

Манукян Лиана Микаеловна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ
ЭУТОПИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИЯ
У БОЛЬНЫХ АДЕНОМИОЗОМ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук

Адамян Лейла Вагоевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Зуев Владимир Михайлович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, кафедра акушерства и гинекологии №1, профессор кафедры

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор РАН

Ярмолинская Мария Игоревна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», отдел гинекологии и эндокринологии, заведующий отделом

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 ___ час. 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 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одним из наиболее актуальных вопросов современной гинекологии в Российской Федерации и во всем мире остается проблема эндометриоза и аденомиоза. Аденомиоз относится к хроническим, невоспалительным заболеваниям женских половых органов, характеризующимся разрастанием эндометриальных желез и стромы, окружающих гипертрофированный и гиперплазированный миометрий (Апресян С. В., 2022; Доброхотова Ю. В., 2022; Оразов М. Р., 2023; Garcia-Solares J., 2021; Donnez J., 2022; Donnez O., 2022;).

Для установления диагноза не обязательна гистологическая верификация аденомиоза, а достаточно применение неинвазивных методов диагностики (УЗИ, МРТ), что привело к противоречивым данным о частоте аденомиоза от 20 до 80% в популяции (Давыдов А. И., 2021; Таирова М. Б., 2021; Chapron C., 2020; Vannuccini S., 2020;).

Однако 80% не может соответствовать действительности и свидетельствует о гипердиагностике заболевания.

Гистологический диагноз аденомиоза встречается у 12–50% женщин репродуктивного возраста и часто является причиной дисменореи, хронических тазовых болей различной интенсивности, аномальных маточных кровотечений и бесплодия (Оразов М. Р., 2022; Артымук Н. В., 2022; Орехова Е. К., 2021).

Несмотря на многочисленные исследования и открытия как зарубежных, так и отечественных авторов, эндометриоз остается нерешенной клинической и научной проблемой, инициирующей формирование и дальнейшее прогрессирование функциональных и структурных изменений репродуктивной системы женщин (Ярмолинская М. И., 2021; Козаченко И. Ф., 2020; Aerts L. 2019).

Согласно мировой статистике, эндометриоз диагностируется у 10–50% женщин в популяции и у 5–15% социально активных женщин репродуктивного возраста, однако период от появления симптомов до постановки диагноза может составлять от 2 до 5, а иногда и до 11 лет (Divasta A. D., 2018).

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время механизм развития аденомиоза достоверно не определен. Одним из патогенетических факторов считается повреждение субэндометриальной соединительной зоны (Адамян Л. В., 2015; Зайратьянц О. В., 2018; Sourial S., 2014; Ping S., 2016). Гиперперистальтика приводит к физиологическим и патологическим изменениям субэндометриального миометрия, следствием чего является инвагинация нормальной ткани эндометрия во внутренний слой миометрия, а также индуцирование микротравм, способствующее локальной выработке эстрогенов (Leyendecker G., 2009, 2011; Maruyama S., 2020).

Важную роль в процессе инвазии эндометриоидной ткани играет повышение уровня цинкзависимых матриксных металлопротеиназ (ММП) в эктопическом и эндотопическом эндометрии с угнетением экспрессии их тканевых ингибиторов (Xin L., 2015).

Высокая металлопротеиназная активность стромальных клеток очагов аденомиоза, продуцирующих коллагеназы и желатиназы, способствует расщеплению экстрацеллюлярного матрикса и интерстициальной ткани миометрия. Представляет также интерес исследование экспрессии белка моэзин (moesin) и других ключевых белков, регулирующих процессы инвазии при аденомиозе, таких как p21-активированная киназа 4 (PAK 4), а также маркеров субпопуляций стволовых клеток (CD34) (Ярмолинская М. И., 2012; Адамян Л. В., 2020; Kobayashi K., 2016; He L.F., 2017).

В связи с этим, для более глубокого изучения патогенетических механизмов прогрессирования аденомиоза целесообразно дальнейшее проведение комплексных морфометрических и иммуногистохимических исследований, способствующих прогнозированию течения заболевания, что позволит персонифицировать и оптимизировать дальнейшую тактику лечения.

Цель исследования Повышение эффективности диагностики и тактики ведения пациенток с различными формами аденомиоза на основании экспрессии молекулярно-биологических маркеров инвазии и пролиферации в эндотопическом эндометрии и в очагах аденомиоза.

Задачи исследования

1. Провести клинико-anamnestический анализ здоровья пациенток с различными формами аденомиоза.

2. Провести сравнительный анализ уровней экспрессии маркеров инвазии и пролиферации (мозина, РАК4, MMP-2, MMP-9, CD34) в эутопическом эндометрии и очагах аденомиоза и в эутопическом эндометрии пациенток без аденомиоза.

3. Проанализировать связь между степенью распространения аденомиоза и уровнем экспрессии маркеров инвазии и пролиферации.

4. Выявить наличие связи между клиническими проявлениями аденомиоза и выраженностью экспрессии изучаемых маркеров инвазии и пролиферации.

5. Оптимизировать алгоритм диагностики и тактики ведения пациенток с аденомиозом на основании экспрессии молекулярно-биологических маркеров инвазии и пролиферации в эутопическом эндометрии.

