиоза.

Из гинекологических заболеваний в анамнезе у больных с диффузной

формой аденомиоза достоверно чаще были диагнозы хронического эндометрита и полипа эндометрия. У них также достоверно чаще были РДВ матки и цервикального канала и гистероскопия. Резекция яичника достоверно чаще была у пациенток с узловой формой аденомиоза.

Применение гормональной контрацепции у больных обеих групп достоверно не различалось, а применение гозерелина с лечебной целью достоверно чаще было у пациенток с узловой формой аденомиоза.

3.2 Результаты ультразвукового исследования.

Всем 150 пациенткам обеих групп на амбулаторном этапе проводилось 2D УЗИ на 5-10 день цикла и 3D УЗИ за 3-5 дней до ожидаемой менструации. 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 9. Как видно из таблицы 9, показатель чувствительности, составляющий 100% имел лишь один эхографический признак - “полосы перпендикулярные плоскости сканирования”. Причем 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% 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. Следует отметить, что сочетание высокой чувствительности и специфичности обнаружено лишь для одного признака – “перпендикулярные плоскости сканирования полосы”. Таким образом, в среднем точность правильной диагностики оказалась сопоставимой с данными ряда авторов [114], но в то же время, имея описательный характер, не позволяет с высокой степенью вероятности определить форму и степень распространенности заболевания. Последнее, по-видимому, обусловлено не только сложностью в интерпретации ряда эхограмм, но и известным субъективизмом при проведении как УЗИ так и морфологического исследования.

Таблица 9.

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 возможно было оценить следующие эхографические признаки: объем матки, толщину эндометрия, кисты миометрия, перпендикулярные плоскости сканирования “линейные страты”, неоднородность миометрия и асимметричность стенок матки, шаровидную форму матки. Однако 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, её неравномерный контур на границе с эндометрием.

Как видно из таблицы, далеко не на всех 2D эхографических изображениях, а лишь в 50% случаев оказалось возможным визуализировать качественные признаки характерные для изменений СЗ. Тем не менее, 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, вычисление которого было произведено по формуле Brunn J. [110]

$$V = 0,532 \times A \times B \times C,$$

где А – длина тела матки, В – ее переднезадний размер, С – ширина

Средняя величина составила $241,3 \pm 161,3$ см³, что показывает значительное увеличение объема матки по сравнению с нормой. Полученные показатели объема с использованием 3D сканирования отличались незначительно. Зафиксированная асимметрия толщины стенок миометрия была отмечена в 37,5% при двухмерной визуализации и 42,5 % при 3D сканировании. Использование наличия “кист миометрия”, как единственного диагностического критерия аденомиоза при 2D ТВЭ, позволяло диагностировать его в 27,5% (11), с высокой специфичностью 98% и точностью (78%). При оценке точности функций 3D сканирования, с помощью ресивера-эксплуатационных характеристик (ROC), мы определили анализ кривой лучших срезов для СЗ_{max} (в пределах диапазона 5-12 мм), соотношение СЗ_{max} к максимальной толщине миометрия (в диапазоне 30-70%), и СЗ_{dif} (в пределах диапазона 3-8 мм). Только СЗ_{max} ≥ 8 мм, СЗ_{dif} ≥ 4 мм и изменения самой СЗ имели диагностическую значимость. В целом двухмерная и трехмерная трансвагинальная эхографическая диагностика, оцененные на основании наличия 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 10.

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 диагностически значимым для установления аденомиоза при МРТ. Преимущество измерения толщины СЗ состоит в том, что он является объективным параметром для проведения сравнения (Таблица 10). И так, 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. Утолщение и нарушение целостности СЗ также прочно ассоциируется с аденомиозом. Примечательно, что последний не является однообразной болезнью, а представляет собой спектр поражений, от нарушения архитектоники СЗ до явного диффузного аденомиоза и локальных "аденомиом". Таким образом, 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, скорее всего, 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.

Наиболее сложной задачей является диагностика аденомиоза, в особенности его начальных проявлений при диффузной форме, а также дифференциальная диагностика узловой формы с миомой матки (Рис. 2). В нашем исследовании при ультразвуковом исследовании до госпитализации в 58,4% случаев узловая форма аденомиоза была расценена как миоматозный узел. Так же в ряде случаев (5,1%) по данным УЗИ был выставлен диагноз: порок развития гениталий, рудиментарный функционирующий маточный рог. В ходе операции данный диагноз был опровергнут и патология расценена как кистозная форма аденомиоза. По данным гистологического исследования интраоперационный диагноз был подтвержден.



Рисунок 2. Частота ошибочных диагнозов узловой формы аденомиоза с другой патологией тела матки.

При сопоставлении результатов гистологического исследования

иссеченных тканей с данными эхографии было отмечено совпадение диагноза в 93,2% случаев при диффузной формы и лишь 61,8% при узловой форме аденомиоза, что отражает статистически значимую разницу между формами аденомиоза, и более низкую точность неинвазивной эхографической диагностики узловой формы заболевания ($p < 0,0001$). Аналогичная тенденция прослеживалась и в совпадении клинического дооперационного диагноза с интраоперационным. Так, в 94,9% совпадений по 1 группе и в 79,8% по 2 группе подтверждали правильность установления клинического диагноза. По этим данным выявлены статистически значимые различия между группами ($p = 0,0097$).

Как известно, основной трудностью в диагностике узловой формы аденомиоза является ее дифференциальная диагностика с миомой матки [124]. Нами была проведена оценка возможностей и выявление параметров 3D сканирования для постановки диагноза узловой формы аденомиоза. Аденомиома определялась как гетерогенная масса узловой формы, с отсутствием четко очерченных границ и без внутренних кальцификаций. По данным цветовой доплерографии для узловой формы аденомиоза или “аденомиомы” было характерно наличие редких, диффузных сосудов, в отличии от миоматозного узла, в котором зона васкуляризации как правило располагалась по наружному контуру в виде сосудистого кольца [67].

Такая редко встречающаяся патология, как кистозная форма аденомиоза, в нашем исследовании установлена в 6 (10%) случаев. При трансвагинальной эхографии она определялась в виде анэхогенной структуры с мелкодисперсной взвесью и несколько утолщенной капсулой диаметром от 4,2 до 5,7 см. в толще миометрия. Последнее требовало проведения дифференциальной диагностики с пороком развития матки - рудиментарным функционирующим маточным рогом, что при 2D УЗИ является более сложной задачей. Сложность дифференциации при использовании 2D эхографии также усугублялась наличием жалоб на боли и метrorрагии. При проведении 3D сканирования во всех случаях диагноз был верифицирован на основании следующей

эхографической семиотики: правильная треугольная форма полости матки во фронтальной плоскости с выраженными обоими устьями маточных труб; целостность наружного контура миометрия; увеличение поперечного размера тела матки за счёт очагового образования, чаще в области трубных углов.

3.3 Результаты лечения больных аденомиозом

Всем женщинам обеих групп было проведено **хирургическое лечение**. Во всех случаях операция производилась лапароскопическим доступом.

Показаниями к оперативному лечению были обильные менструации, приводящие к анемии, выраженный болевой синдром, отсутствие эффекта от ранее проведенной консервативной терапии, отсутствие наступления беременности у женщин репродуктивного возраста.

Объем хирургического лечения зависел от клинических проявлений заболевания, возраста пациенток, их репродуктивных планов, а также от наличия сочетанной патологии.

Гистерэктомия (с придатками или без) 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. Средний возраст пациенток, которым была произведена гистеэктомия, составил $44,9 \pm 5,9$ лет. Из 58 пациенток, которым была произведена гистерэктомия, 12 (22,4%) пациенток были в возрасте до 40 лет, и им в связи с выраженным болевым синдромом и/или обильными менструациями, наличием диффузного аденомиоза III-IV степени и отсутствием эффекта от проводимого гормонального лечения была выполнена гистерэктомия.

Однако особый интерес представляет оценка эффективности и целесообразности органосохраняющих операций при аденомиозе. Так, органосохраняющее лечение было проведено у 92 (61,3%) женщин репродуктивного возраста с нереализованной генеративной функцией, настаивающих на сохранении матки: в 1 группе – 14 пациенток (23,3%), во 2

группе – 78 пациенток (86,6%). Средний возраст пациенток при органосохраняющем лечении составил $35,4 \pm 7,2$ лет.

При узловой форме аденомиоза средний размер узлов составлял $3,85 \pm 2,2$ см. На рисунке 3 представлены данные по распределению в зависимости от размеров узлов аденомиоза. Необходимо отметить большую распространенность узлов размерами от 3 до 6 см (90% случаев) по сравнению с узлами аденомиоза больших размеров (более 7 см). При этом 9 пациенток с узлами аденомиоза больших размеров были подвергнуты гистерэктомии.

В зависимости от стадии заболевания, эндометриоидная инфильтрация распространялась на незначительную или существенную часть миометрия. Однако, в связи с отсутствием четкой демаркационной линии, отграничить здоровую ткань от измененной в некоторых случаях было весьма проблематично. Критериями уровня иссечения пораженной ткани чаще служили ее плотность, иногда и хрящевидная структура, белесоватый оттенок и ячеистая структура патологической зоны; вокруг очагов аденомиоза обнаруживались характерные изменения миометрия: гипертрофия миоцитов и большая кровоточивость по сравнению с самими очагами аденомиоза.

При узловой форме аденомиоза выполнялось иссечение узлов, а при диффузной форме - максимально возможное иссечение миометрия, пораженного аденомиозом, с последующим восстановлением целостности стенки матки двухрядным викриловым швом. Границы иссечения миометрия зависят от границ поражения, определенных при обследовании (УЗИ, МРТ, 3D УЗИ).

В результате анализа показателей, проведенного органосохраняющего оперативного лечения пациенток 1-ой и 2-ой групп установлено, что средняя продолжительность операции по иссечению аденомиоза при диффузной форме составила $130,0 \pm 41,1$ минуты, а при узловой форме - $120,1 \pm 47,5$ минут, что также указывает на сложность проведения органосохраняющей операции при диффузной форме аденомиоза. Объем кровопотери соответствовал $141,5 \pm 87,5$

мл в первой группе и $157,1 \pm 169,0$ мл во второй группе.

В основном, узлы располагались по задней стенке матки (55,1%), по передней стенке в 38,6% случаев и в области дна в 13,5% случаев. Выбор метода ушивания ложа узлов зависел от их размеров и расположения относительно полости матки. В 57,3% ложе ушивалось отдельными восьмиобразными викриловыми швами, наложение двухрядных викриловых швов было необходимо в 36% случаев. Гистерорезектоскопическое удаление аденомиозных узлов при субмукозном их расположении осуществлялось в 3,4% случаев.

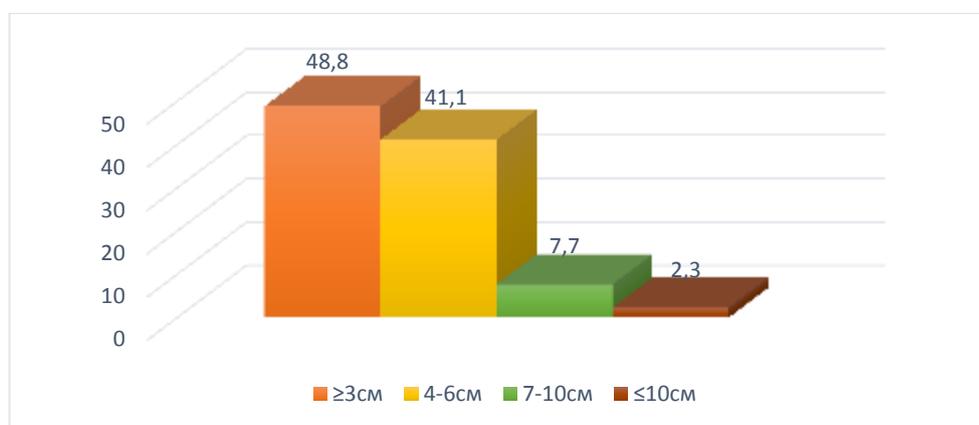


Рисунок 3. Размеры узлов аденомиоза (%).

По нашим данным “чистый” аденомиоз встречался лишь в 20,9% всех случаев. В таблице 11 представлены результаты сравнительного анализа сочетания диффузной и узловой форм аденомиоза с другими формами наружного генитального эндометриоза. Так, статистически значимые различия были отмечены в сочетаемости аденомиоза с наружным генитальным эндометриозом. 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). При этом 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 ($p=0,0375$). Эндометриоидные кисты яичников были обнаружены у

18,6% 1 группы и 27% 2 группы. Из них двухсторонние эндометриозные кисты встречались в 27,2% 1 группы и 25% 2-ой группы.

Таблица 11

Сочетание аденомиоза с другими формами эндометриоза (%) (НГЭ- наружный генитальный эндометриоз; ИФ НГЭ- инфильтративные формы НГЭ, ЭКЯ- эндометриозные кисты яичников; РЦЭ- ретроцервикальный эндометриоз)

Форма эндометриоза	ДАМ абс. (%)	УАМ абс. (%)	p
НГЭ	18 (30,5%)	54(60,7%)	0,0003
ИФ НГЭ	8 (13,6%)	25 (28,1%)	0,0375
ЭКЯ	11(18,6%)	24(27,0%)	0,2433
РЦЭ	7(11,9%)	14(15,7%)	0,5093

На основании интраоперационных данных, подтвержденных морфологическим исследованием, мы выявили частоту сочетания аденомиоза с другими гинекологическими заболеваниями (Таблица 12).

Таблица 12.

Сочетание аденомиоза с другими гинекологическими заболеваниями.

Гинекологическая патология	ДАМ абс.(%)	УАМ абс.(%)	p
Миома матки	25 (42,4%)	42(47,2%)	0,5642
Кисты яичников	22(37,3%)	14(15,7%)	0,0027
Гиперплазия эндометрия	14(23,7%)	6(6,7%)	0,0030
Полипы эндометрия	8(13,6)	36(40,5%)	0,0004
Эндометрит	19(32,2%)	32(36,0%)	0,6381
Пороки развития гениталий	1(1,7%)	8(9,0%)	0,0690
Спаечный процесс в малом тазу	26(44,1%)	49(55,1%)	0,1904

* χ^2 -тест для сравнения категориальных переменных в группах сравнения

Изучив сопутствующую гинекологическую патологию, отмечена статистически значимая большая частота сочетания гиперплазии эндометрия ($p=0,0027$) и кист яичников не эндометриоидного характера ($p=0,0030$) в группе с диффузной формой, по сравнению с группой узлового аденомиоза. Однако полипы эндометрия чаще встречались в группе с узловой формой аденомиоза ($p=0,0004$).

При сочетании аденомиоза с другими патологическими процессами объем оперативного лечения был расширен. В 13,6% в 1 группе и 28,1% во 2 группе производилось иссечение очагов наружного генитального эндометриоза в связи с их инфильтративной формой. Коагуляция очагов НГЭ в 8,5% и 59,6% случаев, соответственно. Резекция яичников была произведена в 44,1% в 1 группе и 31,5% во 2 группе, из них по поводу эндометриоидных кист яичников – 18,6% у пациенток 1 группы и 27% у пациенток 2 группы. 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 диффузным аденомиозом и 15,7% в группе с узловой формой аденомиоза. Разделение спаек было необходимо в 25,4% и 56,2% случаев всех оперативных вмешательств соответственно.

Пребывание в стационаре, в среднем, составило $5,8 \pm 1,2$ дня в зависимости от объема и тяжести проведенного оперативного лечения. В рамках стационара в качестве послеоперационного лечения была проведена антибактериальная, симптоматическая и, при необходимости, антианемическая терапия. В рамках восстановительных послеоперационных мер также проводилась **физиотерапия**.

