

Исмаилова Парвана Джабир кызы

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У
ПАЦИЕНТОК С ДИФфуЗНОЙ И УЗЛОВОЙ ФОРМАМИ АДЕНОМИОЗА
В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.2. Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук**

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор **Соломатина Антонина Андреевна**
Член-корреспондент РАН,

Доктор медицинских наук, профессор **Михалева Людмила Михайловна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Давыдов Александр Ильгизирович**
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», факультет непрерывного медицинского образования, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, профессор кафедры

Доктор медицинских наук **Асатурова Александра Вячеславовна**
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 1-е патологоанатомическое отделение, заведующая отделением

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»

Защита диссертации состоится «___»_____2025 года в 14:00 на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр.6

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр.6 и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___»_____2025 года

Ученый секретарь Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор  **Хашукоева Асият Зулъчифовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В настоящее время аденомиоз занимает ведущие позиции как по частоте встречаемости среди гинекологических заболеваний, так и по разнообразию клинических проявлений (Леваков С.А., 2023; Arafah M., 2021). Помимо ухудшения качества жизни женщины этот вид патологии отрицательно сказывается и на ее репродуктивном потенциале. В этом контексте возрастает медико-социальная значимость аденомиоза как одной из самых частых причин нарушения репродуктивной функции (Доброхотова Ю.Э., 2022; Адамян Л.В., 2023; Alcalde A.M. et al., 2021).

Несмотря на большое количество работ, посвященных снижению фертильности при эндометриозе в целом и аденомиозе в частности, многие вопросы о взаимосвязи этих процессов до сих пор не выяснены. До настоящего времени отсутствует единый патогенетический консенсус, объясняющий влияние аденомиоза на репродуктивный исход. По мнению ряда исследований, мультифакторная этиология заболевания лежит в основе эндометриальной дисфункции, характеризующейся асинхронностью трансформации эндометрия, нарушением гемодинамики в переходной, суб- и эндометриальной зонах, диспропорциональностью рецепторов к стероидным гормонам (эстрогеновым и прогестероновым) и нарушением координации звеньев иммунной системы (Асатурова А.В и соавт., 2023; Михалева Л.М. и соавт., 2024; Радзинский В.Е. и соавт., 2024; Chapron C., 2020).

Согласно последним источникам, эндометриопатии, ассоциированные с аденомиозом и протекающие главным образом по гипопластическому типу, могут быть следствием патофизиологических реакций в тканях, вызванных денатурацией и депротеинизацией ферритина с образованием коллоидной гидроокиси трехвалентного железа (Scutiero G., 2017; Dason E., 2021). Гемосидерин в эндометриоидном очаге поддерживает высокую концентрацию активных форм кислорода, которые инициируют процессы асептического воспаления. Именно они могут вызвать морфофункциональные нарушения в

слизистой оболочке матки, обуславливающие регенераторно-пластическую недостаточность и приводящие к нарушению имплантации (Давыдов А.И., 2021; Оразов М.Р., 2022; Kobayashi H., 2023).

Степень разработанности темы исследования

Углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о несогласованности отдельных патогенетических звеньев формирования диффузной и узловой форм аденомиоза. Проведенные ранее исследования данного заболевания преимущественно основаны только на изолированном изучении данных, полученных лучевыми методами диагностики (традиционной серошкальной ультразвуковой визуализации и магнитно-резонансной томографии) [Давыдов А.И., 2021; Соломатина А.А., 2021; De Otterre, 2024]. Оценка морфофункционального состояния эндометрия изучена недостаточно и в основном у пациенток с диффузной формой аденомиоза без проведения сравнительного анализа эндометриальной дисфункции у пациенток репродуктивного возраста с диффузной и узловой формами заболевания (Джамалутдинова К.М., 2018; Ярмолинская М.И., 2021; Tellum T., 2020; Wang S., 2021).

До настоящего времени отсутствуют данные о клинико-морфологическом исследовании эндометрия у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза с оценкой репродуктивного потенциала данной когорты пациенток.

Цель исследования

На основании морфофункционального состояния эндометрия пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза установить в сравнительном аспекте уровень эндометриальной дисфункции для оценки репродуктивного потенциала

Задачи исследования

1. Оценить значимость лучевых методов диагностики (2D/3D УЗИ, компрессионной соноэластографии, МРТ органов малого таза) в оценке диффузной и узловой форм аденомиоза
2. Определить особенности эхографической структуры и толщину эндометрия, показатели гемодинамики в субэндометриальной зоне и эндометрии

в режиме 2D/3D УЗИ с использованием программного обеспечения VOCAL (VI, FI, VFI)

3. Изучить уровень рецептивности эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с диффузной и узловой формами аденомиоза на основании патоморфологического исследования с оценкой количества и качества пиноподий, а также ИГХ (иммуногистохимической) реакции с антителами к рецепторам эстрогена (ER) и прогестерона (PR)

4. Установить наличие и степень выраженности аденомиоз-ассоциированного хронического эндометрита на основании уровней провоспалительных маркеров (CD138, CD56, CD4, CD8, CD20) у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза в репродуктивном возрасте

Научная новизна

В результате проведенной научно-квалификационной работы получены актуальные и приоритетные данные, доказывающие, что диффузная и узловая формы аденомиоза негативно влияют на морфофункциональное состояние эндометрия.

Установлены параллели между степенью альтерации миометрия при аденомиозе и морфологическими и функциональными нарушениями в эндометрии.