Научная новизна

Проведено комплексное клиничко-морфологическое обследование больных аденомиозом при разных формах и стадиях заболевания, установлена прямая взаимосвязь между тяжестью клинических проявлений заболевания и уровнем экспрессии маркеров инвазии, пролиферации (Мозин, MMP-2, MMP-9, РАК 4); выявлена активация неоангиогенеза и наличие патологически развитой сосудистой сети у пациенток с аденомиозом, подтвержденная экспрессией маркера эндотелия сосудов CD34; установлено, что выраженность болевого синдрома не зависит от стадии заболевания.

Представлена сравнительная картина состояния эндометрия у пациенток с аденомиозом и без него, приведены новые данные о маркерах, способствующих распространению патологического процесса.

Разработана новая научная концепция, позволяющая оптимизировать диагностику и тактику ведения пациенток с аденомиозом на основании выраженности экспрессии маркеров инвазии и пролиферации в эутопическом эндометрии. Предложена оригинальная научная гипотеза, согласно которой больных с аденомиозом можно разделить на две условные группы: с активной и неактивной формой заболевания.

На основании полученных результатов, разработан научно-обоснованный алгоритм ведения пациенток с аденомиозом.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного морфологического и иммуногистохимического исследования дана оценка состояния эутопического эндометрия и очагов аденомиоза и

эутопического эндометрия пациенток без аденомиоза; выявлена высокая экспрессия маркеров инвазии и пролиферации (Моэзин, MMP-2, MMP-9, PAK4) в эутопическом эндометрии и в очагах аденомиоза и отсутствие или незначительная экспрессия (менее 2,0) данных маркеров в эутопическом эндометрии пациенток без аденомиоза, что подтверждает участие данных маркеров в прогрессировании заболевания; установлена взаимосвязь между клиническими проявлениями заболевания и уровнем экспрессии маркеров инвазии, пролиферации (Моэзин, MMP-2, MMP-9, PAK4), выявлена экспрессия маркера эндотелия сосудов (CD34), свидетельствующая о высокой активности неоангиогенеза у пациенток с аденомиозом.

Разработан алгоритм ведения больных, что позволяет разделить пациенток с аденомиозом на две условные группы: с активной и неактивной формой заболевания и оптимизировать дальнейшую тактику ведения и лечения больных.

Методология и методы исследования

В настоящем исследовании с использованием современных методов диагностики проводилось морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия у пациенток с различными стадиями аденомиоза в сравнении с пациентками с миомами матки. Диагностический алгоритм включал клинико-статистические показатели, ультразвуковые исследования, МРТ исследования органов малого таза, результаты патоморфологических и иммуногистохимических исследований. Выраженность болевого синдрома оценивали по визуальной-аналоговой шкале ВАШ, клинические критерии выраженности маточного кровотечения оценивали по шкале Мэнсфилда – Водэ – Йоргенсена. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в соответствии с концепцией доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клиническая картина аденомиоза включает в себя нарушения менструального цикла в виде аномальных маточных кровотечений, хронический болевой синдром, что приводит к социальной дезадаптации пациенток. Выраженность болевого синдрома не зависит от стадии распространения заболевания.

2. Морфологическими особенностями эутопического эндометрия и очагов аденомиоза являются повышенная экспрессия маркеров пролиферации и инвазии (моэзина, PAK4, MMP 2, MMP-9), ангиогенеза (CD 34), которые значительно превышают аналогичные показатели в эндометрии пациенток без аденомиоза.

3. Выраженность клинических проявлений аденомиоза сопровождается повышенной экспрессией моэзина, РАК4, ММР-2 и ММР-9 в эутопическом эндометрии.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов обеспечена применением в полном объеме современных методов исследования на основании критериев доказательной медицины. Статистическая обработка проводилась с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических программ «Statistica V10» (США). Сравнение качественных данных в двух и более группах, а также для установления значимых различий между ними использовали тест Хи-квадрат. Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова – Смирнова, графический анализ данных).

При нормальном виде распределения данных определяли среднее значение со стандартным отклонением, применяли методы параметрической статистики (t-тест).

При ненормальном распределении данных определяли медиану с интерквартильным размахом (25–75%), для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики (тест Манна – Уитни для сравнения данных в двух группах или тест Краскела – Уоллиса для сравнения данных в нескольких группах). Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Апробация работы

Основные положения собственных исследований доложены и обсуждены на: XXXVIII Итоговой научной конференции молодых ученых Российского университета медицины (Москва, 2016), Российской конференции молодых ученых «Мультидисциплинарный подход к репродуктивному здоровью женщин. Возрастные аспекты» (Москва, 2017).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко «Российского университета медицины» Минздрава России 14 ноября 2024 года, протокол № 11.

Личный вклад автора

Диссертант принимал непосредственное участие в выборе темы исследования, проводил поиск отечественных и зарубежных источников, обработку медицинской документации пациенток, подготовку специальных карт-анкет для сбора анамнеза.

Автор лично выполнял отбор наблюдаемых, клинико-инструментальный мониторинг пациенток, ассистировал на хирургических операциях, производил забор биологических образцов для гистологического и иммуногистохимического исследования, осуществлял статистический анализ и интерпретацию полученных результатов, подготовку печатных публикаций и докладов по теме изучаемой работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология, конкретно пунктам 1, 3, 4, 5 паспорта специальности.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

Полученные научно-практические результаты внедрены в работу гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 15» (главный врач – д.м.н., Вечорко В.И.).