Пациенткам, перенесшим органосохраняющее хирургическое лечение, были назначены различные виды физиопроцедур, чаще их сочетание. Использовали такие физические факторы как импульсные токи низкой частоты, магнитные и электромагнитные поля низкой частоты; оказывающие выраженное локальное противовоспалительное, гипокоагулирующее,

десенсибилизирующее, обезболивающее, вазоактивное, стимулирующее метаболизм действие, обусловленное восстановлением проницаемости мембран клеток воспаленной ткани, устранением отека и вызванных им болевых ощущений. Использовались в режиме магнитного поля частотой 50 Гц и индуктивности от 35 мТл. Процедуры проводились 1-3 раза в день, начиная с первых послеоперационных суток до 20 на курс.

После оперативного органосохраняющего лечения в зависимости от объема операции, возраста и репродуктивных планов пациенткам проводилась гормональная терапия. При заинтересованности пациенток в реализации репродуктивной функции назначались аГнРГ (Гозерелин 3,6 мг): длительность терапии определялась наличием и степенью распространенности НГЭ (3-4 мес.); наличием сочетанных факторов бесплодия и показания к проведению ВРТ (3-4 мес.); вскрытие полости матки во время операции (6 мес.). При незаинтересованности пациентки 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 через 3-6 месяцев после операции у 76 из 92 пациенток: 8 пациенток с диффузной формой и 68 пациенток с узловой формой аденомиоза. Из 76 пациенток были сформированы три группы: в группу А (n=26) вошли пациентки, которым была проведена органосохраняющая операция и назначено гормональное лечение, однако курс гормонального лечения не был завершен (побочные эффекты, плохая переносимость препарата, немедицинские причины), в группу В (n=25) – пациентки, которым после проведения органосохраняющей операции была установлена ЛНГ-ВМС на 6 и более месяцев, в группу С (n=25) – пациентки, которым после проведения органосохраняющей операции назначался аГнРГ на 3-6 месяцев. 16 пациенток выбыли из исследования в связи с отдаленным местом жительства и

отсутствием возможности проведения контрольного исследования (Таблица 13).

Таблица 13.

Отдаленные результаты органосохраняющего 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 Hb	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			

p<0,01; * - 4 пациентки в группе ЛНГ-ВМС удалили ВМС через 8-12 месяцев после установки.

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).

Улучшение клинической симптоматики заболевания отмечено у 62 (81,6%) из 76 больных. При этом отмечена статистически меньшая разница в частоте улучшения клинической симптоматики среди больных диффузной формой по сравнению с узловой формой аденомиоза (8 (12,9%) и 54 (87,1%)

больных, соответственно, $p < 0,01$). Также отмечена статистически меньшая разница в частоте улучшения клинической симптоматики среди больных узловой формой аденомиоза, которым в послеоперационном периоде не проводилась гормональная терапия, по сравнению с теми, кому была установлена ЛНГ-ВМС (13 (50%) и 20 (80%), соответственно, $p < 0,05$).

Беременность наступила у 34 (44,7%) пациенток из 76 в течение 12-15 месяцев после лечения: у 20 (58,8%) наступила самостоятельно и у 14 (41,2%) больных 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 аГнРГв послеоперационном периоде (9 и 15 пациенток, соответственно). При этом, у 17 пациенток из 28 беременность наступила самостоятельно и у 11 в результате программ ЭКО и ПЭ. Также отмечена статистически меньшая разница в частоте наступления беременностей, завершившихся родами, среди больных с диффузной формой по сравнению с узловой формой (6 (21,4%) и 22 (78,6%) больных, соответственно, $p < 0,01$).

Беременность завершилась самопроизвольными родами у 2 (8%) больных, плановым родоразрешением путем операции кесарева сечения у 22 (79%) больных и экстренным родоразрешением путем операции кесарева сечения у 4 (13%) больных.

Таким образом, тактика лечения больных аденомиозом определялась в зависимости от клинических проявлений заболевания, возраста пациенток, их репродуктивных планов, а также от наличия сочетанной патологии.

У больных диффузным аденомиозом, сопровождающимся обильными менструациями, болевым синдромом, основным методом лечения явилась лапароскопическая гистерэктомия. Органосохраняющее лечение было

проведено при узловой форме аденомиоза у пациенток репродуктивного возраста, заинтересованных в сохранении детородной функции.

В 80% случаев нами отмечено сочетание аденомиоза с наружным генитальным эндометриозом различной локализации. При этом статистически чаще НГЭ, в том числе его инфильтративные формы, наблюдался при узловой форме аденомиоза, чем при диффузной форме.

При изучении гистологического строения эндометрия у больных аденомиозом было отмечено, что диффузная форма аденомиоза достоверно чаще сочеталась с гиперплазией эндометрия, а узловая форма – с полипами эндометрия.

После оперативного органосохраняющего лечения проводилась гормональная терапия, выбор которой определялся в зависимости от объема операции, возраста и репродуктивных планов пациентов. Наибольший положительный эффект в отношении купирования симптомов заболевания (обильные и болезненные менструации) отмечены при назначении в послеоперационном периоде ЛНГ-ВМС по сравнению только с хирургическим лечением.

Беременность наступила у 44,7% пациенток в течение 12-15 месяцев после лечения, при этом достоверно чаще беременность, завершившаяся родами, наблюдалась при назначении в послеоперационном периоде аГнРГ по сравнению только с хирургическим лечением.

Результаты проведенного нами исследования показали, что у больных аденомиозом хирургическое лечение в объеме удаления узлов аденомиоза или иссечения миометрия, пораженного аденомиозом, с последующей гормональной терапией способствовало реализации репродуктивной функции у 36,8 % больных.

3.4 Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования.

Важным этапом настоящего исследования явилось морфологическое

изучение всего материала, удаленного в ходе оперативных вмешательств.

При макроскопическом исследовании удаленных маток и резецированных фрагментов матки обращали особое внимание на гипертрофированную ткань миометрия ячеистого вида с кровоизлияниями. На разрезе обнаруживались несколько выбухающие, плохо очерченные, островки волокнистой белесоватой ткани без капсулы со спиралевидно закрученными волокнами, между которыми находятся узкие пучки серовато-коричневой мышечной ткани. Между островками выявляли очаги полупрозрачной серовато-бурой или красно-коричневой ткани и мелкие кисты с жидким геморрагическим содержимым, представляющие собой участки вторичных изменений. Для гистологического исследования проводилось взятие фрагментов ткани миометрия с очагами аденомиоза и образцы эндометрия.

При гистологическом исследовании препаратов операционного материала, окрашенных гематоксилином и эозином, среди пучков мышечной ткани установлено наличие очагов аденомиоза в виде железистых включений, выстланных кубическим или цилиндрическим эпителием и окруженных эндометриальной стромой.

При микроскопическом исследовании операционного материала, полученного от больных с узловой формой аденомиоза установлено, что узел представлен очагами эндометриоза в сочетании с гиперплазированной, гипертрофированной мышечной тканью, в то время как по периферии он окружен нормальными, неизмененными миоцитами. При этом в отличие от узла миомы участок аденомиоза не имел четкой капсулы.

Примечательно, что во всех изученных наблюдениях узлы аденомиоза были окружены пучками гипертрофированных и гиперплазированных гладкомышечных клеток с формированием концентрических структур.

Диффузный аденомиоз характеризовался такими изменениями в структуре миометрия, как неоднородная ткань с участками белесоватого цвета со спиралевидными плотными волокнами, перемежающимися пучками гладкомышечной ткани. Зоны аденомиоза представляли собой неоднородные

уплотнения без капсулы и четких границ в виде инфильтратов и мелких кист. В толще миометрия наблюдались также небольшие полости с геморрагическим содержимым. Железистый компонент эндометриоидных гетеротопий имел различную форму и величину и выстлан был цилиндрическим эпителием. Железы располагались хаотичным образом по одной и (или) в виде скоплений. Эпителий был окружен круглоклеточной стромой. Стромальный компонент состоял из большого количества фибробластоподобных клеток с различным содержанием коллагеновых волокон. В строме миометрия определяли множество вновь образованных тонкостенных сосудов синусоидного типа. Вокруг очагов аденомиоза обнаруживали гиперплазию и гипертрофию миоцитов. В гетеротопиях отмечено нарушение микроциркуляции с явлениями застоя и полнокровия в прилежащем миометрии.

При иммуногистохимическом анализе ткани эндометрия и аденомиоза установлено, что положительная реакция с Musashi-1 наблюдалась как в ядрах, так и в цитоплазме железистых и стромальных клеток. Для СОХ-2 была характерна цитоплазматическая реакция. При этом выраженность экспрессии изученных маркеров зависела от фазы менструального цикла и формы аденомиоза.

На препаратах эндометрия (рисунок 4) более высокие уровни экспрессии Musashi-1 наблюдались в фазу пролиферации. При этом максимальные значения имелись в ядрах эпителиоцитов, где они превышали аналогичные показатели фазы секреции на 35%. Цитоплазматический уровень экспрессии Musashi-1 в пролиферирующем эпителии был на 21,7% выше значений фазы секреции. В клетках стромы интенсивность реакции также преобладала в фазу пролиферации (на 3,8% и 24,2% в ядрах и цитоплазме соответственно).

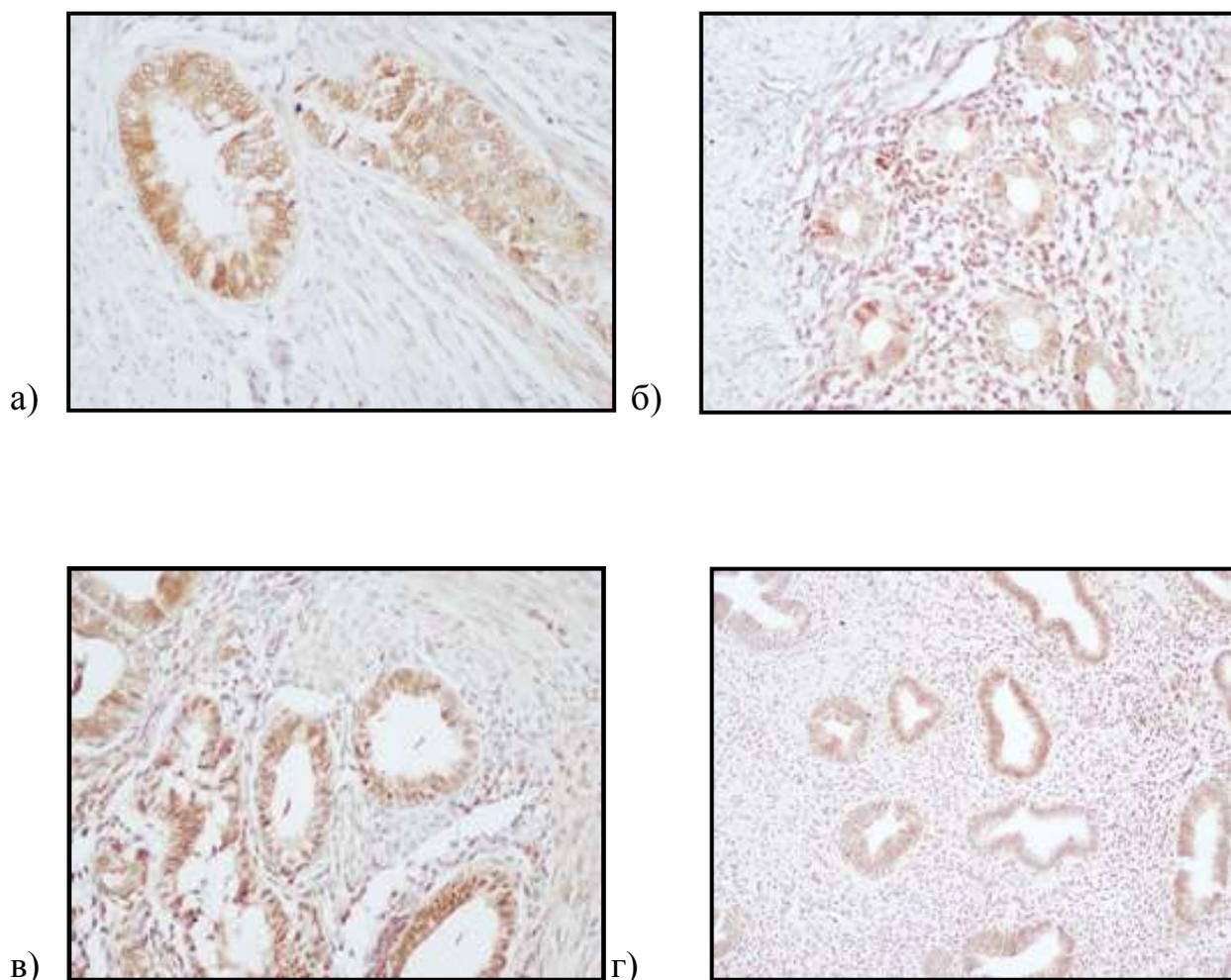


Рисунок 4. Экспрессия Msh1 в образцах узлового аденомиоза (а) в фазу секреции менструального цикла, диффузного аденомиоза (б) фазы пролиферации, в клетках эндометрия в фазу секреции (в) и в клетках эндометрия фазы пролиферации (г). Иммунопероксидазный метод, ув. а, в – 200. б, г- 100

В участках аденомиоза нами установлены более высокие уровни экспрессии Musashi-1 по сравнению с эутопическим эндометрием. Действительно, при узловом аденомиозе значения ядерной и цитоплазматической экспрессии в фазу пролиферации превышали соответствующие показатели эндометрия на 45,1% и 38,1% ($p < 0,05$), а при диффузной форме – на 25,9% и 25,4% ($p < 0,05$). В то же время в цитогенной строме узлового аденомиоза уровни экспрессии в ядрах и цитоплазме были выше значений стромальных клеток эндометрия на 37,0% и 35,4%, а при диффузном аденомиозе – на 12,0% и 13,4%, соответственно (Рис.5).

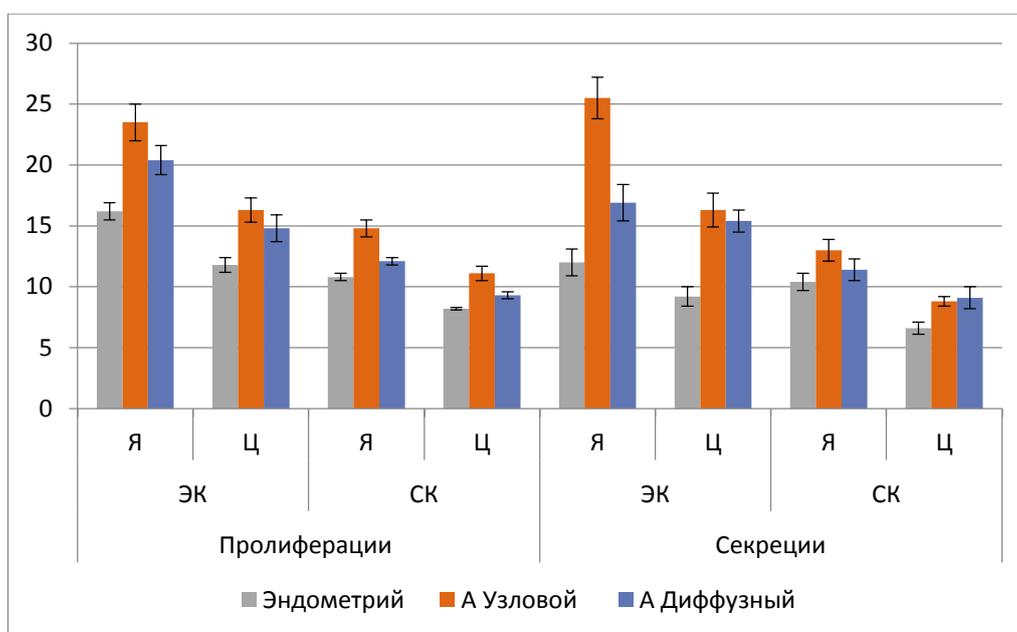


Рисунок 5. Уровни экспрессии Musashi-1 в эпителиальных и стромальных клетках эутопического эндометрия и в участках узлового и диффузного аденомиоза. По оси ординат – уровень экспрессии в усл. ед. оптической плотности.