Путем ИГХ исследования выявлено снижение рецептивности эндометрия к половым гормонам (ER и PR) у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза. Определена ценность выявления иммунокомпетентных клеток, являющихся маркерами хронического эндометрита.

Доказано, что патоморфологическая оценка количества и зрелости пиноподий на апикальной поверхности эндометрия может служить одним из объективных критериев диагностики уровня рецептивности эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с аденомиозом. Наличие обильных зрелых пиноподий (более 50,0%) на поверхности эндометрия следует расценивать как благоприятный критерий нидационной состоятельности.

В результате сопоставления полученных данных, выявлена

корреляционная связь между ультрасонографическими, патоморфологическими и ИГХ индикаторами нарушения морфофункционального состояния эндометрия у пациенток с аденомиозом, что подтверждает необходимость включения изученных маркеров в алгоритм обследования.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и соноэластография (СЭГ) повышают точность диагностики диффузной и узловой форм аденомиоза, что диктует необходимость использования данных методов в клинически сложных наблюдениях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексный анализ, проведенный в работе, показал мультифакторность причин морфофункциональной состоятельности слизистой матки у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза. Идентифицированы морфоэхографические и микроскопические особенности эндометрия в период имплантационного окна. Разработана и оптимизирована многоуровневая 2D-3D сонографическая, иммуногистохимическая диагностика, обеспечивающая высококачественное прогнозирование нидационной полноценности эндометрия.

Расширены границы возможностей диагностики диффузной и узловой форм аденомиоза при помощи МРТ и СЭГ.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы основана на изучении морфофункциональных свойств эндометрия у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза при помощи современных методов диагностики.

Диагностический алгоритм включал в себя изучение клинико-анамнестических данных, результатов двух- и трехмерной эхографий с цветовой, энергетической и спектральной доплерометрией, а также ИГХ исследование биоптатов тканей эндометрия. В соответствии с принципами доказательной медицины после архивации базы данных проводился статистический анализ полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза требуется

комплексная ультразвуковая оценка состояния слизистой оболочки матки. Ультразвуковые признаки должны быть соотнесены с патоморфологическими изменениями в эндометрии. МРТ с T1 и T2-взвешенными изображениями целесообразно применять в клинически сложных наблюдениях, требующих дополнительных методов визуализации с целью уточнения степени распространения патологического процесса.

2. Доказана значимость ИГХ диагностики в оценке профиля рецепторов к стероидным гормонам и морфометрических индикаторов рецептивности (пиноподий) в установлении полноценности «окна имплантации». Пациенткам с аденомиозом, планирующим беременность, необходимо провести комплексное обследование для оценки рецептивности эндометрия в среднюю стадию фазы секреции с учетом маркеров имплантации. Оно должно включать эхографию в режиме 2D/3D с доплерометрией и оценкой объемного кровотока в эндометриомиометральной и субэндометриальной зонах в комплексе с компрессионной СЭГ.

3. У пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза отмечается высокая частота (46,8%) выявления аденомиоз-ассоциированного хронического эндометрита, подтверждённого ИГХ реакцией с антителами к CD138+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством включенных в исследование пациентов, а также использованием современных методов обследования, соответствующих цели и задачам. Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакетов для ПК: Statistica 13.3 и Microsoft Excel 2019. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимали $p \leq 0,05$.

Апробация работы

Основные результаты собственных исследований доложены и обсуждены на: XVI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2022); XVII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2023);

XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2022» (Москва, 2022); XVIII Международной/XXVII Всероссийской Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2023); Научно-практической конференции «Современные подходы к стандартизации оказания медицинской помощи в акушерско-гинекологической практике» (Узбекистан, Ташкент, 2023).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии им. акад. Г.М. Савельевой Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, сотрудников лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», сотрудников гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. акад. Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения г. Москвы и ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции городской клинической больницы имени С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы (31 мая 2024 г., протокол №9).

Личный вклад автора

Диссертант непосредственно участвовал в выборе направления исследования, проведении анализа литературы, составлении анкет и электронных баз данных, анализе медицинской документации всех пациенток. Автор провел отбор участников исследования и выполнил ультразвуковое, клиническое обследование, пайпель биопсию эндометрия с последующей статистической обработкой и анализом полученных результатов. Диссертант принимал непосредственное участие в подготовке печатных публикаций и докладов по теме выполненной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальностей: 3.1.4. Акушерство и гинекология, конкретно пунктам 1,3,4,5 паспорта специальности; 3.3.2. Патологическая анатомия, конкретно пунктам 1,2,3 паспорта специальности.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

Полученные научно-практические результаты внедрены в работу гинекологического и патологоанатомического отделений ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ» (главный врач – к.м.н. Ефремова Н.М.), ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (главный врач – д.м.н., профессор Галкин В.Н.).

Материалы диссертационной работы используются в процессе обучения студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии им. академика Г.М. Савельевой Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (заведующий кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Курцер М.А.), в НИИМЧ им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» (директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Михалева Л.М.).

Публикации по теме диссертации

По итогам выполненной диссертации опубликовано 7 работ, из них 2 – в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 180 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 229 наименований литературных источников, из них 90 – отечественных и 139 – зарубежных публикаций. Иллюстративный материал представлен 18 таблицами, 30

рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящая диссертационная работа выполнена в период с 2021 по 2024 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии им. академика Г.М. Савельевой Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Курцер М.А.), в гинекологическом и патологоанатомическом отделениях ГБУЗ ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗ г. Москвы (главный врач – к.м.н. Ефремова Н.М.).