Материалы диссертационной работы используются в процессе обучения студентов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей-курсантов на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Минздрава России (заведующая кафедрой – академик РАН, д. м. н., профессор Адамян Л. В.).

Публикации по теме диссертации

По итогам выполненной диссертации опубликованы 5 печатные работы в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 112 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 228 наименования источников литературы, из них 62 отечественных и 166 зарубежных публикаций. Иллюстративный материал представлен 20 таблицами, 23 рисунками и 1 приложением.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в период с 2015 по 2018 гг. на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины лечебного факультета ФГБОУ ВО Российского университета медицины Минздрава России (заведующая кафедрой – академик РАН, д. м. н., профессор Адамян Л. В.), в гинекологических отделениях ГБУЗ ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ (главный врач – к. м. н. Погонин А. В.) и ФКУЗ ГКГ МВД России (главный врач – д. м. н, к. п. н. Лысенко К. И.).

В клиническое исследование включены 158 пациенток перименопаузального периода. Все обследуемые были ранжированы на 2 группы в зависимости от морфологического исследования.

I группу (основная группа) составили 128 больных с различными стадиями аденомиоза.

II группу (группа сравнения) составили 30 пациенток с интрамуральными и субсерозными миоматозными узлами.

Обследованные пациентки с аденомиозом разделены на две подгруппы: **Ia** – 34 пациентки с аденомиозом I-II ст. р.; **Iб** – 94 пациентки с аденомиозом III-IV ст. р.

Критерии включения пациенток в основную группу: возраст от 42 до 56 лет, наличие гистологически верифицированного аденомиоза различной стадии развития, совпадение предоперационного диагноза по методам визуальной диагностики и гистологического диагноза. Критерии включения пациенток в группу сравнения: возраст от 42 до 56 лет, наличие единичных и множественных субсерозных миоматозных узлов диаметром узлов от 2 до 12 см, подтвержденное гистологически, совпадение предоперационного диагноза по методам визуальной диагностики с гистологическим исследованием.

Критерии исключения в основной группе: наличие у пациенток воспалительных заболеваний органов малого таза, патологии эндометрия, онкологических заболеваний женских половых органов, гормональное лечение в течение 6 месяцев до оперативного лечения. Критерии исключения в группе сравнения: наличие у пациенток наружного генитального эндометриоза и аденомиоза, патологии эндометрия, воспалительных

заболеваний органов малого таза, онкологических заболеваний женских половых органов, гормональное лечение в течение 6 месяцев до оперативного лечения.

Лабораторные исследования включали в себя клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение группы крови резус фактора, анализ на ВИЧ, гепатит В, С, сифилис, общий анализ мочи, мазок на флору из влагалища, на онкоцитологию из шейки матки.

Тяжесть дисменореи оценивали по ВАШ, представляющей градацию боли от 0 до 10: 0 баллов – боли нет; 1–3 балла – минимальная боль; 4–6 баллов – умеренная боль; 7–10 баллов – нестерпимая боль. Тяжесть аномальных маточных кровотечений оценивалась с помощью шкалы Мэнсфилда – Водэ – Йоргенсена оценки кровопотери. Аномальное маточное кровотечение определялось как чрезмерная менструальная кровопотеря – более 80 мл за период.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось при госпитализации в отделении функциональной диагностики на аппаратах MedisonHS70A (Южная Корея) и GEVoluson E6 (США), относящихся к аппаратам экспертного уровня с линейными, конвексными и объемными датчиками частотой 2–5–8 МГц и 4–9 МГц (вагинальный датчик). Ультразвуковое исследование органов малого таза позволяло получить серию сканирования в продольных, поперечных и косых срезах, что позволяло оценить положение и размеры матки и яичников, форму, контуры, структуру миометрия, состояние и толщину эндометрия, так же наличие объемных образований в матке и яичниках.

Магнитно-резонансная томография проведена на аппарате PhilipsIngenia 1,5 TS (Нидерланды), с использованием контрастного вещества, при малом и среднем наполнении мочевого пузыря. В результате исследования получены T2 взвешенные изображения с помощью импульсной последовательности TurboSpin-Echo с TR/TE= 5000–7600/96–136 мсек в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях. Толщина среза от 0,2 до 0,6 см, поле зрения от 32 до 42 см. Для подтверждения наличия свободной жидкости использовали режим МР-миелографии, а для выявления геморрагического компонента – импульсную последовательность FLASH с TR/TE=100–250/4,6 мсек и углом отклонения 70–90 градусов с получением T1 взвешенных изображений. Магнитно-резонансную томографию проводили в I фазу менструального цикла при неполном опорожнении мочевого пузыря и очищенном толстом кишечнике. При магнитно-

резонансной томографии получали обзорные снимки органов малого таза и брюшной полости, оценивали состояние матки, придатков, мочевыделительной системы, их топографию и расположение по отношению друг к другу.

Лапароскопические операции выполнялись с помощью оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия) по общепринятой методике.