Фаза секреции характеризуется еще более выраженными изменениями. В ядрах и цитоплазме эпителиальной выстилки при узловом аденомиозе показатели экспрессии превышают аналогичные показатели секреторного эндометрия на 112,5% и 77,2% ($p < 0,05$), при диффузном аденомиозе большая разница зарегистрирована в цитоплазме (67,4%), а не в ядрах (40,8%) эпителиальных клеток. Для цитогенной стромы более выраженные изменения по отношению к эндометрию характерны также для цитоплазмы (33,3% и 37,9% при узловой и диффузной форме соответственно), а не ядер клеток (25,0% и 9,6% соответственно).

В результате количественного анализа интенсивности реакции на COX-2 (рисунок 6) установлено, что в ткани нормального эндометрия наиболее высокий уровень экспрессии отмечался в эпителиальных клетках в фазу пролиферации, превышающий соответствующие значения стромальных клеток в 1,9 раза ($p < 0,05$). В фазу секреции экспрессия COX-2 также преобладала в эпителиоцитах, но лишь на 9,7%.

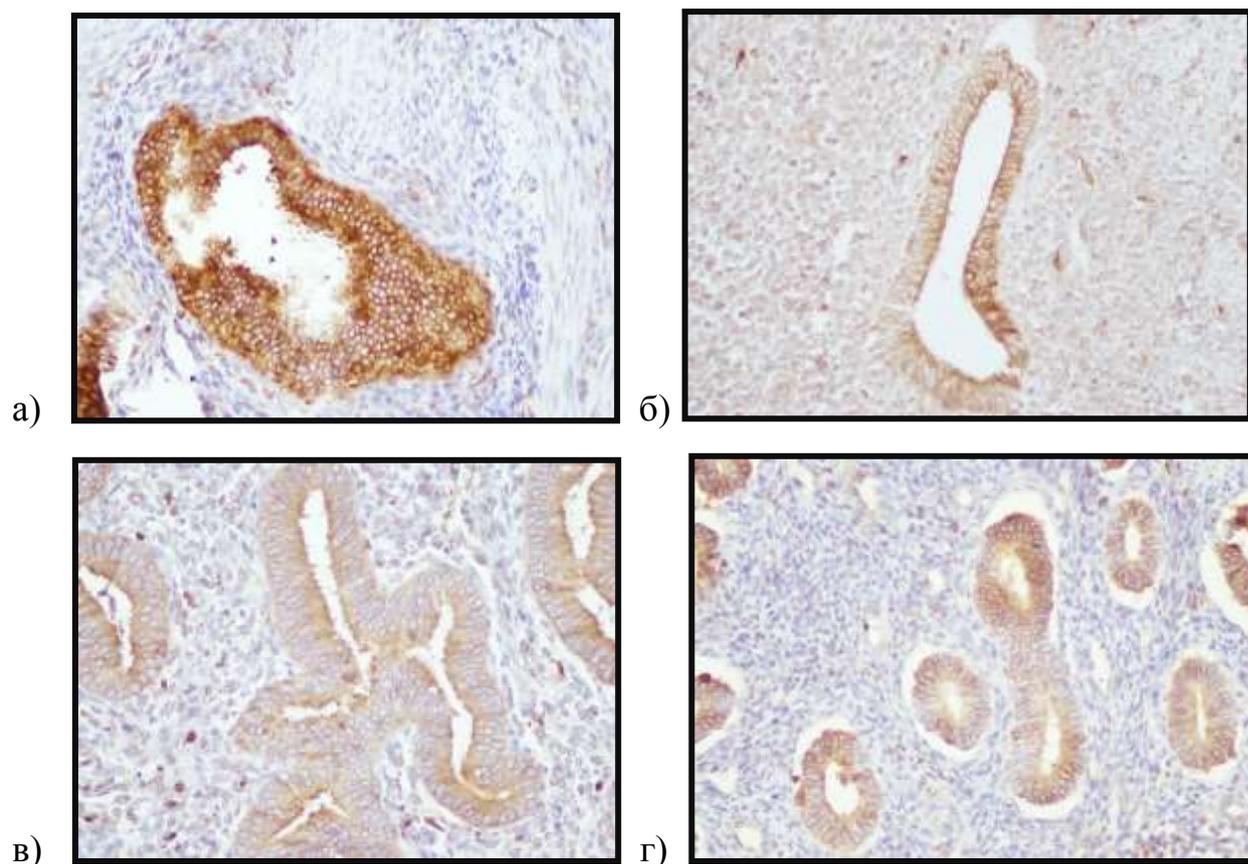


Рисунок 6. Экспрессия COX-2 в образцах узлового аденомиоза (а) в фазу пролиферации менструального цикла, диффузного (б) аденомиоза в фазу пролиферации, в клетках эндометрия в фазу пролиферации (в) и секреции (г). Иммунопероксидазный метод, ув. а, б, в, г – 200.

Участки аденомиоза (Рис.7) характеризовались более высокими уровнями экспрессии COX-2 по сравнению с клетками эутопического эндометрия. Наиболее высокие значения зарегистрированы нами при узловом аденомиозе. Так, уровни COX-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. При сравнении интенсивности реакции в клетках эндометрия фазы секреции обращали на себя внимание высокие значения экспрессии COX-2 в цитоплазме эпителиальных клеток узловых форм аденомиоза.

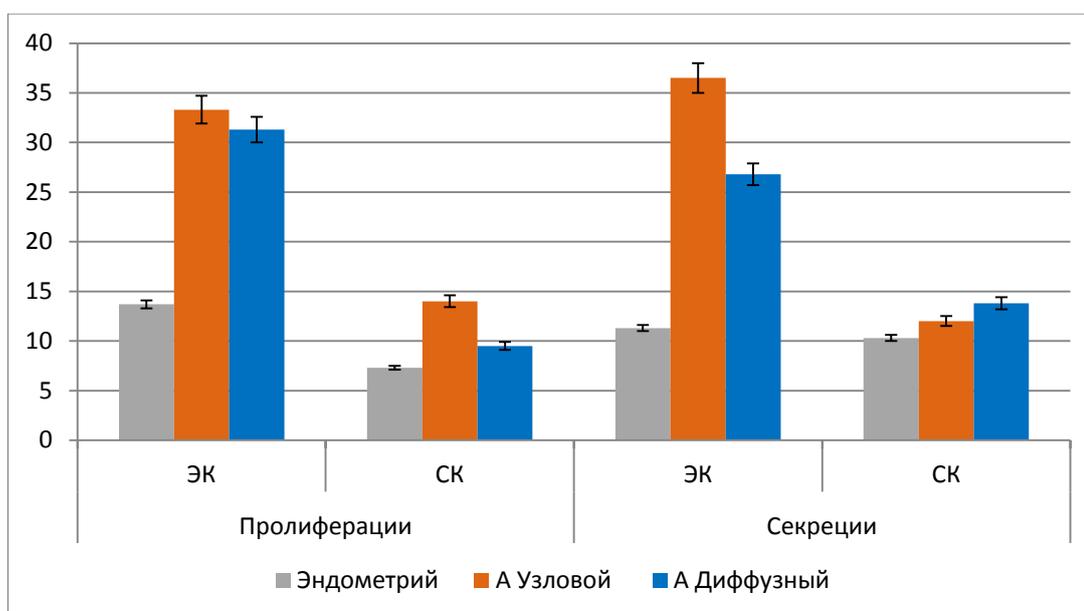


Рисунок 7. Уровни экспрессии СОХ-2 в эпителиальных и стромальных клетках эутопического эндометрия и в участках узлового и диффузного аденомиоза. По оси ординат – уровень экспрессии в усл. ед. оптической плотности.

Положительная иммуногистохимическая реакция с ОСТ4 (Рис.8) отмечалась в ядрах эпителиальных и стромальных клеток. Нормальный эндометрий фазы секреции характеризовался более высоким (на 20,1%) количеством окрашенных клеток в железистом компоненте по сравнению со стромальным, в фазу же пролиферации их количество несколько (на 7,7%) преобладало в строме. Участки аденомиоза характеризовались бóльшим количеством позитивных клеток. В наблюдениях узлового аденомиоза (рисунок 9) 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 ($p < 0,05$).

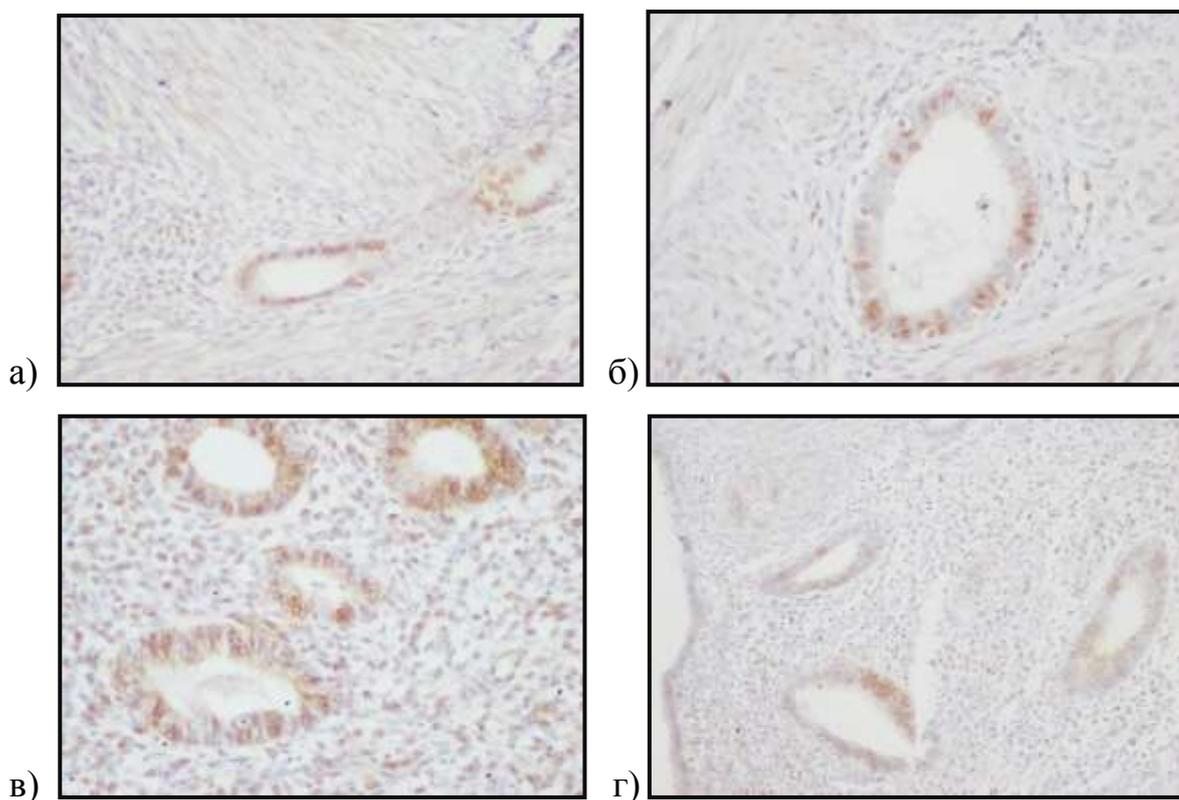


Рисунок 8. Экспрессия OGT4 в образцах диффузного аденомиоза (а) в фазу пролиферации менструального цикла, узлового аденомиоза (б) в фазу секреции, в клетках эндометрия в фазу пролиферации (в) и фазу секреции (г) Иммунопероксидазный метод, ув. а, б, в, г – 200.

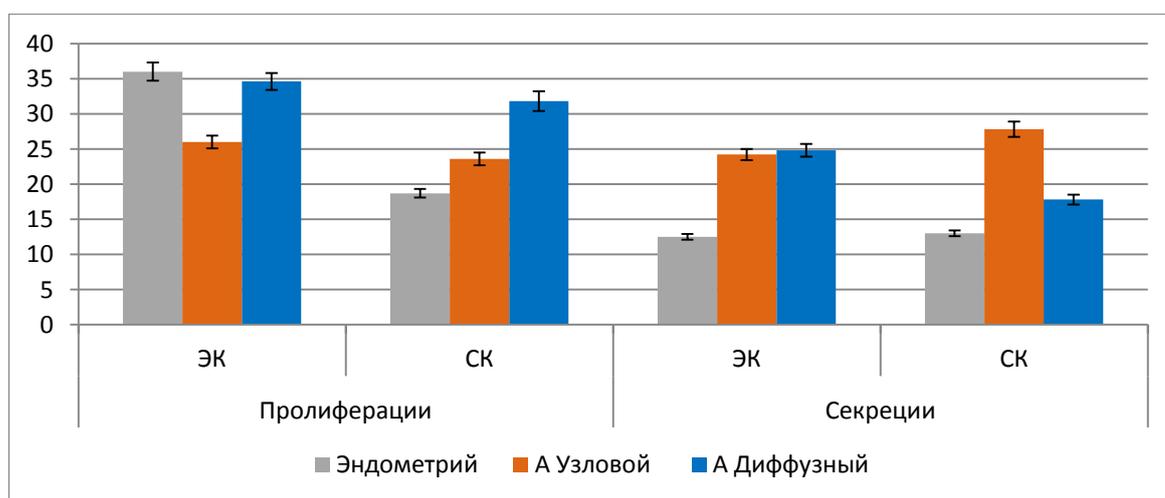


Рисунок 9. Количество (%) OGT4 иммунопозитивных клеток в эутопическом эндометрии и участках узлового и диффузного аденомиоза.

Микрососудистая плотность (МП) изучалась нами на иммуногистохимических препаратах с реакцией на CD34, выявляющих

эндотелиальные клетки. В результате количественного анализа микрососудистой плотности нами установлено, что фаза менструального цикла значительно не влияла на МП в эндометрии и в очагах аденомиоза (рисунок 10).

Отмечено увеличение плотности микрососудов в образцах аденомиоза в большей степени диффузной формы (рисунок 11). Так при диффузной форме аденомиоза 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 узловой форме аденомиоза 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.