В проспективное клиническое исследование включены 104 пациентки в возрасте от 19 до 42 лет с диффузной и узловой формами аденомиоза. Для сравнительного анализа пациентки ранжированы на две группы, где **I группу** представили 58 исследуемых с диффузной формой аденомиоза, **II группу** – 46 с узловой формой аденомиоза. Все пациентки проходили обследование в связи с нарушениями менструального цикла (аномальные маточные кровотечения, дисменорея), бесплодием.

Критериями включения в исследование являлись: репродуктивный возраст от 19 до 42 лет, наличие аденомиоза, подтвержденного эхографически или по данным МРТ исследования, отсутствие приема гормональных препаратов и использования ВМК в течение 6 месяцев до начала обследования, индекс массы тела в пределах нормативных значений, согласно данным, представленным ВОЗ: 18,5-24,9 кг/м². Обязательным условием являлось подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: пороки развития матки, патология эндометрия, миома матки, воспалительные заболевания матки и придатков, пограничные и злокачественные опухоли, эндокринные заболевания, лактация, беременность.

Лабораторно-инструментальные исследования выполнялись на 7–10 день менструального цикла и в «окно имплантации» – 20–22 день цикла.

На аппарате VOLUSON S10 (GE Healthcare, США), 2,9–9,7 МГц» проводили

УЗИ, анализировались эхографическая структура, толщина и гемодинамические характеристики эндометрия.

После изучения двухмерных предикторов эндометриоза матки, аппарат переводился в режим компрессионного эластографического сканирования с функцией «real-time», что позволяло во время исследования параллельно сопоставлять две динамические эхограммы: 2D изображение в В-режиме и эласторгамму.

Деликатная компрессия датчиком вызывала изменение формы тканей – деформацию, достаточную для того, чтобы аппарат автоматически подтвердил допустимое качество полученного изображения. Область интереса фиксировалась в окне опроса (Region of interest- ROI), в котором производился подсчет двух количественных значений (при компрессии датчиком и её отсутствии (ROI_1/ROI_2), измеряемых дважды в различных точках. Коэффициенты деформации кодировались цветом и отображались в виде эластограммы.

На аппарате VOLUSON-730 Expert (GE Kretz, Zipf, Австрия), 3,3–10,0 МГц выполняли трехмерную эхографию с ЦДК и ЭД. С помощью программы VOCAL™ (Virtual Organ Computer-Aided Analysis) определяли объем эндометрия, индексы объемного кровотока эндометриальной и субэндометриальной зон: VI (%) – индекс васкуляризации, FI – индекс потока, VFI – васкуляризационно-поточковый индекс.

Магнитно-резонансная томография выполнялась с целью диагностики инфильтративных форм эндометриоза. Показанием к исследованию служил синдром хронических тазовых болей. МРТ проводилось в период имплантационного окна в соответствии со стандартами сканирования по «осям» тела матки. Оценка субваскулярной зоны производилась взвешенными T1 и T2 с липидоподавлением последовательностями (аппарат: Siemens, Avanto).

Для патоморфологического анализа эндометрия биопсию проводили с помощью аспирационного зонда «Юнона Profi» (Симург, Беларусь). Гистологическая проводка тканей осуществлялась в автоматическом

процессоре Leica ASP 30 (Leica Microsystems, Германия). Получали срезы (не менее 12) толщиной 4-5 мкм. Полученные срезы от каждого случая окрашивали гематоксилином и эозином в автоматической станции Leica ST 5010 для последующей диагностики эндометрия с определением фазы и стадии менструального цикла, количества и степени зрелости пиноподий. Иммуногистохимическую оценку (ИГХ) биоптатов эндометрия осуществлялась с использованием иммуногистостейнера Ventana BenchMark ULTRA IHC/ISH (Ventana Medical Systems, США) и моноклональных антител к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам, исследовали уровень секреции рецепторов к стероидным гормонам в железах и строме эндометрия.

ИГХ-исследование в среднюю фазу пролиферации и секреции включало оценку провоспалительных маркеров CD4+, CD8+, CD20+, CD56+, CD138+ с целью изучения местного иммунитета.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакетов для ПК: Statistica 13.3 и Microsoft Excel 2019. Для представления полученных данных использовали методы описательной статистики. Количественные характеристики сравниваемых групп пациенток представлены в виде средних (M) и стандартных квадратических отклонений (SD) для величин, подчиняющихся нормальному распределению ($M \pm SD$), или медианы (Med) и интерквартильного размаха (25-75% персентили) в тех случаях, когда было выявлено достоверное отличие распределения изучаемой переменной от нормального.

Для сравнения средних значений в двух параллельных группах использовали критерий Стьюдента (t). Для оценки значимости межгрупповых различий по количественным признакам был использован критерий Манна-Уитни и двусторонний точный критерий Фишера при сравнении по качественным признакам. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимали $\leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно клинико-anamnestическим данным возраст большинства наблюдаемых во II группе не превышал 30 лет (56,5%), в то время как преобладающее большинство пациенток в I группе находились в возрастной категории от 31 до 36 лет (51,9%). Наиболее частыми жалобами была хроническая тазовая боль, зарегистрированная в 2 раза чаще у пациенток во II группе. При анализе ИМТ достоверных различий не выявлено (I группа: $27,2 \pm 1,8$ кг/м², II - $21,7 \pm 1,4$ кг/м²).