Гистологическое исследование проводили на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (заведующий кафедрой – д. м. н., профессор Зайратьянц О. В.). Для исследования использовали стандартный метод фиксации в 10%-м нейтральном формалине и заливки в парафин с окраской гистологических препаратов гематоксилином и эозином. В каждом наблюдении исследовали по 3-4 образца, взятых из тела удаленных маток на границе эндометрия и миометрия и из разных участков миометрия. Их изучение позволяло подтвердить и уточнить патогистологический диагноз, выявить эндометриоидные очаги, а также отобрать парафиновые блоки для проведения иммуногистохимического исследования.

Иммуногистохимическое исследование проводили в отделении патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (заведующий – к. м. н. Калинин Д. В.).

Исследование выполняли в фазу пролиферации и раннюю фазу секреции менструального цикла, используя серийные срезы, изготовленные из парафиновых блоков, отобранных в ходе предварительного гистологического исследования. В качестве первичных использовали антитела к моозину (Moesin, GeneTex, USA, в разведении 1:100), p21-активированной киназе 4 (PAK 4, GeneTex, USA, в разведении 1:100), матриксным металлопротеиназам 2 и 9 (MMP 2, MMP 9, LabVision, USA, в разведении 1:100) и маркеру эндотелиальных и стволовых клеток CD34 (DAKO, Норвегия, в разведении 1:100).

Постановку иммуногистохимических реакций после высокотемпературного восстановления антигенных детерминант в РТ-модуле для термической обработки парафиновых срезов (ThermoScientific, UK) осуществляли в аутостейнере Thermo Scientific (UK), согласно протоколам, прилагаемым фирмами-изготовителями к моно- и поликлональным антителам.

Для визуализации реакций применяли готовую тест-систему Histophine (NichireiCorp., Япония) с универсальными вторичными антителами, мечеными хромогеном (3,3'-диаминобензидином).

Для количественной оценки иммуногистохимических реакций с антителами к моззину, РАК 4, ММР 2 и ММР 9 использовали полуколичественный метод.

Программа исследования включала в себя клинико-статистический анализ данных пациенток, сравнительную оценку данных гистологического исследования, результатов иммуногистохимических исследований (Рисунок 1).

Статистическая оценка данных выполнялась с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических программ «Statistica V10» (США). Для сравнения качественных данных в двух и более группах, а также для установления значимых различий между ними использовали тест Хи-квадрат, для вычисления которого прибегали к построению таблиц сопряженности. Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова – Смирнова, графический анализ данных). Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