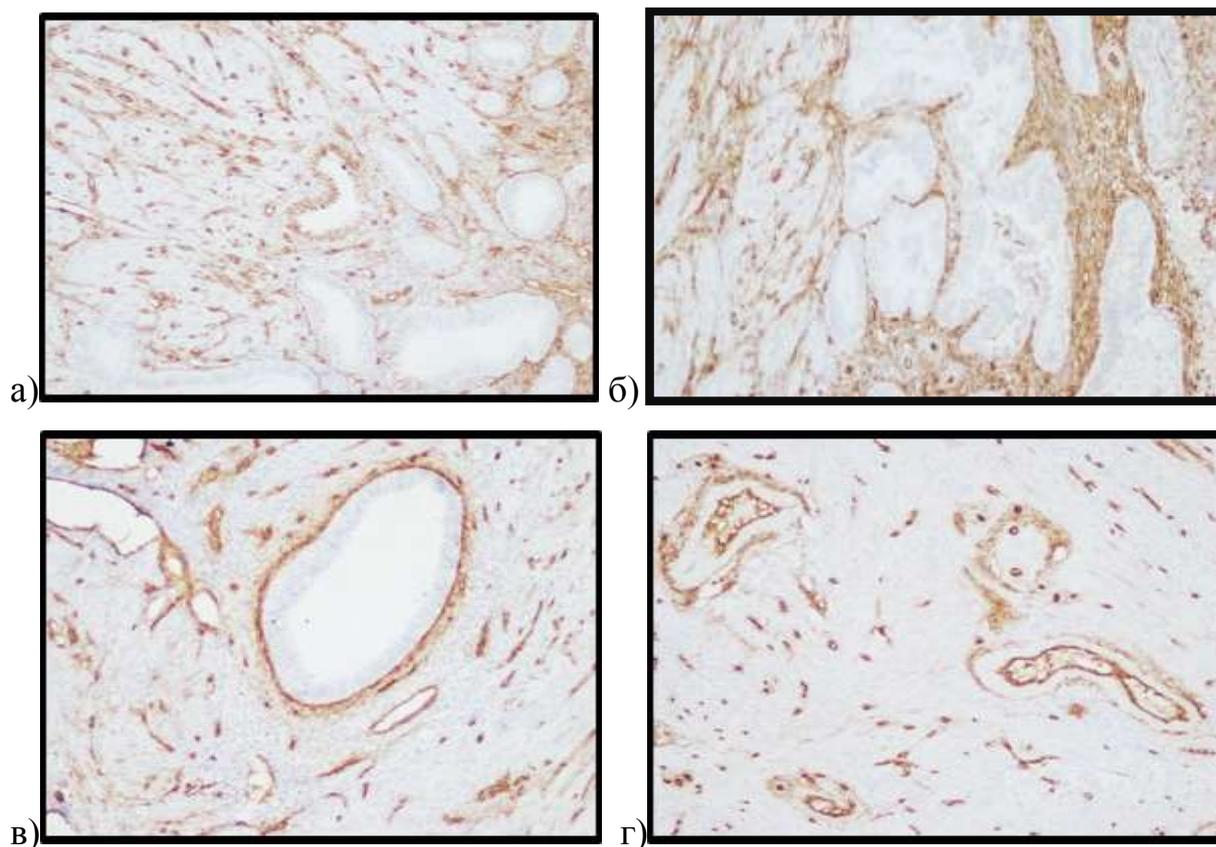


Рисунок 10. Экспрессия CD34 в клетках эндометрия в фазу пролиферации(а), в клетках эндометрия фазы секреции (б), в участках диффузного аденомиоза (в) в фазу секреции менструального цикла, узлового аденомиоза (г) в фазу пролиферации менструального цикла. Иммунопероксидазный метод, ув. а, б,в,г – 100

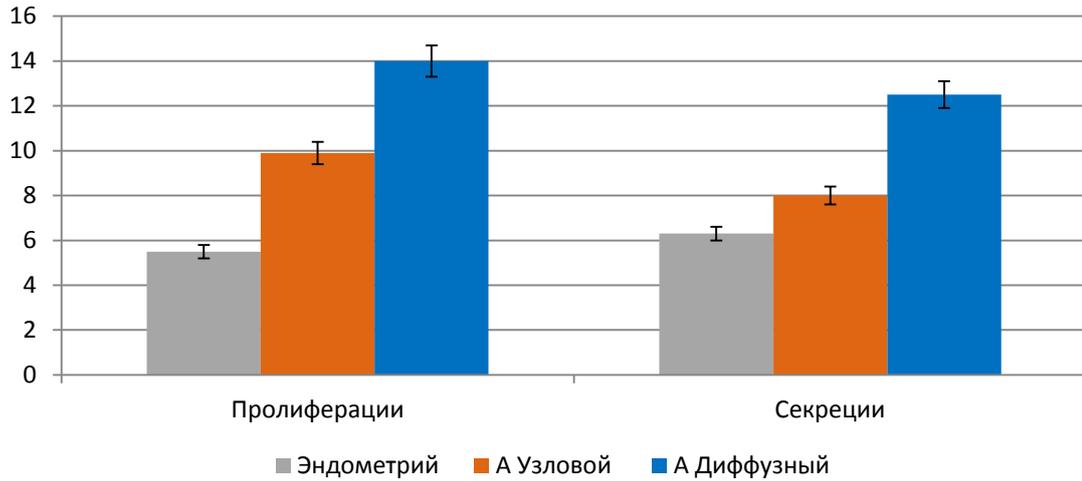


Рисунок 11 . Количество сосудов в ткани эутопического эндометрия, узлового и диффузного аденомиоза ($M \pm m$)

Таким образом, иммуногистохимическими методами доказано повышение уровней экспрессии маркеров стволовых клеток в участках аденомиоза. Выявление таких особенностей свидетельствует в пользу теории участия стволовых клеток в патогенезе эндометриоза.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Около 150 лет назад патологоанатомами впервые были обнаружены железистые структуры в толще миометрия, ранее относимые к лейомиоме матки. Однако на протяжении десятилетий подавляющее большинство исследователей не признавали эндометриоидную природу этих железистых структур и описывали их как образования, происходящие из Вольфова протока, или как эмбриологические остатки Мюллера протока [109]. Позднее, несмотря на неопределенность в отношении происхождения данных структур, все эктопические инвазии эндометрия были рассмотрены как единая патология и определялись термином аденомиома. Следовательно, ранняя история аденомиоза и эндометриоза переплетаются. Лишь в 1920гг эти две патологии были разделены благодаря выдвинутой в то время теории о “ретроградной менструации”, на поиске доказательств которой были сосредоточены все исследования XX века [54].

Согласно наиболее распространенной в наши дни теории патогенеза аденомиоза, развитие заболевания происходит во время менструаций на фоне процессов регенерации, заживления и реэпителизации слизистой оболочки матки. В этот момент может произойти внедрение клеток эндометрия в «ослабленную» переходную (соединительную) зону, имеющую структурные и функциональные различия по сравнению с остальным (внешним) миометрием [Brosens J, et al., 1998]. Этому процессу также способствует наличие дисфункциональной гиперперистальтики матки и/или дискоординированных сокращений переходной зоны, что может способствовать также ретроградному забросу менструальной крови и служить общим патогенетическим звеном для развития аденомиоза и НГЭ [122].

Только в последние годы с введением новых методов визуализации и молекулярных методов исследования стало ясно, что аденомиоз и эндометриоз представляют собой различные проявления более глубоких нарушений, характеризующихся изменённым клеточным ответом на колебания стероидных гормонов во всей репродуктивной системе организма.

Аденомиоз является одним из наиболее распространенных заболеваний, занимая в структуре гинекологической патологии третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки. По данным ряда авторов, частота его составляет от 12 до 50 % [2,5,7]. Концепция клиники, тактики ведения, пато- и морфогенеза аденомиоза подробно обсуждаются в литературе не одно десятилетие [3,5], однако многие аспекты данной проблемы остаются малоизученными. Практически отсутствуют сведения о молекулярно-биологических особенностях процессов неоангиогенеза и экспрессии факторов роста, отражающих ремоделирование стромы в аденомиозе [3].

Аденомиоз имеет многофакторную этиологию и полигенный характер наследования [60,38]. Наличие единственной первопричины развития заболевания представляется маловероятным.

Не исключая важного значения различных нейроэндокринных нарушений, приводящих к возникновению гиперэстрогении, следует учитывать существенную роль в развитии аденомиоза локальных изменений, происходящих в самой матке. Во многом это связано с недостаточно эффективной системой защиты в зоне эндометрий–миометрий. В функциональном отношении эпителий и строма представляют собой единое целое. Взаимосвязанная реакция эпителия и окружающей его стромы считается своеобразным регулятором инвазии гетеротопического эндометрия в подлежащие слои миометрия, а возникающие общие и локальные нарушения гормонального и иммунного гомеостазов могут лишь опосредованно менять нарушенные местные тканевые коррелятивные связи [27]. Именно соединительнотканым компонентам матки в первую очередь принадлежит защитная функция от инфильтрирующего роста эндометрия в подлежащий миометрий [97]. Поэтому инвазия эпителия с окружающей его стромой осуществляется только тогда, когда подэпителиальные волокнистые структуры инфильтрированы клетками, непосредственно прилежащими к базальному слою эндометрия, при нарушениях десмолитических и десмопластических процессов в зоне гистобиологического барьера, а также в результате

возникающих в нем нейродистрофических изменений.

Учитывая отсутствие точных данных о патогенетических механизмах развития аденомиоза, четких критериев постановки диагноза и тактики ведения пациенток с данной патологией особый интерес представляло изучение связи стволовых клеток эндометрия с развитием аденомиоза, возможностей современных методов диагностики в ранней постановке диагноза, а также совершенствование методов лечения.

Данное исследование было проведено на основании анализа результатов клинического, инструментального обследования и хирургического лечения 150 пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза. Диагноз подтверждался на основании 2D и 3D ультразвукового исследования и гистологического заключения. Все больные были разделены на 2 группы: в 1 группу были включены пациентки с диффузной формой аденомиоза (60 человек), во 2 – с узловой формой аденомиоза (90 человек). Хирургическое лечение проводилось в зависимости от формы, стадии распространения и репродуктивных планов пациентки. Также была изучена частота сочетания аденомиоза с другими формами наружного генитального эндометриоза, с целью дальнейшей разработки тактики ведения и планирования хирургического лечения.

Таблица 14.

Сравнительная характеристика клинических данных пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза.

	1 группа	2 группа	p	
Возраст	44,9±0,6 лет	35, 9±0,5 лет	p<0,001	
ИМТ	26,5 ±0,5	24 ± 0,3	p<0,001	
Отягощенность по онкопатологии	13 (21,7%)	8 (8,9%)	<0,05	
Длительность менструального цикла	29,9 ± 0,57	28,2 ± 0,2	< 0,01	
Длительность менструаций	6,1 ± 0,1	5,6 ± 0,08	< 0,001	
Количество пациенток с беременностью в анамнезе	54 (90%)	56 (62,2%)	< 0,001	
Общее число беременностей	3,3 ± 0,15	1,7 ± 0,14	< 0,001	
Из них:	родов	0,5 ± 0,03	< 0,001	
	абортов	1,7 ± 0,1	1,0 ± 0,003	<0,001
	выкидышей	0,3 ± 0,08	0,1 ± 0,02	< 0,02

I бесплодие (число больных)		4 (6,7%)	30 (33,3%)	< 0,001
II бесплодие (число больных)		6 (10%)	41 (45,6%)	< 0,001
ЭКО	число попыток	4,7 ± 0,4	1,9 ± 0,2	< 0,001
	число больных	3 (5 %)	12 (13,3 %)	> 0,05
	эффективность	2 (66,7 %)	10 (83,3 %)	< 0,02
Обильные менструации	число больных	43 (72,9%)	63 (70,8%)	>0,05
	приводящие к анемии	29 (48,3%)	21 (23,3%)	<0,001
Скудные кровянистые выделения (число дней)	2	27 (45%)	6 (6,7%)	< 0,01
	3 - 4	12 (20%)	5 (5,6%)	< 0,02
Скудные кровянистые выделения после менструации (число дней)	3 - 4	37 (61,7%)	3 (3,3%)	<0,001
Скудные кровянистые выделения до менструации (число больных)		41 (68,3%)	11 (12,%)	<0,001
Скудные кровянистые выделения после менструации (число больных)		47 (78,3%)	12 (13,3%)	<0,001
Боли внизу живота (число дней)	до менструации	1.6 ± 0,05	3.1 ± 0,04	<0,001
	во время менструации	3,1 ± 0,1	1.4 ± 0,05	<0,001
Боли внизу живота (число больных)	до менструации	22 (36,7%)	83 (92,2%)	<0,001
	во время менструации	27 (45%)	35 (38,9%)	>0,05
Хрон.эндометрит, с/оофорит		47 (78,3 %)	12 (13,3 %)	<0,001
Кисты яичников		10 (16,7 %)	29 (32,2 %)	<0,001
Миома матки		3 (5 %)	24 (26,7 %)	<0,001
Полип эндометрия		20 (33,3 %)	13 (14,4 %)	<0,01
РДВ		27 (46,7 %)	20 (22,2 %)	<0,01
Гистероскопия		24 (40 %)	12 (13,3 %)	<0,001
НГЭ		18 (30,5%)	54(60,7%)	0,0003
ИФ НГЭ		8 (13,6%)	25 (28,1%)	0,0375
Кисты яичников		22(37,3%)	14(15,7%)	0,0027
Гиперплазия эндометрия		14(23,7%)	6(6,7%)	0,0030
Полипы эндометрия		8(13,6)	36(40,5%)	0,0004

Пациентки с диффузной и узловой формами аденомиоза, включенные в наше исследование предъявляли жалобы на обильные менструации, в том числе сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина, скудные кровянистые выделения до и после менструации, боли внизу живота и диспареунию.

Shrestha A., Sedai L.B. описали, что среди женщин с аденомиозом в их

исследовании, 78,2% имели жалобы на обильные менструации, у 73,1% была болезненная менструация, у 76,9% была отмечена хроническая тазовая боль [133].

По данным нашего исследования 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 диффузной формой аденомиоза (29 женщин, что составило 48,3 %), чем у пациенток с

Количество больных как с предменструальными ($p<0,001$), так и с постменструальными скудными кровянистыми выделениями ($p<0,001$) достоверно преобладало в первой группе: **41 и 47 больных** по сравнению с 11 и 12 больными узловой формой заболевания, соответственно.

Обращает на себя внимание то, что достоверно более длительные боли внизу живота до менструации ($p<0,001$) были у больных узловой формой аденомиоза (**$3,1\pm 0,04$ дня**) по сравнению с таким же показателем у больных диффузной формой заболевания ($1,6\pm 0,05$ дня). Интерес представляет также то, что и больных, которые предъявляли жалобы на боли перед менструацией, было достоверно больше ($p<0,001$) среди таковых узловой формой заболевания (83 пациентки, что составило 92,2%). Больных диффузной формой аденомиоза с предменструальными болями внизу живота было достоверно меньше (22 пациентки, что составило 36,7%).

Что же касается болей во время менструации, то достоверно более длительными ($p<0,001$) они были у пациенток диффузной формой заболевания (**$3,1\pm 0,1$ дня**) по сравнению с таким же показателем у больных с узловой формой аденомиоза ($1,4\pm 0,05$). 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 диффузной формой аденомиоза было 49 (48,3 %). Этот же показатель у больных с узловой формой аденомиоза был достоверно выше ($p<0,001$) и составил 90 (100 %)

пациенток. При этом следует отметить, что у 17 (18,9%) больных с узловой формой заболевания боли беспокоили как до, так и во время менструации.

Жалобы на диспареунию отмечены были у пациенток первой и второй групп без достоверной разницы ($p > 0,05$) между ними.

По результатам одного исследования, включавшего пациенток с диффузной и узловой формой аденомиоза отмечено, что с достаточно высокой частотой женщины жаловались на мажущие выделения перед менструацией (75% и 78% в 1 и 2 группах, соответственно). Несколько чаще пациентки описывали скудные кровянистые выделения после менструации (92% и 91%). С одинаковой частотой в обеих группах отмечены обильные менструации и межменструальные кровянистые выделения. Болезненные менструации значительно чаще регистрировали в группе пациенток с узловой формой аденомиоза 82,7% по сравнению с 56% в группе с диффузной формой, $p < 0,05$ [20]. Что согласуется с результатами, полученными в ходе нашего исследования.

При анализе структуры экстрагенитальных заболеваний больных аденомиозом обращает на себя внимание достоверное преобладание ($p < 0,05$) отягощенности по онкопатологии, преимущественно по материнской линии, у пациенток с диффузной формой аденомиоза (у 10 из 60, что составило 16,7 %). У них же с большой достоверностью ($p < 0,01$) преобладают ожирение и дискинезия желчевыводящих путей.