Анализируя менструальную функцию 24 пациенток (41,4%) в I группе и 6 (13,0%) во II группе, отмечены жалобы на скудную менструацию, длящуюся не более четырёх дней. Беспокойства оставшихся исследуемых (34 (58,6%) в I группе и 40 (87,0%) во II группах) на предменструальные кровяные выделения, обильные менструации, диспареунию не имели достоверных статистических различий между группами.

Количество беременностей в I группе 38 (65,6%) превышало данный показатель во II группе 21 (45,6%) в 1,4 раза. С достоверной значимостью доля обследуемых во II группе первичным и вторичным бесплодием превышала долю обследуемых в I группе — 13 пациенток (28,3%) и 9 пациенток (19,6%), в сравнении с 6 пациентками (10,3%) и 9 пациентками (15,5%), соответственно. Самопроизвольное прерывание беременности не имело достоверной разницы, составляя 5 (8,6%) и 6 (13,0%) соответственной по группам.

Ультразвуковое исследование, выполненное в период «имплантационного окна» в I группе, позволило зафиксировать толщину М-эхо у преобладающего большинства пациенток 39 (67,2%) в пределах 7,7-12,3 мм ($9,3 \pm 0,6$ мм), что соотносилось с показателями в популяции. Эхографическая картина соответствовала структуре эндометрия здоровых женщин, а именно отмечалась повышенная эхогенность переднего и заднего листков, гиперэхогенная линия на границе соприкосновения теряла свою прямолинейность и становилась прерывистой, плохо идентифицируемой. Каждая третья наблюдаемая – 19 (32,8 %) имела умеренно тонкий эндометрий, который не превышал 7,5 мм

($6,3 \pm 0,3$ мм). Отмечена асинхронность изменений в слизистой оболочки матки соответственно дню менструального цикла. Считаем необходимым отметить, что в когорте исследуемых с диффузной формой аденомиоза не выявлено пациенток с экстремально тонким М-эхо.

У большинства наблюдаемых во II группе определено умеренное истончение слизистой оболочки матки при сопоставлении с показателями здоровых женщин. У 27 (58,7%) исследуемых с тонким М-эхо разница в толщине искомого составила 1,5 раза; у 11 (23,9%) больных с экстремально тонким срединным отражением значение разнилось в 2,6 раза ($p < 0,05$). Анализируя структуру эндометрия, асинхронизация трансформации выявлена у 19 (32,7%) в I группе и 38 (82,6%) – во II.

Ультразвуковой анализ каждой пятой пациентки в I группе и каждой третьей во II группе выявил сонографическую неоднородность и зазубренность медианного отражения, а также наличие участков повышенной сонографической плотности с акустическим эффектом в проекции базального слоя. Подобная картина характеризовала хронический вялотекущий эндометрит, однако факт наличия ВЗОМТ при изучении анамнеза не подтвердился.

Качественный анализ васкуляризации концевых ветвей маточных артерий определил, что радиальные артерии идентифицированы у всех пациенток обеих групп. Установлено, что в I группе степень васкуляризации на эндометриальном уровне имела снижение в 2,1 раза при сопоставлении с субэндометриальным кровотоком, так базальный кровоток регистрировался у 42 (72,4 %) наблюдаемых, парабазальный – у 20 (34,5%). Во II группе локусы кровотока в проекции субэндометриальной зоны отмечены менее чем у половины наблюдаемых 20 (43,5%). Спиральные артерии идентифицировались в 1,8 раза реже и определены у 11 (23,9%) пациенток

Помимо обеднения сосудистого рисунка, обращали на себя внимание неравномерность и асимметрия распределения цветовых локусов, что является отражением гипотрофии и несостоятельности функционального слоя матки.

Анализ количественных показателей уголнезависимых индексов кривых

скоростей в I группе определил обеднение кровотока у 19 (32,8%), характеризующимся повышением систолодиастолического отношения (в эндометрии: $C/D = 1,87 \pm 0,8$ (1,76–1,95); в субэндометрии: $C/D = 1,98 \pm 0,6$ (1,92–2,05)) и резистентности сосудов (для базальных артерий $IP = 0,56 \pm 0,4$ (0,45–0,61); для спиральных артерий: $IP = 0,52 \pm 0,3$ (0,44–0,59)). У пациенток во II группе с умеренно тонким эндометрием 27 (58,7%) в базальных и спиральных артериях в среднюю секреторную фазу выявлены высокие значения индекса резистентности и систолодиастолического соотношения в сравнении с фертильными женщинами. Вариация значений IP для базальных артерий соответствовала 0,65–0,76, составляя в среднем $0,68 \pm 0,5$; C/D имело интервал от 1,97 до 2,30 ($2,22 \pm 0,7$). Интервал числовых показателей IP в спиральных артериях составил от 0,48 до 0,71 ($0,59 \pm 0,4$), для C/D от 1,79–2,19 ($2,10 \pm 0,6$), $p < 0,05$.

Следует отметить, что у 27,2% и 56,4% пациенток в I и II группах локусы кровотока отсутствовали, количественная оценка интраорганный перфузии не представилась возможной.

Одним из патогенетических аспектов, служащих причиной нарушения гемодинамики, по-видимому, является феномен оксидативного стресса при эндометриозе. Развивается дисбаланс между антиоксидантной защитной системой и образованием реактивных форм кислорода (РФК). Избыток РФК в свою очередь инициирует локальное воспаление, склероз и фиброз стенок сосудов и как следствие формирование гипоплазии слизистой матки (Попов А.А., 2020; Давыдов А.И., 2021; Адамян Л.В., 2023; Scutiero G., 2017; Kobayashi H., 2023).