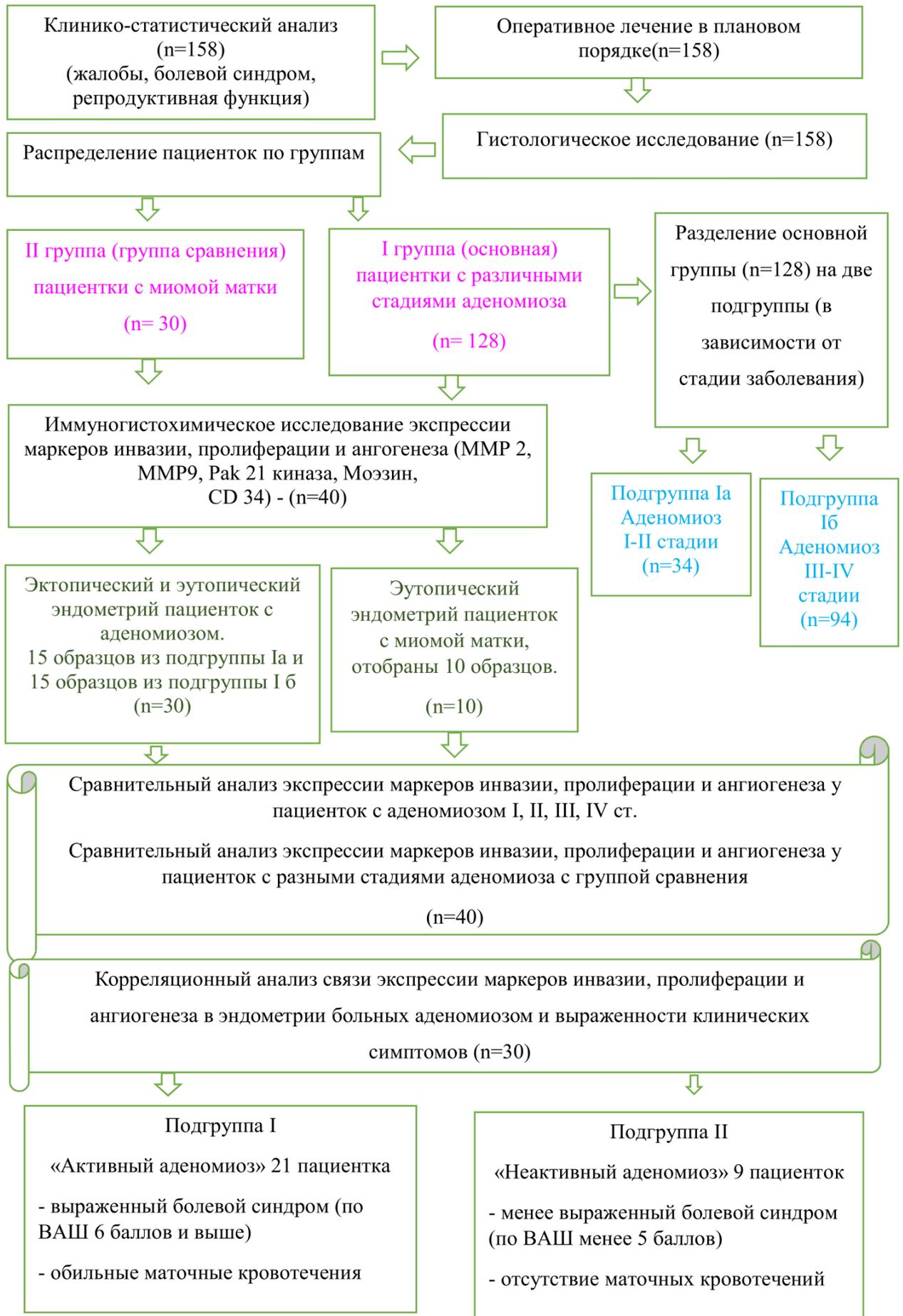


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст обследованных пациенток составил в подгруппе Ia $50,2 \pm 5,3$ лет; в подгруппе Ib – $48,7 \pm 4,4$ лет, в группе II – $48,1 \pm 3,0$ лет ($p = 0,4706$, t-тест). Антропометрические характеристики, особенности телосложения и индекс массы тела также были сравнимы в группах.

Основными жалобами, предъявляемыми пациентками с аденомиозом при госпитализации, были болевой синдром (в том числе болезненные менструации и боли при половой жизни), а также нарушения менструального цикла в виде обильных менструальных кровотечений, АМК и межменструальных кровотечений. Хронический болевой синдром различной степени выраженности наблюдался у всех пациенток с аденомиозом.

При этом пациентки с аденомиозом в подгруппе Ia отмечали наличие дисменореи значительно чаще, по сравнению с пациентками в подгруппе Ib и пациентками в группе сравнения (76,5% против 43,6% и 56,7%, соответственно).

Также провели оценку выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ (Рисунок 2).

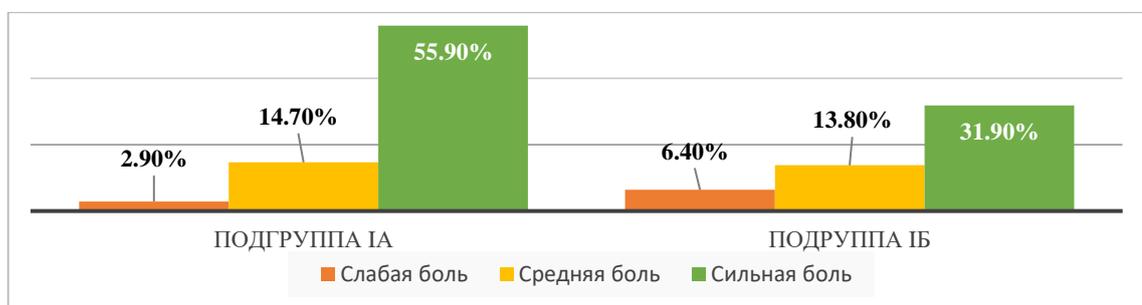


Рисунок 2 – Выраженность боли у пациенток с аденомиозом по шкале ВАШ

Интенсивность боли по шкале ВАШ была максимальной в подгруппе Ia: $5,4 \pm 3,5$; по сравнению с $3,4 \pm 3,0$ в подгруппе Ib и $2,2 \pm 2,0$ – во II группе. Несмотря на то, что вышеуказанные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,1658$), можно сделать вывод о том, что интенсивность боли при аденомиозе в целом выше, чем при миоме матки, при этом интенсивность не связана напрямую со стадией заболевания. Что касается локализации болевых ощущений у пациенток с аденомиозом, то наиболее часто болевые ощущения локализовались в гипогастрии (50,4%) у пациенток с аденомиозом I-II стадии и крестцовой области (43,4%) у пациенток с аденомиозом III-IV стадии.

Высокая частота обильных менструальных кровотечений в группах сравнения стало одной из причин для проведения хирургического лечения. В группе пациенток с аденомиозом 6 пациенток из подгруппы Ia (17,6%) и 19 пациенток из подгруппы Ib (20,2%) отмечали наличие нерегулярных менструаций (олигоменореи), что в целом характерно для пациенток перименопаузального возраста. Наличие мажущих кровяных выделений до и после менструации в подгруппе Ia отмечали 16 пациенток (47,1%), в подгруппе Ib – 55 пациенток (58,5%), в группе сравнения пациентки подобные жалобы не предъявляли.

Средний возраст начала половой жизни не различался в группах сравнения. Однако на момент проведения исследования среди пациенток с аденомиозом практически половина пациенток не имели регулярной половой жизни по причине диспареунии. Так, в группе сравнения 100% пациенток имели регулярную половую жизнь. В подгруппе Ib регулярную половую жизни имели 38 пациенток из 94 (46,3%), в подгруппе Ia – 16 из 34 пациенток (51,6%). Мы считаем, что наличие у обследованных нами пациенток болевого синдрома и различных нарушений менструального цикла, безусловно, оказывает влияние на сексуальную функцию.

При оценке частоты экстрагенитальных заболеваний не было получено статистически значимых различий между группами. При оценке акушерского анамнеза отмечена тенденция к увеличению среднего числа беременностей у пациенток с аденомиозом III-IV степени, однако различия не были статистически значимыми.