Оценивая структуру и соматическую отягощённость данного контингента пациенток, следует отметить тенденцию высокой общей частоты заболеваний, этиологически ассоциированных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ПМК, ВСД, варикозная болезнь вен нижних конечностей, миопия и т.д.). Развитие учения о «физиологической системе соединительной ткани» открыло общий механизм развития большинства заболеваний человека, который заключался в нарушении интегрирующей роли соединительной ткани, из производных которой состоит 80–90% массы человеческого тела [12]. Полученные данные свидетельствуют о наличии

общей несостоятельности соединительнотканых структур и не только не противоречат существующим теориям патогенеза аденомиоза, а наоборот, служат дополнительным подтверждением многофакторности его развития.

Считается, что повышенное воздействие эстрогенов может способствовать развитию заболевания. Аденомиоз чаще всего диагностируется у женщин на четвертом и пятом десятке жизни, когда методом выбора в лечении является гистерэктомия и аденомиоз подтверждается гистологически. Однако повышенная частота встречаемости аденомиоза в этой возрастной группе также может быть вызвана длительным воздействием гормонов на протяжении всей жизни женщины [23]. В исследовании Templeman С. и соавт., включавшем 961 женщин с хирургически подтвержденным диагнозом аденомиоз и 329 женщин группы сравнения было отмечено, что увеличение паритета, раннее менархе (≤ 10 лет), короткие менструальные циклы (≤ 24 дня), повышенный ИМТ и использование оральных контрацептивов были статистически значимыми факторами, превалирующими у пациентов с аденомиозом, что подтверждало связь между аденомиозом и высокими уровнями эстрогена [93,42]. Полученные нами данные о среднем возрасте 1 группы ($41,9 \pm 6,3$ лет) и безуспешной длительной терапии КОК в анамнезе, ассоциируются с данными исследований.

При анализе данных по менструальной, репродуктивной функции, методах контрацепция у больных аденомиозом нами была отмечена достоверно большая ($p < 0,001$) продолжительность дней менструации у больных диффузной формой аденомиоза ($6,1 \pm 0,1$) по сравнению с таковой у больных узловой формой аденомиоза ($5,6 \pm 0,08$). Длительность менструального цикла также имела свои отличия. Так, достоверно более длительный цикл ($p < 0,01$) был у пациенток диффузной формой аденомиоза ($29,9 \pm 0,57$ дней) по сравнению с таковым у пациенток узловой формой заболевания ($28,2 \pm 0,2$ дней).

Паритет может быть фактором риска развития аденомиоза, по мнению многих авторов, указывающих на повышенную частоту аденомиоза у многорожавших пациенток. Это может быть связано с повышенными уровнями

эстрогена или влиянием вторжения трофобласта в миометрий при имплантации. По подобному механизму аденомиоз также может возникать после проведенных операций на матке и, следовательно, объясняют более высокую распространенность аденомиоза у пациентов, перенесших операции на матке.

У больных диффузной формой аденомиоза нами отмечено достоверно большее ($p < 0,001$) общее число беременностей, что составило в среднем $3,3 \pm 0,15$ по сравнению с таковым у больных узловой формой аденомиоза ($1,7 \pm 0,14$). Из общего числа беременностей у пациенток с диффузной формой аденомиоза было достоверное большее ($p < 0,001$) число родов ($1,4 \pm 0,06$), аборт ($1,7 \pm 0,1$), а при $p < 0,02$ и число выкидышей ($0,3 \pm 0,08$). Эти же показатели у пациенток с узловой формой аденомиоза были соответственно нижеследующие: родов $0,5 \pm 0,03$, аборт $1,0 \pm 0,003$, выкидышей $0,1 \pm 0,02$.

Parazzini F. и др. также отметили, что частота аденомиоза была выше у рожавших женщин (двое или более родов в анамнезе) и у женщин, которые имели в анамнезе спонтанные выкидыши, однако они не обнаружили взаимосвязи между риском развития аденомиоза и использованием оральных контрацептивов [93].

Levgur M. и др. [106] обнаружили, что аборт в анамнезе чаще встречается у женщин с аденомиозом или аденомиозом в сочетании с миомой матки, чем у женщин с только с лейомиомами, ($p < 0.01$), тем самым поддерживая теорию травмы эндометрия как причину аденомиоза. В исследовании контрольных случаев, проведенном Riggs JC. и соавт., [63] сравнили 189 женщин с аденомиозом и 178 женщин без аденомиоза. Ими было обнаружено, что в группе женщин с аденомиозом частота кесарева сечения составила 25% по сравнению с 14% в группе без аденомиоза. Они пришли к выводу, что существует сильная связь между аденомиозом и перенесенным кесаревым сечением, с коэффициентом шансов 2,08. Исследование, проведенное Taran F.A. и соавт. [138], сравнивало женщин, с диагнозом лейомиома ($n = 152$) с женщинами с аденомиозом ($n = 76$). В этом исследовании

женщины с аденомиозом были моложе, имели бесплодие, дисменорею, диспареунию, боли в области таза и в анамнезе имели операции на матке.

Среди всех причин женского бесплодия на долю аденомиоза приходится около 20-48%. Вторичное бесплодие при аденомиозе наблюдается в 4 раза чаще первичного [27]. В 48-96 % случаев женщины остаются бесплодными, несмотря на оперативное и гормональное лечение. Измененная перистальтическая активность матки - один из более доказанных фактов, объясняющих влияние аденомиоза на фертильность.

По данным проведенного нами исследования с большой достоверностью ($p < 0,001$) у больных узловой формой аденомиоза было выявлено бесплодие в анамнезе (первичное – у 30, что составило 33,3%, и вторичное – у 41, что составило 45,6%) по сравнению с пациентками диффузной формы заболевания (первичное – у четырех, что составило 6,7%, и вторичное – у 6, что составило 10%).

Развитие аденомиоза у молодых женщин также описывается в исследовании G.Leyendecker и соавт. [108], где подтверждается роль повышенной перистальтической активности матки в течение менструального цикла в ее «аутоотравматизации». Две механические функции архиметрального сжатия и неометрального сокращения, направленные на отток менструальной крови в первой фазе и транспорт спермы во второй фазе, по мнению авторов, при длительном периоде без родов могут разрушать соединительную зону, являющуюся барьером между базальным эндометрием и миометрием. Наибольшая частота локализации аденомиоза в верхней трети матки также может объясняться механическим влиянием «архиметрального сжатия» и «неометрального сокращения» преимущественно на эту область. С данными механическими функциями авторы связывают и обильные менструации тяжелой степени у пациенток с аденомиозом.

Parazzini F. и др. также сообщили о повышенном риске аденомиоза у женщин, имевших в анамнезе выскабливания полости матки, что также было подтверждено в ходе нашего исследования. Так с большой степенью

достоверности в анамнезе у пациенток с диффузной формой аденомиоза преобладали РДВ ($p<0,001$) и гистероскопия ($p<0,01$), чем у пациенток с узловой формой аденомиоза.

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.

Как уже известно, самым частым сочетанным заболеванием при аденомиозе является миома матки [1,11,98]. Частота встречаемости лейомиомы матки достигает 60%, варьируя в зависимости от метода диагностики и возрастного распределения исследуемой группы женщин. По данным различных авторов, от 15% до 85% лейомиом сочетаются с аденомиозом [98,39]. Гиперплазия эндометрия занимает второе место среди гинекологической патологии (до 40%) после инфекционных заболеваний и часто сочетается с миомой матки и аденомиозом (от 30 до 76,8%) [89,98,56]. Эти данные сподвигнули к анализу сочетания аденомиоза с другими гинекологическими заболеваниями.

Так по полученным нами данным при анализе анамнеза, у больных диффузной формой аденомиоза достоверно чаще ($p<0,001$) было хроническое заболевание матки и придатков (у 47, что составило 78,3%), у больных узловой формой аденомиоза 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 диффузная форма аденомиоза достоверно чаще сочеталась с гиперплазией эндометрия (у 14(23,7%) и 6(6,7%) больных, соответственно, $p=0,0030$), а узловатая форма – с полипами эндометрия (8(13,6) и 36(40,5%), $p=0,0004$)

Частота эндометриоза составляет по различным данным от 6 до 10% всей

женской популяции и от 35 до 50% женщин с тазовой болью и бесплодием [97]. Частота встречаемости аденомиоза по сей день подвергается дискуссии, поскольку используются различные диагностические критерии оценки. По данным Kunz G. и др. распространенность аденомиоза составила 70% среди женщин с эндометриозом, по сравнению с 9% у здоровых женщин группы контроля [46]. Эти данные противоречат предыдущему исследованию Bazot M. и др., в котором только 27% женщин с наружным генитальным эндометриозом имели аденомиоз при предоперационной МРТ диагностике [53]. Используя эту же технику, De Souza N.M. и др. обнаружили очаговые и диффузные изменения, характерные для аденомиоза у 54% молодых женщин с бесплодием, дисменореей или меноррагией [39].

По данным Donato N., изолированный аденомиоз наблюдался лишь у 24% обследованных, а сочетание с овариальными формами (эндометриоидные кисты и эндометриоидные гетеротопии) у 33,6%, с глубоким инфильтративным эндометриозом – у 42,4% обследованных [125].

В другом исследовании G. Leyendecker и соавт. [43] при дооперационном МРТ исследовании с последующей гистологической верификацией диагноза у 127 женщин с аденомиозом в 80,6% случаев было выявлено наличие других форм эндометриоза. Таким образом, представленные результаты и данные, имеющиеся в литературе, свидетельствуют о высокой ассоциации аденомиоза с другими формами наружного генитального эндометриоза.

По данным Л.В. Адамян, В.И. Кулакова (1998), сочетание аденомиоза с наружным генитальным эндометриозом, преимущественно яичников, наблюдается в 25,2% [2]. Аналогично отечественным, итальянские ученые при оперативном лечении пациенток с наружным генитальным эндометриозом подтвердили частое выявление у них аденомиоза (21,8%) [125].

В нашем исследовании мы провели оценку частоты встречаемости различных форм наружного генитального эндометриоза у пациенток с аденомиозом. По нашим данным “чистый” аденомиоз встречался лишь в 20,9% всех случаев. Так, статистически значимые различия были отмечены в

сочетаемости аденомиоза с наружным генитальным эндометриозом. Так, статистически значимые различия были отмечены в сочетаемости аденомиоза с наружным генитальным эндометриозом. 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). При этом 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 ($p=0,0375$).

В данном исследовании в связи с частым сочетанием аденомиоза с другими патологиями объем оперативного лечения был расширен в зависимости от формы наружного генитального эндометриоза. Так в 13,6% в 1 группе и 28,1% во 2 группе производилось иссечение очагов наружного генитального эндометриоза в связи с их инфильтративной формой. Коагуляция очагов НГЭ в 8,5% и 59,6% случаев соответственно. Резекция яичников была произведена в 44,1% в 1 группе и 31,5% во 2 группе, из них по поводу эндометриоидных кист яичников – 18,6% у пациенток 1 группы и 27% у пациенток 2 группы. 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 диффузным аденомиозом и 15,7% в группе с узловой формой аденомиоза. Разделение спаек было необходимо в 25,4% и 56,2% случаев всех оперативных вмешательств, соответственно.

Основной задачей при лечении больных с симптоматическим аденомиозом является купирование характерных симптомов заболевания (боль, обильные менструации, анемия). В случае тяжелых клинических проявлений и безуспешности медикаментозной терапии большинству пациенток проводится гистерэктомия. Однако, в последние годы отмечается четкая тенденция к более позднему деторождению, нередко необходимо применение органосохраняющих методов лечения [28]. Поскольку не существует единого мнения относительно наиболее подходящих методов лечения аденомиоза, в тех

случаях, когда женщина хочет сохранить матку, предлагаются следующие методы лечения: КОК, даназол, аГнРГ, гестринон, ЛНГ-ВМС, НПВС или органосохраняющее хирургическое лечение в случае узловой формы аденомиоза, либо комбинацию нескольких методов лечения [100].

Выбор тактики оперативного лечения представляет значительные сложности, поскольку результаты хирургического и гормонального лечения аденомиоза недостаточно эффективны и частота рецидивов составляет около 15-21%, а при длительном наблюдении (через 5 лет) достигает свыше 50-55% [31].

В нашем исследовании гистерэктомия с придатками или без 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. Однако особый интерес представляет оценка эффективности и целесообразности органосохраняющих операций при аденомиозе. Так, органосохраняющее лечение было 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%).

При узловой форме аденомиоза выполнялось иссечение узлов, а при диффузной форме - максимально возможное иссечение миометрия, пораженного аденомиозом, с последующим восстановлением целостности стенки матки двухрядным викриловым швом.

После оперативного органосохраняющего лечения проводилась гормональная терапия, выбор которой определялся в зависимости от объема операции, возраста и репродуктивных планов пациентов. При заинтересованности пациенток в реализации репродуктивной функции назначались аГнРГ (Гозерелин 3,6 мг): длительность терапии определялась 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, 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 [146].

Показатели восстановления репродуктивной функции неутешительны – менее 20%, в том числе при использовании вспомогательных технологий (стимуляция овуляции, ЭКО и т.д.) [24].

По данным нашего исследования ЭКО в анамнезе без достоверной разницы ($p > 0,05$) было у 5 % пациенток с диффузной формой аденомиоза и у 13,3 % пациенток с узловой формой заболевания. При этом достоверно большее число попыток ЭКО ($p < 0,001$) отмечено у больных ДАМ и составило $4,7 \pm 0,4$ по сравнению с $1,9 \pm 0,2$ у больных УАМ. Что же касается эффективности ЭКО, то она оказалась достоверно выше ($p < 0,02$) у больных с узловой формой аденомиоза (у 10 из 12 пациенток, что составило **83,3 %** по сравнению с таковой у больных с диффузной формой аденомиоза - у двух из трёх пациенток, что составило 66,7 %).

В течение 12-15 месяцев после проведенного нами 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). При этом у 17 пациенток из 28 беременность наступила самостоятельно и у 11 в результате программ ЭКО и ПЭ.

Результаты лечения больных аденомиозом в аспектах купирования симптомов заболевания и восстановления репродуктивной функции согласуются с результатами, полученными в других исследованиях [96,146].

В нашем исследовании мы провели сравнение возможностей 2D и 3D эхографии в установлении диагноза аденомиоз. Включено 40 пациенток с диагнозом аденомиоз, установленном на основании 2D УЗИ диагностики. Для уточнения диагностической ценности метода, формы, стадии и границ патологического процесса использовалась 3D ТВЭ. Двухмерная ультразвуковая диагностика АМ проводилась по стандартной методике с использованием высокочастотного вагинального датчика. С учетом таких критериев как кисты миометрия, неоднородная структура миометрия, асимметрия стенок матки. 3D трансвагинальное ультразвуковое исследование производилось в режиме VCI plane (volume contrast imaging-объемное контрастное изображение) с реконструкцией полости матки в коронарном сечении с томографическими срезами от 2 до 10 мм, и использованием опции OmniView в мультипланарном режиме. На мультипланарных коронарных и продольных срезах, получаемых посредством 3D ТВЭ, измерялась максимальная и минимальная толщина СЗ от базального слоя эндометрия до внутренней границы наружного миометрия ($C3_{max}$, $C3_{min}$), разница между максимальной и минимальной толщиной СЗ ($C3_{dif} = C3_{max} - C3_{min}$) и отношение максимальной толщины СЗ к общей максимальной толщине миометрия. Неоднородность структуры миометрия

была наиболее чувствительным критерием (85%). Наиболее чувствительным (88%) и точным (85%) параметром оказалась величина $S3dif$ более или равная 4мм, параметр “максимальная толщина миометрия” более 8мм имел чувствительность 84%. Изменения структуры и границ СЗ, видимые только на трехмерных изображениях с постобработкой, также имели высокую чувствительность (88%) и точность (82%).