Ультразвуковые результаты трехмерного скрининга в группе диффузной формы аденомиоза выявили, что перфузия идентифицировалась как в эндометриальной, так и в субэндометриальной зонах среди большинства пациенток.

Оценивая объемную гемодинамику у обследуемых во II группе, наименьшие показатели отмечены при изучении индекса васкуляризации у

пациенток с умеренно тонким эндометрием 27 (58,7%) (эндометриальный кровоток: $VI = 3,27 \pm 1,3\%$ с вариациями от 0,40 до 5,66; субэндометриальный: $VI = 5,21 \pm 1,2\%$ с интервалом 2,96–6,16), который был в 1,9 и 1,4 раза меньше по сравнению с популяционными маркерами. Анализируя индекс потока, отчетливое статистически значимое снижение отмечено в сосудах, питающих субэндометриальную зону, что характеризует снижение гемодинамики. Значения обозначенного маркера составили: $FI = 24,76 \pm 4,6$ (19,86–28,97; $p < 0,05$). Эхографический скрининг в трехмерном режиме с применением энергетической доплерометрии 11 (23,9%) исследуемых с экстремально тонким эндометрием не зафиксировал локусы интраорганный кровотока в изучаемых зонах. Перфузия с отчетливым и равномерным распределением локусов кровотока как в субэндометриальной, так и в эндометриальной зонах выявлена у 8 (17,4%) наблюдаемых с толщиной М-эхо, приближающейся к общепопуляционным параметрам. Показатели индекса васкуляризации в области проекции спиральных артерий составляли $4,87 \pm 1,4\%$ (3,96–6,34%); в проекции базальных – $5,91 \pm 4,4\%$ (5,43–7,16 %).

Согласно дизайну исследования, изучена ценность комбинированного использования В-режима и соноэластографии в дифференциальной диагностике диффузной и узловой форм аденомиоза.

Руководствуясь критериями MUSA, среди большинства пациенток I группы – 39 (67,2%) матка была несколько увеличена, сохраняла обычную форму и симметричность толщины стенок. Проекция субэндометриального слоя имела своеобразную зазубренность и «размытость» наружного контура эндометрия. Лоцировались эхогенные включения неправильной линейной формы. Глубина поражения миометрия не превышала 1/4 его толщины.

У пациенток II группы с умеренно и экстремально тонким эндометрием (27–58,7%; 11–23,9% соответственно) в миометрии визуализировались очаговые образования с «веерообразными тенями», аденомиозные узлы достигали до 5 см в диаметре. У каждой третьей определялись области с нечеткой границей и

структурой – гиперэхогенные «островки». У каждой второй лоцировались единичные эхонегативные кисты миометрия до 10 мм в диаметре.

Качественные и количественные характеристики соноэластографических изображений, полученные в режиме реального времени у пациенток с начальными признаками диффузной и узловой форм аденомиоза (39 (67,2%) – в I группе; 8 (17,4%) – во II группе)) не отличались от таковых в популяции. Во время цикла компрессии серозная поверхность матки имела красный цвет, тогда как эндометрий имел желтоватую окраску, миометрий контрастировался преимущественно синим цветом. Коэффициент деформации (Кд) при этом находился в пределах от 0,76 до 1,43 ($1,65 \pm 0,8$), что говорило о доброкачественном течении заболевания.

У исследуемых I группы с умеренно тонким эндометрием 19 (32,8%) определялись светлые участки внутри более темного миометрия с нечеткими, неправильными границами. Количественный анализ эластичности тканей определил, что жесткость в диффузно-измененном миометрии ($K_d = 0,58 \pm 0,3$) в 2,4 раза ниже, чем в интактном ($K_d = 1,41 \pm 0,8$), что соответствует полученным качественным параметрам СЭГ.

У пациенток II группы соноэластография характеризовалась локальным снижением плотности миометрия без четких контуров. Очаги аденомиоза имели мозаично-диффузное окрашивание с центральной красно-желтой линией, окруженной границей зеленого цвета на фоне неизмененного миометрия синего цвета. Коэффициент деформации в узлах аденомиоза был равен $0,72 \pm 0,1$, что в 1,6 раз меньше, чем в неизменном миометрии ($K_d = 1,13 \pm 0,7$).

Магнитно-резонансная томография, выполненная в соответствии со стандартами сканирования в период «имплантационного окна» у большинства пациенток I группы (с диффузной формой аденомиоза) 33 (67,2%) не выявила асимметрии в толщине передней и задней стенок матки. Данные при органометрии были сопоставимы с референтными значениями: передняя стенка матки = $20,31 \pm 4,30$ мм; задняя = $22,76 \pm 5,42$ мм. Измерения архиметры определили отклонения при сопоставлении с референсными значениями, что

выражалось высокими показателями минимальной ($6,85 \pm 0,62$ мм), максимальной ($17,06 \pm 2,45$ мм) и средней ($12,13 \pm 1,44$ мм) толщиной субваскулярной зоны, которые превышали соответствующие значения у здоровых женщин в 1,9, 2,6 и в 1,6 раз. Среди вычисляемых коэффициентов, достоверную значимость показал коэффициент симметрии, который был увеличен в 1,7 раза при сопоставлении с контрольными значениями, составляя $12,01 \pm 1,19$ мм ($p < 0,05$, Таблица 1).