Анализ гинекологической заболеваемости выявил высокую частоту гиперпластических процессов эндометрия в анамнезе пациенток с аденомиозом. Среди сопутствующих гинекологических заболеваний у пациенток с аденомиозом преобладали гиперпластические процессы эндометрия (полип эндометрия, железистая гиперплазия эндометрия без атипии), которые диагностировались в подгруппе Ia – у 16 пациенток (47,1%), в подгруппе Ib – у 67 пациенток (71,3%), в группе сравнения – у 1 пациентки (3,3%). В структуре ранее перенесенных оперативных вмешательств, отдельное диагностическое выскабливание слизистой матки и полипэктомия под контролем гистероскопии имело место более чем у половины пациенток с аденомиозом, что превышает показатели группы сравнения ($p < 0,001$).

Резекции яичников в анамнезе имели 12 пациенток (35,3%) в подгруппе Ia, 21 пациентка (22,3%) в подгруппе Ib и 11 пациенток (36,7%) в группе II. 30 (18,9%) пациенткам

было произведено радиоволновое лечение шейки матки по поводу патологии шейки матки, структура в группах не различалась. В Таблице 1 представлены сводные данные по основным клиническим характеристикам пациенток.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациенток

Показатели	Подгруппа Ia. Аденомиоз I-II стадии (n = 34)	Подгруппа Iб. Аденомиоз III-IV стадии (n = 94)	Группа 2. Миома матки (n = 30)	P, t-тест / Краскела – Уоллеса / хи- квадрат Пирсона
Возраст, лет*	50,2±5,3	48,7±4,4	48,1±3,0	0,470
ИМТ, кг/м ² *	28,8±5,9	27,7±4,8	27,9±3,9	0,804
Среднее число беременностей**	2 (2–3)	3 (2–4)	2 (0–3)	0,142
Среднее число родов**	1 (1–1)	1 (1–2)	1 (0–1)	0,124
Гистероскопия, РДВ в анамнезе***	16 (47,1%)	67 (71,3%)	1 (3,3%)	< 0,001
Вакуум-аспирация полости матки***	21 (61,8%)	71 (75,6%)	10 (33,3%)	< 0,001
Радиоволновое лечение шейки матки	6 (17,6%)	20 (21,2%)	4 (13,3%)	0,2345
Лапароскопическая резекция яичника, цистэктомия	12 (35,3%)	21 (22,3%)	11 (36,7%)	0,1769

Примечание – * – данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, ** – медиана

Q25 – Q75; * – число пациенток и доля пациенток в процентах**

Для изучения морфологических характеристик аденомиоза и сопоставления полученных данных с клиническими особенностями заболевания были проанализированы результаты гистологического и иммуногистохимического исследования. При гистологическом исследовании во всех наблюдениях с аденомиозом граница эндометрия и миометрия визуализировалась в виде неровной («зубчатой») структуры за счет множественных очагов инвагинации и врастания базального слоя эндометрия в толщу миометрия. Миометрий в этих участках гипертрофирован и гиперплазирован, его отдельные пучки глубоко (более 5–6 мм) погружены в базальный слой эндометрия. При иммуногистохимическом исследовании сравнительная оценка экспрессии маркеров инвазии и пролиферации у пациенток с различными стадиями аденомиоза и группой сравнения выявила ряд отличий.

В базальном слое эутопического эндометрия как при аденомиозе I-II стадии, так и при III-IV стадии распространения заболевания была выражена экспрессия моэзина в

эпителии желез (медиана 2,6 – в подгруппе Ia и медиана 2,6 – в подгруппе Ib) и клетках стромы (медиана 1,4 – в подгруппе Ia и медиана 1,7 – в подгруппе Ib). Обращает на себя внимание факт отсутствия статистически значимых различий между показателями пациенток с различными стадиями распространения аденомиоза. Экспрессия моэзина у пациенток группы сравнения была слабо выражена как в эпителии желез, так и в стромальных клетках базального слоя эндометрия (медиана 0,5 и 0,3, соответственно) [Рисунок 3].