Хотя многие авторы не отмечают статистически значимой разницы в величине объёма матки у пациенток с аденомиозом и без него, наши исследования показали важность данного параметра. Так у пациенток с аденомиозом объем матки составил $241 \pm 161 \text{ см}^3$. А.Н. Стрижаков и А.И. Давыдов [27] считают наиболее достоверными эхографическими критериями аденомиоза увеличение толщины матки, а также шаровидность формы тела матки при величине ее объема свыше 128 см³.

По результатам сравнения 2D-ТВЭ и 3D-ТВЭ исследования, общая точность диагностики аденомиоза была равна 83% и 89%, чувствительность составила 75% и 91%, специфичность 90% и 88% соответственно.

Наши данные согласуются с данными мировой литературы и также указывают на необходимость детальной оценки СЗ, что возможно лишь при использовании высокотехнологичных методов. Установлено, что 3D УЗИ позволяет выявить ранние стадии развития аденомиоза, провести дифференциальную диагностику с миомой матки, более четко определить границы распространения, в особенности относительно полости матки, что особенно важно у больных репродуктивного возраста, в том числе перед ВРТ

Использование различных режимов сканирования открыло новые возможности идентификации и визуализации СЗ миометрия, предоставило объективное подтверждение связи между эндометриозом и аденомиозом. Проведенное Salamanca A. и Beltran E. в 1995 году исследования по изучению сократимости внутреннего миометрия у женщин с эндометриозом выявили преимущественно ретроградно направленный характер субэндометриальных сокращений во время менструации [128,93]. В более поздних исследованиях с

использованием МРТ, Kunz G. и др., была установлена значительная корреляционная связь между увеличением толщины СЗ и частотой наружного генитального эндометриоза [44]. Как упоминалось ранее, по данным авторов, среди всех пациенток с эндометриозом распространенность диффузного и узлового аденомиоза составила 79%; при этом у женщин моложе 36 лет его частота достигала 90%, в то время как в общей контрольной группе (женщины без эндометриоза) она не превышала 28%.

Эти данные подтверждают гипотезу, согласно которой, гиперплазия СЗ является начальным этапом развития аденомиоза и эндометриоза [87]. К сожалению, причинный фактор развития гиперплазии СЗ у женщин в молодом возрасте остается до конца не ясным.

До недавнего времени точный диагноз аденомиоза оставался прерогативой гистологического исследования. В то же время, современные методы визуализации предоставляют неоценимую помощь при проведении дифференциальной диагностики. Сегодня не вызывает сомнения, что двумя наиболее распространенными методами первой линии диагностики АМ являются ТВ УЗИ и МРТ. В настоящее время не установлены стандартные диагностические критерии для постановки диагноза аденомиоз. Это приводит к неточной предоперационной диагностике, противоречиям среди клиницистов, а также впоследствии к отсутствию общих используемых стандартов лечения [32].

Наиболее распространенными 2D ТВЭ критериями для диагностики аденомиоза являются неоднородный миометрий, гипоэхогенные включения в толще миометрия, кисты миометрия и шаровидная и / или асимметричная форма матки [111]. По данным некоторых авторов, увеличение размеров матки (описанное как более 12 см в длину) являлось важным эхографическим признаком, связанным с аденомиозом [126]. Кроме того, термин «шаровидная матка», считающийся диагностической особенностью аденомиоза, был признан параметром субъективно интерпретируемым врачом-диагностом. Интересно, что в исследовании Exacoustos С. и соавт. [48] при 2D ТВЭ (см³) объем матки

на рассчитанный по формуле Эллипсоида (продольный размер матки \times поперечный размер \times переднезадний размер $\times 0,532$), существенно не отличался у женщин без аденомиоза, по сравнению с таковыми у пациенток с аденомиозом, подтвержденным гистологически [74].

Пенетрация эктопического эндометрия в толщу внутреннего миометрия может привести к появлению эхогенных линейных страт, проявляющихся плохой четкостью СЗ или псевдоутолщением эндометрия [68]. Диффузное распространение сосудов малого диаметра в пределах миометрия также описано как характерная диагностическая особенность аденомиоза [72]. Reinhold С. и соавт. [93,74] сообщили, что включения низкой эхогенности и гетерогенный миометрий обнаруживаются приблизительно в 75% случаев у пациентов с аденомиозом, кисты миометрия присутствуют у 50% пациентов.

Как было описано ранее, изменения в СЗ такие как утолщение или гиперплазия играют важную роль в патогенезе, клинической картине и диагностике аденомиоза. 3D ТВЭ позволяет более четко визуализировать СЗ по сравнению с 2D ТВЭ [145]. Поддерживая теорию о том, что аденомиоз возникает впоследствии инвазии эндометрия через СЗ в миометрий, 3D ТВЭ может быть полезно при определении ранних стадий аденомиоза, поскольку оно позволяет детально оценивать СЗ. На коронарном срезе, используемом при 3D ТВЭ, СЗ может быть идентифицирована как гипоэхогенная область вокруг эндометрия, и это дает возможность ее измерения [141]. Полученные данные при наличии аденомиоза обычно описываются как утолщенная, плохо определяемая СЗ и искажение или инфильтрация гипоэхогенного внутреннего миометрия.

Ехacoustos С. и соавт. [48] сравнивали 2D ТВЭ с 3D ТВЭ у 72 женщин перед гистерэктомией и провели корреляцию эхографических данных при аденомиозе с гистологическими заключениями. При гистологическом исследовании частота аденомиоза составила 44,4%, а общая точность 2D ТВЭ - 83%, чувствительность - 75%, специфичность - 90%, положительное прогностическое значение - 86% и отрицательное прогностическое значение -

82%. Общая точность для 3D ТВЭ была выше, чем для 2D ТВЭ, и составила 89%, было установлено, что этот метод имеет чувствительность 91%, специфичность 88%. Критерии для 3D ТВЭ, которые имели высокую чувствительность и точность, были: разница между максимальной и минимальной толщиной соединительной зоны больше или равная 4 мм, а также инфильтрация и деформация этой зоны. Ряд авторов [52] пришли к выводу, что при использовании 3D-ТВЭ коронарный срез матки позволяет точно оценивать и измерять СЗ и имеет хорошую диагностическую точность в определении аденомиоза.

В исследовании Sofic A. [140] был проведен сравнительный анализ толщины СЗ на T2-взвешенных изображениях при МРТ пациенток с аденомиозом и без него. Средняя толщина СЗ в группе пациентов с аденомиозом составила 14,7 мм (12,3-16 мм), со статистически значимой разницей по сравнению с контрольной группой без аденомиоза, где средняя толщина СЗ составляла 5,6 мм (3,4-7 мм). МРТ характеризуется высокой степенью точности диагностики аденомиоза с чувствительностью 78-88% и специфичностью 67-93%. В особенности с использованием T2-взвешенного изображения предоставляется возможной визуализация всех слоев стенки матки, включая и СЗ, которая при аденомиозе утолщается. Также авторы отметили, что толщина СЗ менее 8 мм исключает наличие этого заболевания. Изменения толщины и внешнего вида СЗ влияют на ее функции и интенсивность симптоматики аденомиоза.

Стволовые клетки эндометрия находятся в базальном слое, вблизи слизисто-мышечного перехода. Предполагается их периваскулярная локализация [115]. Общепринятая теория происхождения аденомиоза из базального слоя эндометрия согласуется с представлениями о роли стволовой клетки эндометрия. Любое повреждающее воздействие на зону эндометриального соединения, вблизи которой расположены стволовые клетки, потенциально может модифицировать микроокружение, что приведет к активации стволовой клетки. Предполагается, что аденомиоз с перифокальной

лейомиоматозной гиперплазией может быть результатом неверного направления движения дифференцирующихся клеток: в сторону миометрия, а не функционального слоя эндометрия [11].

В исследованиях Moggio A. и соавт. (2012), проведенных на мышах, стволовые клетки, полученные из клеток эктопического эндометрия, показали более высокий ангиогенный потенциал и способность к инвазии после пересадки иммунодефицитным мышам по сравнению с эутопическим эндометрием [117]. Была отмечена повышенная пролиферативная, миграционная и ангиогенная способность этих стволовых клеток, полученных из очагов эндометриоза на брюшине и очагов эндометриоза яичников в сравнении с эутопическим эндометрием.

В течение менструального цикла волнообразно изменяется активность процессов ангиогенеза в эндометрии, с развитием артериол и капиллярной сети. Kohnen G. И соавт. обнаружили, что это связано с пространственно регулируемым процессом дифференциации гладких клеток сосудов, которые находится под воздействием ряда факторов [135]. Дальнейшие доказательства, связывающие аденомиоз с аномальным ангиогенезом выдвинуты в исследовании Tokuyol C. и соавт [85], в котором изучалась экспрессия СОХ-2 и матриксной металлопротеиназы (ММП) -2 у пациентов с этим состоянием. Было отмечено, что у здоровых женщин количество позитивных клеток и интенсивность экспрессии СОХ-2 в эндометрии не изменялась в течение менструального цикла, а у пациенток с аденомиозом была выше в фолликулярную и секреторную фазы.

Кроме того, по данным литературы [66], повышенная экспрессия СОХ-2 зарегистрирована в участках аденомиоза и эндометриоза. Согласно мнению Chen C. и соавт., повышенное образование простагландинов способствует миграции и вторжению стромальных клеток эндометриоидных гетеротопий, то есть СОХ-2 рассматривается в качестве важного звена патогенеза аденомиоза. Одним из путей прогрессирования эндометриоза является увеличение роста клеток путем активации рецепторов Е простагландинов (EP рецепторов) и

простагландин E2-опосредованное ингибирование апоптоза при повышении активности COX-2 [76].

По нашим данным участки аденомиоза характеризовались более высокими уровнями экспрессии COX-2 по сравнению с клетками эутопического эндометрия. Наиболее высокие значения зарегистрированы нами при узловом аденомиозе. Так, уровни COX-2 в эпителиальных и стромальных клетках образцов аденомиоза значительно превышали соответствующие показатели эндометрия фазы пролиферации, особенно в тканях узлового аденомиоза.

В другом исследовании [99] также подтверждается роль неоангиогенеза в развитии и распространении очагов аденомиоза. Был использован наиболее чувствительный маркер CD34 для оценки микрососудистой плотности, экспрессия которого была повышена в эутопических очагах. Однако в эктопическом эндометрии не было выявлено значимой разницы между группами пациенток, страдающих аденомиозом и не имеющих его.

В результате проведенного нами исследования установлено, что плотность микрососудов была значительно выше в очагах диффузного аденомиоза по сравнению с узловой формой. Значимых различий в зависимости от фазы менструального цикла обнаружено не было. Эутопический эндометрий пациенток с аденомиозом не отличался от эндометрия пациенток без аденомиоза относительно плотности микрососудов в поле зрения.

В исследовании Chang J. с соавт. [65] была исследована экспрессия плюрипотентного транскрипционного фактора OCT4, способствующего миграции клеток при эндометриозе. Результаты показали, что экспрессия OCT4 была значительно выше в эктопических эндометриальных тканях (аденомиоз и эндометриоидные кисты), по сравнению с эутопическим эндометрием и нормальными тканями матки. Повышенная экспрессия OCT4 белка в первичных эндометриоидных стромальных клетках приводит к повышению миграционной активности клеток эндометрия и активации (EMT) процесса эпителиально мезенхимального перехода, который, по многим данным, также

способствует метастазированию раковых клеток. Это первое исследование, продемонстрировавшее влияние фактора плюрипотентной транскрипции OCT4 в патофизиологии эктопического роста эндометрия через содействие миграции клеток эндометрия [65].

Нами проведено изучение экспрессии OCT4 в тканях эутопического эндометрия и тканях диффузного и узлового аденомиоза. Участки аденомиоза характеризовались бóльшим количеством позитивных клеток. В наблюдениях узлового аденомиоза таких OCT4-позитивных эпителиальных и стромальных клеток было больше, чем в эутопическом эндометрии фазы пролиферации. В участках же диффузного аденомиоза их количество превышало аналогичные показатели на 123,2% и 90,4% соответственно ($p < 0,05$). Таким образом также подтверждаются данные об активации миграционной активности в клетках эутопического эндометрия, однако сравнительно большую активность мы наблюдали в тканях диффузного аденомиоза.

По мнению Chen Y. и соавт. [102] аномальная повышенная экспрессия Musashi-1 при аденомиозе изменяет пролиферацию и апоптоз клеток эндометрия, и усиливает способность эндометрия к внедрению в миометрий и рост эктопической ткани, которые могут нести ответственность за инициирование и прогрессирование аденомиоза. Авторы показали, что индекс иммуногистохимического окрашивания Musashi-1 эпителиальных клеток в эктопическом эндометрии при аденомиозе был значительно выше, чем в эутопическом эндометрии больных с аденомиозом и в эндометрии здоровых женщин в пролиферативную и секреторную фазы, а иммунореактивность Musashi-1 стромальных клеток в эктопическом эндометрии была значительно выше, чем в эндометрии здоровых женщин во время секреторной фазы. Увеличение экспрессии Musashi-1 в эутопическом и эктопическом эндометрии при аденомиозе предполагает возможное вовлечение взрослых стволовых клеток / клеток-предшественников в этиологии аденомиоза.

По данным Gotte M. с соавт. [101] относительно количество Musashi-1, экспрессирующих групп клеток было значительно увеличено, примерно в

восемь раз, в тканях эндометриоза по сравнению с секреторным эндометрием контрольных групп. Умеренное цитоплазматическое окрашивание в более чем 10% клеток не наблюдалось ни в одном из образцов эндометрия и отмечено в 50% случаев с эндометриозом ($p < 0,001$). Число групп клеток, экспрессирующих Musashi-1 было значительно увеличено (в четыре раза), в пролиферативном по сравнению с секреторным эндометрием. Musashi-1 экспрессирующие стромальные клетки и количество групп клеток были значительно увеличены (в пять раз) в эндометриоидной ткани и ткани рака эндометрия по сравнению с секреторным эндометрием. Слабо умеренное диффузное цитоплазматическое железистое окрашивание наблюдалось в 50% случаев эндометриоза и в 75% эндометриоидной карциномы по сравнению с полным отсутствием в образцах нормального эндометрия. Эти результаты подчеркнули роль Musashi-1 экспрессирующих эндометриальных прогениторных клеток в пролиферирующем эндометрии, эндометриозе и раке эндометрия, и поддерживают концепцию происхождения эндометриоза и карциномы эндометрия из стволовых клеток.

При иммуногистохимическом анализе ткани эндометрия и аденомиоза в нашем исследовании установлено, что положительная реакция с Musashi-1 наблюдалась как в ядрах, так и в цитоплазме железистых и стромальных клеток. На препаратах эндометрия более высокие уровни экспрессии Musashi-1 наблюдались в фазу пролиферации. При этом максимальные значения имелись в ядрах эпителиоцитов, где они превышали аналогичные показатели фазы секреции на 35%. Цитоплазматический уровень экспрессии Musashi-1 в пролиферирующем эпителии был на 21,7% выше значений фазы секреции. В клетках стромы интенсивность реакции также преобладала в фазу пролиферации (на 3,8% и 24,2% в ядрах и цитоплазме соответственно). Важно отметить, что в участках аденомиоза нами установлены более высокие уровни экспрессии Musashi-1 по сравнению с эутопическим эндометрием. Действительно, при узловом аденомиозе значения ядерной и цитоплазматической экспрессии в фазу пролиферации превышали

соответствующие показатели эндометрия на 45,1% и 38,1% ($p < 0,05$), а при диффузной форме – на 25,9% и 25,4% ($p < 0,05$), что имело статистически значимую разницу. В то же время в цитогенной строме узлового аденомиоза уровни экспрессии в ядрах и цитоплазме были выше значений стромальных клеток эндометрия на 37,0% и 35,4%, а при диффузном аденомиозе – на 12,0% и 13,4%, соответственно.