Таблица 1 — МР-показатели биометрии матки у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Показатели	I группа n=49	II группа n=38
Толщина передней стенки, мм	$20,31 \pm 4,30$ 12,29–27,45	$22,49 \pm 3,66$ 10,92–28,01
Толщина задней стенки, мм	$22,76 \pm 5,42$ 10,78–28,87	$23,58 \pm 3,52$ 9,56–26,61
Асимметрия стенок матки, n (%)	16 (32,8 %) *	34 (89,1 %) *
Минимальная толщина, мм	$6,85 \pm 0,62^*$ 3,92–7,05	$4,03 \pm 0,97^*$ 2,32–5,83
Максимальная толщина, мм	$17,06 \pm 2,45$ 7,35–19,99	$15,56 \pm 3,29$ 8,53–21,31
Средняя толщина, мм	$12,13 \pm 1,44^*$ 5,51–14,32	$8,99 \pm 0,87^*$ 8,53–13,74
Коэффициент симметрии, мм	$12,01 \pm 1,19$ 4,22–12,53	$11,32 \pm 1,82$ 6,21–16,63
Коэффициент распределения, %	$44,05 \pm 4,01$ 31,32–49,03	$41,32 \pm 3,85$ 27,89–45,80

Примечание: *- Различия достоверны между показателями у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза на уровне значимости $p < 0,05$

У большинства пациенток II группы (с узловой формой аденомиоза) 35 (76,1%) не выявила достоверных отличий между толщиной передней ($22,49 \pm 3,66$ мм) и задней ($23,58 \pm 3,52$ мм) стенок матки при сопоставлении с наблюдаемыми

I группы (Таблица 1). Несмотря на это, асимметрия стенок относительно срединного МР-сигнала внутри изучаемой группы зафиксирована у 41 (89,1 %) наблюдаемых, что в 2 раза превышает аналогичный показатель в I группе.

Изучение МР - изображений переходной зоны у 35 (76,1%) выявило достоверную разницу при сравнении с I группой в значениях минимальной ($4,03 \pm 0,97$ мм) и средней ($8,99 \pm 1,01$ мм) толщины искомой, которые были снижены в 1,7 и 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$; Таблица 1). Статистически значимая мощность максимальной толщины архиметры, а также коэффициентов симметрии и распределения при сопоставлении между группами отсутствовала ($p < 0,05$; Таблица 1).

Существует мнение, что очаги аденомиоза способствуют инициации каскадных путей передачи сигналов путем эпигенетической модуляции экспрессии генов в эндометрии, что приводит к локальной гиперэстрогении и воспалению, которые препятствуют функциональной активности эндометрия на уровне рецепторов (Brosens I. et al., 2012, Scutiero G. et al., 2017). В соответствии с поставленной целью и задачами мы провели патоморфологическую оценку эндометрия у 87 пациенток репродуктивного возраста, имеющих в анамнезе аденомиоз, подтвержденный по данным УЗИ/МРТ органов малого таза. В I группу вошли 49 наблюдаемых с диффузной формой аденомиоза, II группу составили 38 исследуемых с узловой формой аденомиоза. Патоморфологическая оценка эндометрия в среднюю стадию фазы пролиферации в I группе ($n=49$) выявила, что у каждой второй пациентки искомый соответствовал дню менструального цикла, у 14 (28,6%) была отмечена ранняя пролиферативная фаза, у 11 (22,4%) верифицирована поздняя стадия фазы пролиферации. Детальная оценка эндометрия у пациенток во II группе ($n=38$) в среднюю стадию фазы пролиферации установила более значимые нарушения рецептивности по сравнению с I группой. Эндометрий коррелировал с днем овариального цикла только у 8 (21,1%) пациенток, у остальных определялась асинхрония изменений слизистой оболочки матки соответственно исследуемой фазе менструального цикла, у 17 (44,7%) картина

морфологически трактовалась как ранняя стадия фазы пролиферации, у 13 (34,2%) – как поздняя стадия фазы пролиферации. Отсутствие корреляции с днем овариального цикла встречалось преимущественно у наблюдаемых старшего репродуктивного возраста (18 пациенток, 36,7%) с высоким паритетом, что объясняется более выраженным повреждением эпителиально-стромальной зоны эндометриально-миометрального стыка (Rabinovici J., 2015).

Несмотря на то, что роль куполообразных выростов до сих пор не определена, мы поддерживаем точку зрения авторов, которые считают пиноподии местом контакта эмбриона с эндометрием, поскольку прикрепление бластоцисты происходит благодаря рецепторам, находящимся на поверхности пиноподий (Quinn C.E. et al., 2019). Морфометрический анализ биопсийных образцов эндометрия в I когорте детерминировал снижение плотности пиноподий в 1,3 раза в сравнении с популяцией. У каждой второй пациентки отмечено, что апикальные выросты были незрелыми и занимали только до 30% поверхностного эпителия. Во II когорте формирование зрелых пиноподий отмечено в 2 раза реже по сравнению с I группой и в 1,8 раза реже по сравнению с популяцией.

Следует отметить, что у 10 (17,2%) и 12 (26,1%) пациенток I и II группы бокаловидные выпячивания апикальной поверхности эндотелиоцитов отсутствовали. Подобная картина может быть связана с длительной пролиферативной фазой, запоздалой трансформацией эндометрия.