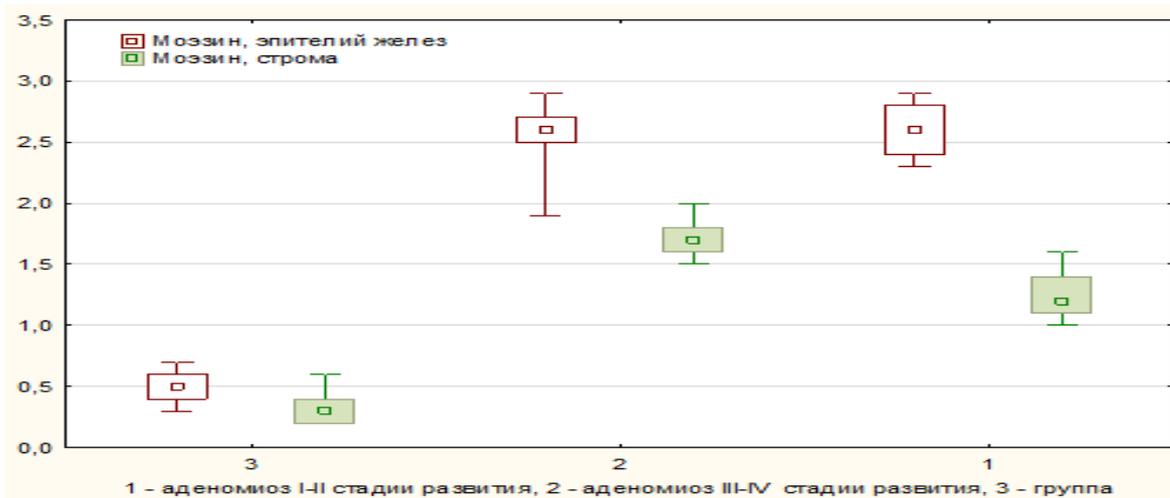


Рисунок 3 – Сравнительная экспрессия моэзина в эутопическом эндометрии

Что касается экспрессии моэзина в очагах аденомиоза, то уровень его оказался высоким в обеих группах (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная экспрессия моэзина в эутопическом эндометрии и в очагах аденомиоза

Обследуемые подгруппы пациенток (n = 30)	Структуры тканей эндометрия	Эутопический эндометрий	Очаги аденомиоза	P*
Аденомиоз I-II ст. (n = 15)	Эпителий желез	2,6 (1,4–2,8)	2,4 (2,0–2,6)	0,443
	Стромальные клетки	1,4 (1,2–1,7)	1,5 (1,4–1,6)	0,175
Аденомиоз III-IV ст. (n = 15)	Эпителий желез	2,6 (2,5–2,7)	2,5 (2,3–2,8)	0,565
	Стромальные клетки	1,7 (1,6–1,8)	1,8 (1,7–1,9)	0,338

Примечание – * – тест Манна – Уитни $P \geq 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении двух подгрупп не выявлены

Статистических различий между показателями экспрессии моэзина в эутопическом и в очагах аденомиоза в подгруппах выявлено не было. В эпителии желез

в очагах аденомиоза экспрессия моэзина была выше у пациенток с аденомиозом III-IV стадии ($P < 0,565$).

Сравнительный анализ экспрессии PAK4 у пациенток с различными стадиями аденомиоза и группой сравнения также подтвердил наличие значимых отличий у пациенток экспериментальных групп и группы сравнения. Экспрессия PAK 4 в эпителии желез (медиана 2,5 и медиана 2,6 в подгруппах Ia и Ib, соответственно) и клетках стромы (медиана 1,4 и 1,6 в подгруппах Ia и Ib, соответственно) в базальном слое эутопического эндометрия у пациенток с аденомиозом носила выраженный характер. Однако статистических различий между показателями пациенток с различными стадиями распространения аденомиоза выявлено не было. Экспрессия PAK4 у пациенток группы сравнения в эпителии желез и стромальных клетках базального слоя эндометрия была очень слабо выражена или практически отсутствовала (0,45 в эпителии желез и 0,35 в стромальных клетках) [Рисунок 4].

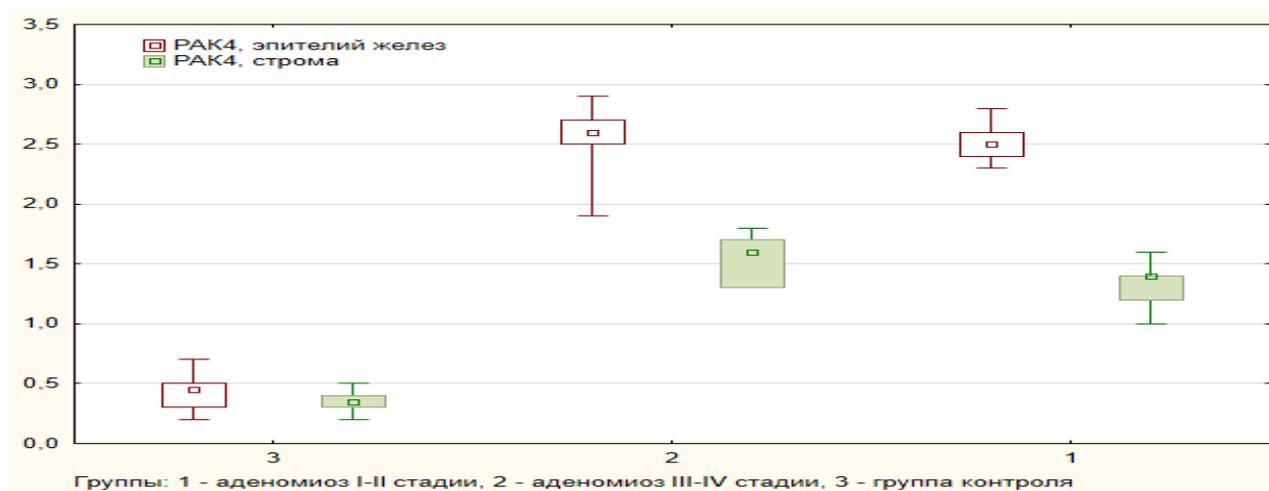


Рисунок 4 – Сравнительная экспрессия PAK4 в эутопическом эндометрии

Сравнение экспрессии PAK4 в эктопическом и эутопическом эндометрии у пациенток с аденомиозом не выявило значимых различий между показателями (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная экспрессия PAK4 в эутопическом эндометрии и в очагах аденомиоза