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. Изученный нами Musashi-1 считается важным активатором пролиферации клеток и ингибитором апоптоза. С ингибированием апоптоза связана также гиперэкспрессия другого изученного маркера - COX-2, а выявленная повышенная экспрессия OCT4 в первичных эндометриоидных стромальных клетках может лежать в основе повышения миграционной активности клеток эндометрия и активации процесса эпителиально-мезенхимального перехода. Результаты нашего исследования указывают также 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 C3dif (разница между максимальной и минимальной толщиной СЗ) 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 OСТ4 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 OСТ4 позитивных клеток. В наблюдениях узлового аденомиоза таких OСТ4+ 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АМ- аденомиоз
- аГнРГ- агонисты гонадотропин релизинг гормона
- ДАМ- диффузная форма аденомиоза
- ИФ НГЭ- инфильтративная форма наружного генитального эндометриоза
- КОК- комбинированные оральные контрацептивы
- ЛНГ ВМС- левоноргестрел содержащая внутриматочная система
- НГЭ- наружный генитальный эндометриоз
- РЦЭ- ретроцервикальный эндометриоз
- СЗ- соединительная (переходная, узловая) зона
- СЭФР- сосудистый эндотелиальный фактор роста
- УАМ- узловая форма аденомиоза
- ЭКЯ- эндометриоидные кисты яичников
- ЭКО- экстракорпоральное оплодотворение
- 2D ТВЭ- двухмерная трансвагинальная эхография
- 3D ТВЭ- трёхмерная трансвагинальная эхография
- CD 34- маркер гемопоэтических стволовых клеток человека
- СОХ-2- Cyclooxygenase-2 Циклооксигеназа 2
- EMT- процесс эпителиально-мезенхимального перехода (epithelial-to-mesenchymal transition)
- MVD- (microvessel density) микрососудистая плотность
- Oct-4 - (octamer-binding transcription factor 4) фактор транскрипции в регуляции самообновления эмбриональных стволовых клеток.
- VCI- (Volume Contrast Imaging) - Объемное контрастное изображение
- VEGF - (vascular endothelial growth factor) сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия): клинические рекомендаций по ведению больных / Л.В. Адамян. – М., 2015. - 26 с.
2. Адамян, Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2006. - 416 с.
3. Адамян, Л.В. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: Методическое пособие для врачей / Л. В. Адамян, Е.Н. Андреева. - М., 2001.
4. Аденомиоз: некоторые клинико-морфологические особенности / Н.И. Кондриков [и др.] // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки : Материалы межд. конгресса с курсом эндоскопии. - М., 1997. - Т. 2. - С.13-15.
5. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии / А.Л. Унанян, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 4. – С. 10-13.
6. Баскаков, В. П. Эндометриоидная болезнь / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: Нева-Люкс, 2002. – 452 с.
7. Бурлев, В.А. Ангиогенез в развитии перитонеального эндометриоза (обзор литературы) / В.А. Бурлев, С.В. Павлович // Проблемы репродукции. – 2003. – Т. 2. – С. 42-47.
8. Бурлев, В.А., Дополнительные критерии оценки стадий распространения аденомиоза / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, Т.Ю. Гаврилова // Проблемы репродукции. – 2006. – № 3. – С. 6-9.
9. Гаврилова Т.Ю. Аденомиоз: патогенез, диагностика, лечение, методы реабилитации: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - М., 2007. - 44 с.
10. Давыдов, А.И. Аденомиоз: новый взгляд на старую проблему / А.И. Давыдов, В.М. Пашков, М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии,

акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, №2. – С. 59-66.

11. Давыдов, Д.А. Лейомиома и аденомиоз: существует ли единая стволовая клетка-предшественница? / Д. А. Давыдов // Медицинский журнал. - 2013. - № 3. - С. 132-134.

12. Дамиров, М.М. Новый взгляд на патогенез аденомиоза / М.М. Дамиров, А.М. Шабанов // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2013. - № 3. – С. 23-27.

13. Дамиров, М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение / М.М. Дамиров. - Тверь: Триада, 2002 – 294 с.

14. Демидов В.Н., Гус А.И. Современные принципы ультразвуковой диагностики генитального эндометриоза (в помощь практическому врачу) // Гинекология. - 2002. - Т. 4, № 2. - С. 48-52.

15. Диагностическое значение маркеров ангиогенеза в биологических жидкостях у больных с аденомиозом / В.А. Бурлев [и др.] // Проблемы репродукции. – 2009. - № 1. – С. 86-88.

16. Дисменорея, аденомиоз, эндометриоз, опухолевый процесс: причинно-следственные связи / А.Л. Унанян [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – №. 11.

17. Иммуногистохимическая характеристика пролиферативной активности клеток при эндометриозе яичников. / А.Г. Быков [и др.] // Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине / Под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. - М., 2017. – С. 95-96.

18. Иммуногистохимические особенности экспрессии Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы при эндометриозе яичников / А.И. Щеголев [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2017. - № 9. – С. 372-376.

19. К вопросу об органосберегающем лечении больных аденомиозом / А.И. Давыдов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5. – №. 2. – С. 5-8.

20. Клинико-морфологические особенности диффузной и узловой форм аденомиоза / А.А. Шкляр [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. –

Т. 21, №. 1. – С. 74-79.

21. Клинические возможности клеточных технологий на основе эндометриальных стволовых клеток / Э.К. Айламазян [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, Вып. 1. – С. 3-12.

22. Лобанов, К.А. Эхографическая диагностика эффективности консервативного лечения внутреннего эндометриоза тела матки: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / Лобанов Константин Александрович. – Краснодар, 2017. – 150 с.

23. Лушникова, А.К. Клинико-морфологический анализ и иммуногистохимическая характеристика внутреннего и наружного генитального эндометриоза. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02 / Лушникова Александра Константиновна. – Новосибирск, 2012. – 107 с.

24. Особенности морфофункционального состояния эндометрия, местного и системного иммунитета женщин репродуктивного возраста при внутреннем эндометриозе (аденомиозе) и современные методы терапии / Е.А. Михнина [и др.] // Ж. акуш. и жен. болезн. - 2006. - №3.

25. Рецепторный статус эндометриоидных гетеротопий как критерий назначения гормональной терапии при узловой и диффузной формах аденомиоза / А.А. Шкляр [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – № 2. – С. 88-93.

26. Сорокина, А.В. Патогенез, прогнозирование и постгеномная диагностика аденомиоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Сорокина. – М., 2012.- 169 с.

27. Стрижаков, А.Н. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты / А.Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. - М.: Медицина, 1996. — 330 с.

28. Стрижаков, А.Н. Аденомиоз: возможности и перспективы эндохирургического лечения с учетом морфологического строения миометрия, эндометрия и яичников / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков // Журнал акушерства и женских болезней. - 2002. - №3. - С. 28-31.

29. Туманова, У.Н. Васкуляризация гепатоцеллюлярного рака / У.Н.

Туманова, А.И. Щеголев // Архив патологии. – 2015. - № 2. - С. 50-55.

30. Унанян, А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2007. - 50 с.

31. Цхай, В.Б. Современные методы оперативного лечения тяжелых форм аденомиоза / В.Б. Цхай, Н.Ю. Цыганкова // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. - № 2. – С. 22-31.

32. Чайка, А.В. Ультразвуковая диагностика аденомиоза матки / А.В. Чайка, О.М. Носенко, М.Р. Оразов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 4. – 46 с.

33. Щеголев, А.И. Васкуляризация ткани гепатоцеллюлярного рака зависит от степени его дифференцировки / А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, У.Н. Туманова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - №4. - С.480-484.

34. Эндометриальные стволовые клетки менструальной крови и возможность их применения в заместительной терапии / А.А. Хадарцев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2009 – Т. XVI, № 3. – С. 148-151.

35. Эндометриоз и развитие опухолей / А.И. Щеголев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. - № 11. – С. 49-56.

36. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Л.В. Адамян, А.И. Гус, В. Н. Демидов, Е.Н. Андреева, Е.Л. Яроцкая [и др.] – М., 2013. – 11 с.

37. Эхография органов малого таза / В.Н. Демидов [и др.] // Эндометриоз: практическое пособие. — М.: Скрипто, 1997. – 60 с.

38. A call for more transparency of registered clinical trials on endometriosis / S.W. Guo [et al.] // Hum. Reprod. - 2009. – Vol. 24. – P. 1247–1254.

39. Acién, M. Normal Embryological Development of the Female Genital

Tract / M. Ación, P. Ación // Female Genital Tract Congenital Malformations. – London: Springer, 2015. – P. 3-14.

40. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period / G. Kunz [et al.] // *Reprod. BioMed Online*. - 2007. – Vol. 15. - P. 681-685.

41. Adenomyosis - a result of disordered stromal differentiation / E. Parrott [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 159. – P. 623-630.

42. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study / C. Templeman [et al.] // *Fertil Steril*. – 2008. – Vol. 90 (2). – P. 415-424.

43. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study / G. Leyendecker [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291. – P. 917–932.

44. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period / G. Kunz [et al.] // *Reprod. BioMed. Online* – 2007. – Vol. 15. – P. 681–685.

45. Adenomyosis demonstrates increased expression of the basic fibroblast growth factor receptor/ligand system compared with autologous endometrium / A. Propst [et al.] // *Menopause*. – 2001. – Vol. 8. – P. 368–371.

46. Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging / G. Kunz [et al.] // *Human Reproduction*. – 2005. – Vol. 20, № 8. – P. 2309-2316.

47. Adenomyosis: Back to the future? / Z. Ferraz [et al.] // *Facts Views Vis ObGyn*. – 2017. – Vol. 9 (1). – P. 15-20.

48. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology / C. Exacoustos [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 37. – P. 471–479.

49. Adenomyosis: What the Patient Needs / C. Exacoustos [et al.] // *J. Min. Invas. Gynecol.* – 2016. – Vol. 23 (4). - P. 476-488.

50. An update on adenomyosis / G. Levy [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging*. – 2013. – Vol. 94. – P. 3–25.

51. Apoptosis and Ki-67 expression in adenomyotic lesions and in the

corresponding eutopic endometrium / Y. Matsumoto [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 71–77.

52. Association between ultrasound features of adenomyosis and severity of menstrual pain / J. Naftalin [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 47 (6). – P. 779-783.

53. Bazot, M. Adenomyosis in endometriosis--prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging / M. Bazot, O. Fiori, E. Darai // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21 (4). – P. 1101-1112.

54. Benagiano, G. History of adenomyosis / G. Benagiano, I. Brosens // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 449–463.

55. Benagiano, G. Adenomyosis: a life-cycle approach / G. Benagiano, I. Brosens, M. Habiba // *Reprod. BioMedicine Online.* – 2015. – Vol. 30. – P. 220–232.

56. Bergeron, C. Pathology and physiopathology of adenomyosis / C. Bergeron, F. Amant, A. Ferenczy // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol. 20 (4). – P. 511-521.

57. Bird, C.C. Adenomyosis and other Benign Diffuse Enlargement of the Uterus / C.C. Bird, T.W. McElin. – Philadelphia : Sciarra Gynecology and Obstetrics, 1983. – Vol. 112, Ch. 3-7. – P. 1-13.

58. Blocking of stromal cell-derived factor-1 reduces neoangiogenesis in human endometriosis lesions in a mouse model / S. Virani [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 70 (5). – P. 386–397.

59. Brosens, I. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis / I. Brosens, R. Pijnenborg, G. Benagiano // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34 (2). – P. 100-105.

60. Bulun, S.E. Endometriosis / S.E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (3). – P. 268–279.

61. Campo, S. Infertility and Adenomyosis / S. Campo, V. Campo, G. Benagiano // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2012. - Vol. 2012 – P.1– 8

62. Campo, S. Adenomyosis and infertility / S. Campo, V. Campo, G.

Benagiano // *Reprod. BioMed. Online.* – 2012. – Vol. 24. – P. 35– 46.

63. Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri. / J.C. Riggs [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 59 (1-2). – P. 20-24.

64. Chan, R.W. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells / R.W. Chan, K.E. Schwab, C.E. Gargett // *Biol. Reprod.* – 2004. – Vol. 70. – P. 1738–1750.

65. Characteristics of Human Endometrium-Derived Mesenchymal Stem Cells and Their Tropism to Endometriosis / Y. Cheng [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2017. - Vol. – 2017 P. 1–9.

66. Chen, C. COX-2's new role in inflammation / C. Chen // *Nat. Chem. Biol.* – 2010. – Vol. 6 (6). – P. 401–402.

67. Comparison of 2-, 3D and Doppler ultrasound with histological findings in adenomyosis / A.I. Ahmed [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 88 (Suppl. 1). – P. S82.

68. Corroborating evidence for platelet-induced epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis / X. Liu [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. - Vol. 31, № 4. – P. 734–749.

69. Cullen, T.S. Adenomyoma of the uterus / T.S. Cullen. - Philadelphia: W.B. Saunders, 1908.

70. Cyclooxygenase-2 regulates survival, migration, and invasion of human endometriotic cells through multiple mechanisms. / S.K. Banu [et al.] // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149. – P. 1180–1189.

71. Dawood M. Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 108, №. 2. – P. 428-441.

72. Deane Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. / Caroline E. Gargett [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2016. - Vol. 22, № 2. – P. 137–163.

73. Developmental Toxicant Exposure Is Associated with Transgenerational Adenomyosis in a Murine Model / K.L. Bruner-Tran [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2016. – Vol. 95 (4). – P. 73.

74. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation / C. Reinhold [et al.] // *Radiology*. – 1996. – Vol. 199. – P. 151–158.
75. Djokovic, D. Angiogenesis as a therapeutic target in endometriosis / D. Djokovic, C. Calhaz-Jorge // *Acta Med. Port.* - 2014. - Vol. 27 (4). - P.489-497.
76. DNA hypomethylation of the COX-2 gene promoter is associated with up-regulation of its mRNA expression in eutopic endometrium of endometriosis / D. Wang [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2012. – Vol. 17. – P. 12.
77. Du, H. Stem cell and female reproduction / H. Du, H.S. Taylor // *Reprod Sci.* – 2009. – Vol. 16. – P. 126–139.
78. Elbohoty, A E.H. Topographical distribution of estrogen and progesterone receptors in the endometrium at anterior and posterior uterine walls / A.E.H. Elbohoty, A.A. Tharwat, M.M. Al-Mahdy // *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* – 2015. – Vol. 4, №. 1. – P. 996-1006.
79. Endometrial endothelial cells are derived from donor stem cells in a bone marrow transplant recipient / M. Mints [et al.] // *Hum. Reprod.* - 2008. - Vol. 23, № 1. - P. 139–143.
80. Endometrial tissue in myometrial vessels not associated with menstruation. / A.A. Sahin [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1989. – Vol. 8. – P. 139–146.
81. Endometrial-myometrial interface: relationship to adenomyosis and changes in pregnancy / A.S. Uduwela [et al.] // *Obstet. Gynecol. Survey.* -2000. – Vol. 55 (6). – P. 390–400.
82. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. / G. Leyendecker [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 10. – P. 2725-2736.
83. Enhanced expression of the stemness-related factors OCT4, SOX15 and TWIST1 in ectopic endometrium of endometriosis patients / K. Proestling [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 81.
84. Evidence for estrogen synthesis in adenomyotic tissues / T.