Динамика секреции ER в I группе среди большинства пациенток 28 (57,1%) характеризовалась достоверно высокой выработкой в железах эндометрия ($298,7 \pm 18,9$ баллов) в то время, как экспрессия в строме коррелировала с маркерами здоровых женщин у всех наблюдаемых. При анализе маркера к рецепторам прогестерона у каждой третьей пациентки идентифицировано увеличение секреции только в ядрах стромы. Во II группе сравнительный анализ эстроген-прогестерон-рецепторного «ответа» у доминирующего числа наблюдаемых 28 (73,7%) детерминировал увеличение выработки ER ($309,4 \pm 16,6$ баллов) и PR ($292,9 \pm 17,1$ балла) в 1,4 раза в железах эндометрия, параллельно в

строме значимых сдвигов выявлено не было.

В I группе у 16 (32,7%) пациенток визуализировались единичные плазматические клетки CD138+ (1-2), что свидетельствовало о слабо выраженном воспалительном процессе, у 8 (16,3%) от 3 до 4 клеток – умеренно выраженное хроническое воспаление, у 4 (8,2%) отмечено более 5 плазмоцитов в поле зрения, что рассматривалось нами как выраженный хронический эндометрит. Преобладание экспрессии CD8+ над CD4+ в первой группе зафиксированно в 2,4 раза у каждой третьей наблюдаемой (49,2±1,4 против 20,5±1,9 клеток), в 4 раза у каждой четвертой (69,4±1,9 против 17,1±2,2 клеток), что соотносится с умеренно выраженным хроническим эндометритом. Превышение CD8+ над CD4+ трактуется как нарушение локальных иммунных взаимоотношений и является отличительной чертой хронического воспалительного процесса (Баринова И.В. и соавт., 2019; Гришкина А.А. и соавт., 2019; Михалева Л.М. и соавт., 2020).

Согласно количественной оценке во II группе уровень плазматических клеток CD138+ был повышен у 30 (78,9) обследуемых: у 17 (44,7%) в биоптатах визуализировалось от 3 до 5 плазматических клеток в поле зрения, у 13 (34,2%) – от 5 до 10 плазмоцитов, что приравнивалось к ярко выраженным проявлениям хронического эндометрита. Аналогичные изменения отмечены при оценке содержания субпопуляций Т-лимфоцитов. Как и в I группе, экспрессия маркера CD8+ превалировала над CD4+, однако разница была более значима: у каждой второй зафиксировано увеличение этого маркера в 3,3 раза (83,2±2,2 против 25,1±2,6 клеток), у каждой третьей – в 5,2 раза (100,4±1,9 против 19,7±2,4 клеток).

Нами не установлено значимых изменений в уровне В-лимфоцитов (CD20+) среди пациенток обеих групп.

Особый интерес представляет экспрессия кластера иммунокомпетентных клеток, именуемых «натуральные киллеры» (NK-клетки), которые ответственны за секрецию антигена CD56+. Известно, что число естественных киллеров в составе эндометрия в норме увеличено в секреторную фазу, они участвуют в

имплантации и поддерживают беременность в первые недели после зачатия. Однако их чрезмерное количество может снижать успех репродуктивных исходов и косвенно служит предиктором воспаления в слизистой оболочке матки (Sfakianoudis K. et al., 2021). На основании проведенной оценки окрашенных НК-клеток в поле зрения нами идентифицированы достоверные различия в отношении возрастания их числа в I группе: у 12 (24,5%) исследуемых выявлено увеличение в 2,6 раза ($26,2 \pm 2,7$ клеток), у 15 (30,6%) уровень был повышен более, чем в 3,7 раза ($37,8 \pm 1,8$ клеток), что указывало на несостоятельность «окна nidации» и наличие хронического эндометрита. У пациенток во II группе (с узловой формой аденомиоза) отмечено увеличение CD56+ у доминирующего количества пациенток – в 3,4 раза у 15 (39,5%) обследуемых – $34,5 \pm 2,6$ клеток; в 4,5 раза у 16 (42,1%) – $45,7 \pm 2,1$ клеток, что обусловлено с выраженным хроническим эндометритом

Таким образом, дискоординация гормональной регуляции проявляется в виде усиления эстрогенового и ослабления прогестеронового влияния на эндометрий пациенток с аденомиозом, что объясняет неполноценность изменений в слизистой оболочке матки в периоды пролиферации и секреции как по данным УЗИ, так и по данным морфологии. Полученные нами результаты свидетельствуют о хроническом воспалительном процессе в эндометрии пациенток с аденомиозом, наиболее выраженном при узловой форме. Подобные изменения неизбежно приводят к снижению эстроген-прогестерон-рецепторного «ответа» эндометрия.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным дальнейшим развитием настоящей темы будет являться внедрение в повседневную клиническую практику эхографического исследования с ЦДК и ЭД и последующей 3D-реконструкцией изображения совместно с патоморфологической диагностикой эндометрия, позволяющим определить персонифицированный подход оценки репродуктивного потенциала у пациенток с узловой и диффузной формами аденомиоза для прогнозирования вероятности успешного наступления беременности, ее течения и благоприятного

исхода.

ВЫВОДЫ

1. Установлена значимость лучевых методов диагностики (2D/3D УЗИ, компрессионной соноэластографии) для пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза, являющихся диагностическим инструментом первой линии. Методом второй линии, требующим дополнительной визуализации, является МРТ с T1 и T2-взвешенными томограммами, чувствительность которого в показателях асимметрии стенок матки, минимальной и средней толщиной искомых достигает 89,1%.