- Yamamoto [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 169. – P. 734–738.
85. Expression of COX-2 in intestinal endometriosis / C. Tokyol [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2010. – Vol. 29 (4). – P. 341-342.
86. Expression of the pluripotent transcription factor OCT4 promotes cell migration in endometriosis / J.H. Chang [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99. – P. 1332–1339.
87. Ferenczy, A. Pathophysiology of adenomyosis / A. Ferenczy, I. Brosens // *Hum. Reprod. Update.* – 1998. – Vol. 4. – P. 312–322.
88. Function of RNA-binding protein Musashi-1 in stem cells / H. Okano [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 2005. – Vol. 306. – P. 349–356.
89. Fusi, L. The uterine junctional zone / L. Fusi, B. Cloke, J.J. Brosens // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 479-491.
90. Garcia, L. Adenomyosis: review of the literature / L. Garcia, K. Isaacson // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2011. – Vol. 18 (4). – P. 428-437.
91. Gargett, C.E. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells / C.E. Gargett, H.P. Nguyen, L. Ye // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2012. – Vol. 13. – P. 235–251.
92. Giuseppe, B. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. / B. Giuseppe, M. Habiba, I. Brosens // *Fertil. Steril.* – 2012. - Vol. 98, № 3.
93. Giuseppe, B. Adenomyosis: New Knowledge is Generating New Treatment Strategies / B. Giuseppe, I. Brosens, S. Carrara // *Women's Health.* – 2009. – Vol. 5, № 3. - P. 297–311.
94. Goldblum, J.R. Adenomyosis with sparse glands. A potential mimic of low-grade endometrial stromal sarcoma / J.R. Goldblum, P.B. Clement, W.R. Hart // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1995. – Vol. 103. – P. 218–223.
95. Gordts, S. Pathogenesis of deep endometriosis / S. Gordts, P. Koninckx, I. Brosens // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 108 (6). – P. 872-885.
96. Grimbizis, G.F. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. / G.F. Grimbizis, T. Mikos, B. Tarlatzis // *Fertil. Steril.* – 2014. - Vol. 101, № 2.
97. Habiba, M. The Role of the Myometrium in Adenomyosis / M.

Habiba, G. Benagiano // Uterine Adenomyosis. – Springer International Publishing, 2016. – P. 81-102.

98. Hanafi, M. Ultrasound diagnosis of adenomyosis, leiomyoma, or combined with histopathological correlation / M. Hanafi // J. Hum. Reprod. Sci. - 2013. – Vol. 6 (3). – P. 189–193.

99. He, L. Microvessel density as a prognostic factor in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / L. He, Wang Q., Zhao X. // Asian Pac. J. Cancer Prev. - 2015. - Vol. 16 (3). - P. 869-874.

100. Hormonal treatment for uterine adenomyosis [Electronic resource] / K. Nagandla [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. - № 11.

101. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma / M. Gotte [et al.] // J. Pathol. – 2008. – Vol. 215. – P. 317–329.

102. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in the ectopic endometrium of adenomyosis does not correlate with serum estradiol and progesterone levels / Y.-Z. Chen [et al.] // Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 173 (2). – P. 88-93

103. Is adenomyosis an immune disease? / H. Ota [et al.] // Hum. Reprod. - 1998. – Vol. 4. – P. 360–367.

104. Kishi, Y. Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility? / Y. Kishi, M. Yabuta, F. Taniguchi // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 102 (3). – P. 802-807.

105. Koff, AK. Development of the vagina in the human fetus / A.K. Koff // Contrib. Embryol. – 1933. – Vol. 24. – P. 59-91.

106. Levgur, M. Diagnosis of adenomyosis: a review. // J. Reprod. Med. – 2007. – Vol. 52 (3). – P. 177–193.

107. Levgur, M. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations / M. Levgur, M.A. Abadi, A. Tucker // Obstet. Gynecol. - 2000. – Vol. 95. – P. 688-691.

108. Leyendecker, G. The pathophysiology of endometriosis and

adenomyosis: tissue injury and repair / G. Leyendecker, L. Wildt, G. Mall // Arch. Gynecol. Obstet. – 2009. – Vol. 280. – P. 529–538.

109. Lockyer, C. Fibroids and Allied Tumours (Myoma and Adenomyoma) / C. Lockyer. – London: MacMillan and Co., 1918. – P. 275–289.

110. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience / H. Hricak [et al.] // Sheldon Am. J. Roentgen. – 1983. – Vol. 141 (6). – P. 1119–1128.

111. Meenakshi, M.D. Vascular Involvement in Adenomyosis: Report of a Large Series of a Common Phenomenon With Observations on the Pathogenesis of Adenomyosis / M.D. Meenakshi, W.G. McCluggage // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2010. – Vol. 29. – P. 117–121.

112. Mehaseb, M.K. Controversies in the Management of Endometrial Carcinoma: An Update / M.K. Mehaseb, J.A. Latimer // Obstet. Gynecol. Int. – 2012. - Vol. –2012, P. 1–8.

113. Menstrual blood-derived cells confer human dystrophin expression in the murine model of Duchenne muscular dystrophy via cell fusion and myogenic trans differentiation / C.H. Cui [et al.] // Mol. Biol. Cell. – 2007. - Vol. 18 (5). - P. 1586.

114. Meredith, S.M. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and meta-analysis / S.M. Meredith, L. Sanchez-Ramos, A.M. Kaunitz // Am. J. Obstet. Gynecol. -2009. – Vol. 201 (1). – P. 107e1–107e6.

115. Mesenchymal stem/stromal cells in post-menopausal endometrium / D. Ulrich [et al.] // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29. – P. 1895–1905.

116. Meyer, R. Ueber den stand der Frage der Adenomyositis und Adenomyome in allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis serosoepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa // Zentralbl. Gyndkol. - 1919. – Bd. 43. – S. 745-750.

117. Moggio, A. Efficient stem cell isolation from under vacuum preserved tissue samples / A. Moggio, G. D'Armento, B. Bussolati // Organogenesis. – 2012.

– Vol. 8 (3). – P. 71–75.

118. Molecular Characteristics of the Endometrium in Uterine Adenomyosis and Its Biochemical Microenvironment / Ch.-F. Yen [et al.] // *Reprod. Sciences.* – 2017. – Vol. 24, № 10. - P. 1346–1361.

119. Moriya, J. Angiogenesis, Cancer, and Vascular Aging / J. Moriya, T. Minamino // *Front Cardiovasc. Med.* - 2017. - Vol. 24 (4). - P. 65.

120. Naftalin, J. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing / J. Naftalin, D. Jurkovic // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 34. – P. 1–11.

121. Novak, E.R. Gynecologic and obstetric pathology - 8th ed. / E.R. Novak, B.S. Woodruff. – Philadelphia-London-Toronto: Saunders, 1979.

122. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms / S. Vannuccini [et al.] // *Reprod. Biomed Online.* – 2017. – Vol. 35 (5). – P. 592–601.

123. Pathogenetic role of the stromal cells in endometriosis and adenomyosis / K.T. Mai [et al] // *Histopathology.* – 1997. – Vol. 30. – P. 430–442.

124. Predictive value of magnetic resonance imaging in differentiating between leiomyoma and adenomyosis / R. Moghadam [et al.] // *J. Soc. Lap. Surg.* – 2006. – Vol. 10. – P. 216–219.

125. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis / N. Di Donato [et al] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. - Vol. 181. – P. 289–293.

126. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop / P.A. Rogers [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2009. – Vol. 16. – P. 335–346.

127. Proteomics identification of annexin a2 as a key mediator in the metastasis and proangiogenesis of endometrial cells in human adenomyosis / S. Zhou [et al.] // *Mol. Cell Proteomics.* – 2012. – Vol. 11(7). – P. 112.

128. Salamanca A, Beltran E: Subendometrial contractility in menstrual phase visualized by transvaginal sonography in patients with endometriosis //

Fertil. Steril. – 1995. – Vol. 64. – P. 193–195.

129. Sampson, J.A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation // Am. J. Pathol. – 1927. – Vol. 3 (2). – P. 93–110.

130. Sasson, I.E. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis / I.E. Sasson, H.S. Taylor // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2008. – Vol. 1127. – P. 106–115.

131. Schwab, K.E. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle / K.E. Schwab, R.W. Chan, C.E. Gargett // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84 (Suppl. 2). – P. 1124–1130.

132. Schwab, K.E. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium / K.E. Schwab, C.E. Gargett // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22. – P. 2903–2911.

133. Shrestha, A. Understanding clinical features of adenomyosis: a case control study / A. Shrestha, L.B. Sedai // Nepal. Med. Coll. J. - 2012. – Vol. 14. – P. 176–179.

134. Sivridis, E. New insights into the normal menstrual cycle-regulatory molecules / E. Sivridis, A. Giatromanolaki // Histol. Histopathol. – 2004. – Vol. 19. – P. 511–516.

135. Spatially regulated differentiation of endometrial vascular smooth muscle cells / G. Kohnen [et al.] // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15 (2). – P. 284–92.

136. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis / P.G. Figueira [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2011. – Vol. 1221. – P. 10–17.

137. Struble, J. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition / J. Struble, S. Reid, M.A. Bedaiwy // J. Minim. Invasive Gynecol. - 2015. – Vol. 23(2) – P. 164-185

138. Taran, F.A. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy / F.A. Taran, E.A. Stewart, S. Brucker // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2013. – Bd. 73 (9).

– S. 924-931.

139. TGF- β I Regulates Cell Migration through Pluripotent Transcription Factor OCT4 in Endometriosis / Au. Heng-Kien [et al.] // PLOS ONE. - 2015. – Vol. – 10(12).

140. The significance of MRI Evaluation of the Uterine Junctional Zone in the Early Diagnosis of Adenomyosis / A. Sofic [et al.] // Acta Inform. Med. – 2016. – Vol. 24 (2). – P. 103–106.

141. Three-dimensional ultrasound in diagnosis of adenomyosis: histologic correlation with ultrasound targeted biopsies of the uterus / D.E. Luciano [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2013. – Vol. 20. – P. 803–810.

142. Tocci, A. Adenomyosis and ‘endometrialsubendometrial myometrium unit disruption disease’ are two different entities / A. Tocci, E. Greco, F.M. Ubaldi. // Reprod. BioMed. Online. – 2008. – Vol. 2. – P. 281–291.

143. Transvaginal sonographic criteria for the diagnosis of adenomyosis based on histopathologic correlation / Y.L. Sun [et al.] // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2010. - Vol. 49 (1). – P. 40–44.

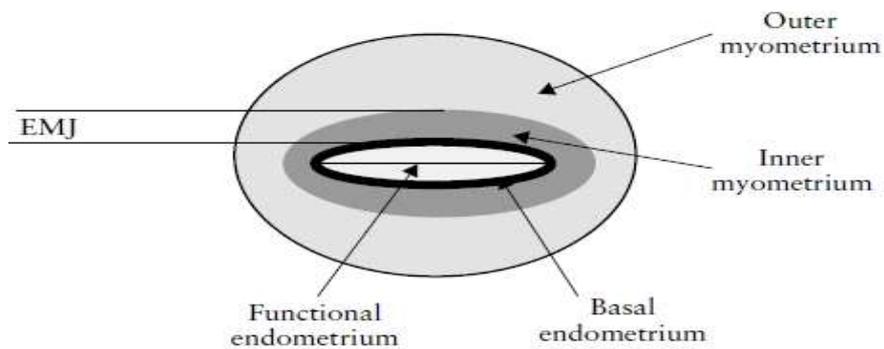
144. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? / K. Kepkep [et al.] // Ultrasound Gynecol. Obstet. – 2007. – Vol. 30. – P. 341–345.

145. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis / M.P. Andres [et al.] // J. Min. Invasive Gynecol. - 2017. – Vol. –25, Issue 2, P. 257–264.

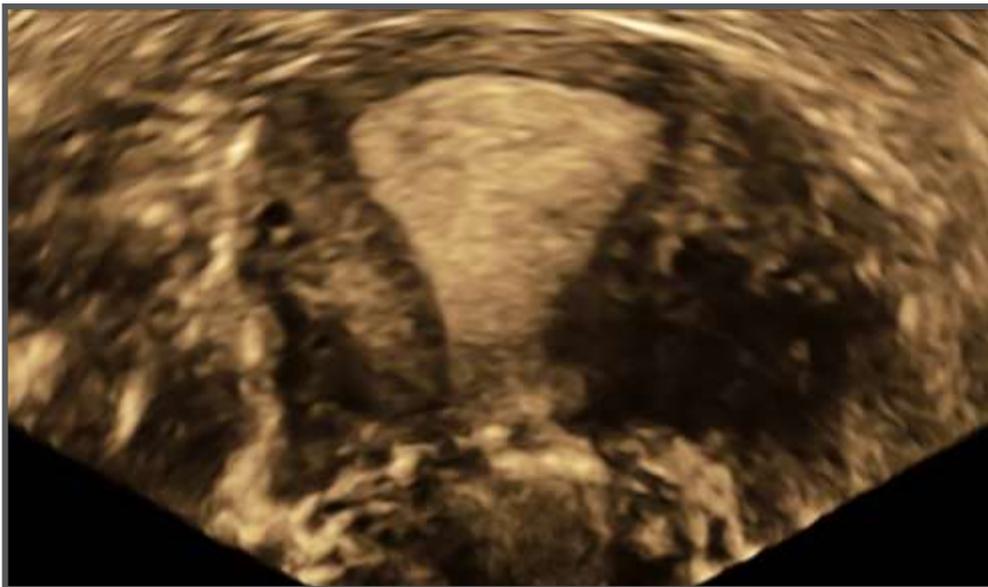
146. Uterine-sparing surgery for adenomyosis and/or adenomyoma /Huann-Cheng Horng [et al.]// Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 2014. -№53, P 3-7

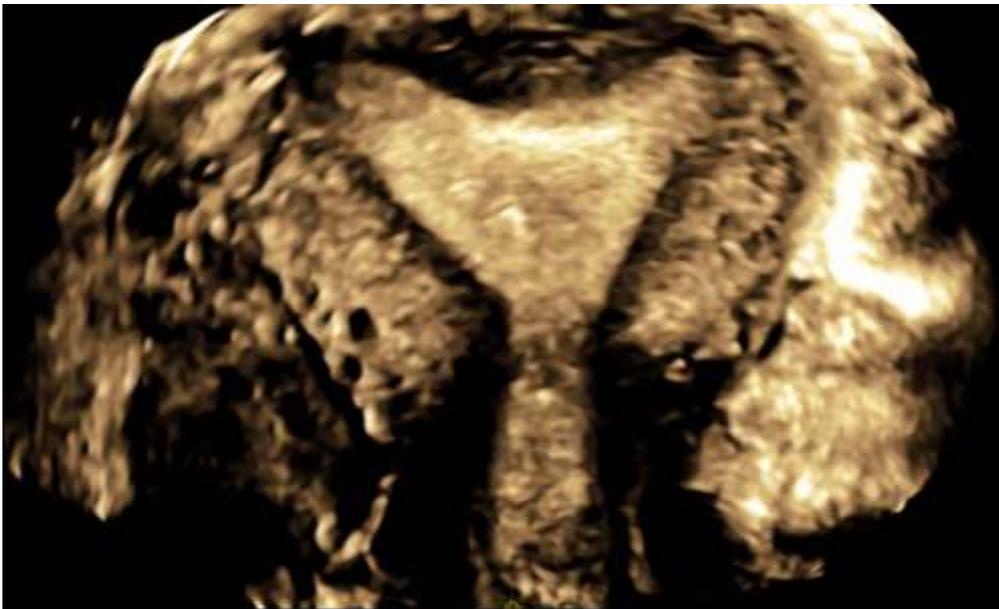
Приложение 1

Схематическое изображение послойного строения матки в поперечном сечении. Outer myometrium- наружный миометрий, inner myometrium- внутренний миометрий, basal endometrium- базальный слой эндометрия, functional endometrium- функциональный слой эндометрия, EMJ или endometrial–myometrial junction- соединительная зона матки.



3D ТВЭ изображения диффузной формы аденомиоза





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