2. Эхографическая структура эндометрия у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза характеризуется признаками неполноценной трансформации в предполагаемое «окно имплантации»: уменьшением толщины и объема эндометрия, несоответствием структуры – 57,8 %. Установлено нарушение перфузии в терминальных ветвях маточных артерий у 34,2 % исследуемых с диффузной формой и 41,2% - с узловой формой аденомиоза, характеризующееся увеличением индексов кривых скоростей кровотока (ИР, С/Д) как в базальных, так и в спиральных артериях. У 10,6% пациенток кровоток не идентифицировался, что потребовало использования ультразвукового исследования в режиме 3D с функцией энергетического доплера.

3. На основании сравнительной патоморфологической характеристики эндометрия у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза установлено, что количество пиноподий меньше при узловой форме (в 2,3 раза), чем при диффузной (в 1,8 раз) по сравнению с популяционными значениями, а также отмечен рост уровня иммуногистохимической реакции к рецепторам эстрогена и прогестерона в маточных железах при узловой ($99,5 \pm 13,1$ и $44,3 \pm 10,2$, соответственно), по сравнению с диффузной формой ($90,5 \pm 14,1$); уровень прогестерона при диффузной форме аденомиоза соответствовал группе сравнения.

4. Установлено, что у 46,8% пациенток с аденомиозом диагностирован хронический эндометрит. Определено нарушение местного иммунитета,

существенно выраженного у пациенток с узловой формой аденомиоза (преобладание CD8+ над CD4+ в 4 раза выше у каждой второй пациентки, по сравнению с диффузной формой аденомиоза в 2,4 раза выше у каждой третьей пациентки). Хронический эндометрит выраженной степени тяжести был диагностирован в 1,6 раз чаще при узловой форме аденомиоза по сравнению с диффузной формой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с аденомиозом, следует выполнять УЗ-исследование в режиме 2D-3D с ЦДК как в пролиферативную, так и в секреторную фазы менструального цикла с целью исключения патологии эндометрия и определения имплантационных способностей слизистой оболочки матки (структура и объем эндометрия, доплерометрическая оценка терминальных маточных артерий).

2. В комплекс обследования наблюдаемых с диффузной и узловой формами аденомиоза необходимо включить патоморфологическое и ИГХ исследование эндометрия с определением количества и качества пиноподий, уровня рецепторов к эстрогену и прогестерону в железах и строме эндометрия, а также маркеров иммунокомпетентных клеток, определяющих степень выраженности хронического эндометрита (CD138+, CD56+, CD8+, CD4+, CD20+).

3. Анализ ИГХ реакции с установленной панелью (CD138+, CD56+, CD8+, CD4+, CD20+) в сочетании с УЗИ и компрессионной СЭГ позволит объективно диагностировать эндометриальную дисфункцию у пациенток репродуктивного возраста с диффузной и узловой формами аденомиоза.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Исмаилова, П.Д. Соноэластография в диагностике диффузной и узловой форм аденомиоза / П.Д.Исмаилова, А.А.Соломатина, И.З.Хамзин, А.А.Хайруллина, С.В.Регул, Л.А.Смирнова // Материалы XVII Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 17-20 января 2022. – С. 130-131.

2. Исмаилова, П.Д. Морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза / П.Д.Исмаилова, А.А.Соломатина, М.Ю.Тюменцева, И.З.Хамзин, А.И.Гашимова // Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 18-21 января 2022. – С. 209-210.
3. Исмаилова, П.Д. Влияние эндометриоза яичников на морфофункциональное состояние эндометрия / П.Д.Исмаилова, А.А.Соломатина, Л.М.Михалева, О.В.Братчикова, С.В.Штыров // Материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя – 2022». – Москва, 28-30 сентября 2022. – С. 170-171.
4. Исмаилова, П.Д. Морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза. Значимость 3D-УЗИ в диагностике / П.Д.Исмаилова, А.А.Соломатина, Л.Е.Бреусенко, М.Ю.Тюменцева, С.В.Регул, З.З.Халифаева // **Акушерство и гинекология.** – 2023.– №3. – С. 83-90.
5. Исмаилова, П.Д. Значимость соноэластографии в дифференциальной диагностике диффузной и узловой форм аденомиоза у пациенток репродуктивного возраста / П.Д.Исмаилова, А.А.Соломатина, И.З.Хамзин, М.Ю.Тюменцева, С.В.Регул // Материалы научно-практической конференции «Современные подходы к стандартизации оказания медицинской помощи в акушерско-гинекологической практике». – Ташкент, Узбекистан, 23 февраля 2023. – С. 329-330.
6. Исмаилова, П.Д. Рецептивный статус эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с диффузной и узловой формами аденомиоза / П.Д.Исмаилова, Л.М.Михалева, А.А.Соломатина, Е.А.Тумасян, С.А.Михалев, А.Е.Бирюков, Н.А.Грачева, А.И.Гашимова, С.В.Регул, З.З.Халифаева // **Уральский медицинский журнал.** – 2023.– Т.22. – №2. – С. 6-15.
7. Исмаилова, П.Д. Значимость соноэластографии в диагностике диффузной и узловой форм аденомиоза / П.Д.Исмаилова, А.А.Хайруллина, Е.А.Тумасян, С.В.Регул, З.З.Халифаева // Материалы XVIII Международного

(XXVII Всероссийского) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва, 16 марта 2023. – С. 17