Обследуемые подгруппы пациенток (n = 30)	Структуры тканей эндометрия	Эутопический эндометрий	Очаги аденомиоза	P*
Аденомиоз I-II ст. (n = 15)	Эпителий желез	2,5 (2,6–2,7)	2,2 (2,1–2,4)	0,356
	Стромальные клетки	1,4 (1,2–1,4)	1,5 (1,3–1,7)	0,434
Аденомиоз III-IV ст. (n = 15)	Эпителий желез	2,6 (2,5–2,7)	2,4 (2,2–2,6)	0,276
	Стромальные клетки	1,5 (1,3–1,7)	1,6 (1,4–1,7)	0,354

Примечание – * – тест Манна – Уитни $P \geq 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении двух подгрупп не выявлены

Изучение уровней экспрессии металлопротеиназ показало, что у пациенток с различными стадиями аденомиоза уровень MMP-2 и MMP-9 значительно выше, чем в группе сравнения (Рисунок 5).

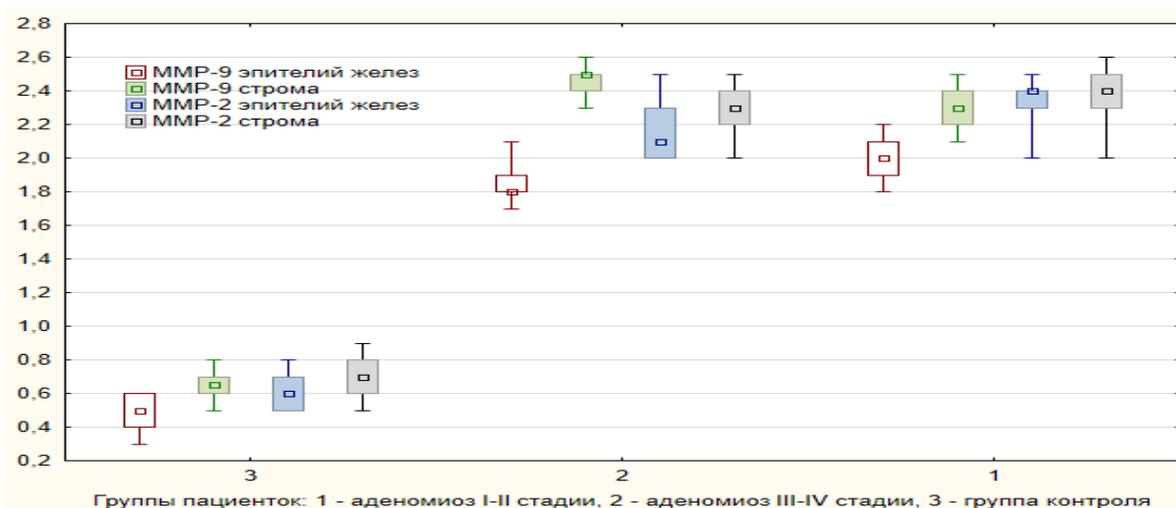


Рисунок 5 – Сравнительная экспрессия MMP-2, MMP-9 в эндометрии

Согласно полученным данным, экспрессия MMP-2 в эпителии желез (медиана 2,4 и медиана 2,3, соответственно) и клетках стромы (медиана 2,4 и медиана 2,1, соответственно) у пациенток Ia и Ib подгрупп в базальном слое эндометрия носила более выраженный характер, чем в группе сравнения.

Аналогичные результаты получены при оценке экспрессии MMP-9: экспрессия маркера у пациенток с аденомиозом была выше, чем в группе сравнения, как в эпителии желез, так и в клетках стромы.

Экспрессия MMP-2 и MMP-9 в эпителии желез и стромальных клетках базального слоя эндометрия у пациенток II группы была представлена очень слабо. Достоверные различия между показателями пациенток с различными стадиями распространения аденомиоза выявлены не были.

При сравнении результатов экспрессии металлопротеиназ в эндометрии и в очагах аденомиоза выраженных различий выявлено не было.

Экспрессия маркера ангиогенеза CD34 при аденомиозе отмечалась в эндотелии сосудов и во многих клетках стромы базального слоя эндометрия, в очагах его врастания в миометрий. Кроме того, экспрессия этого маркера наблюдалась в эндотелии сосудов и части клеток стромы эндометриоидных очагов при различных стадиях аденомиоза, а

также во многих клетках периваскулярных зон роста, в эндотелии сосудов и отдельных клетках стромы очагов аденомиоза и окружающего миометрия. В эутопическом эндометрии при аденомиозе также наблюдалась экспрессия CD34.

В группе сравнения экспрессия CD34 отмечалась только в единичных клетках стромы базального слоя эндометрия.

Для оценки связи между экспрессией маркеров инвазии и пролиферации в эндометрии пациенток с аденомиозом и выраженностью клинических симптомов пациентки с аденомиозом были условно разделены на 2 подгруппы. Подгруппа 1 («активный аденомиоз») включала в себя 21 пациентку, которые предъявляли специфичные для аденомиоза жалобы, в том числе выраженный болевой синдром (оценка по шкале ВАШ 6 баллов и более), обильные менструальные кровотечения и аномальные маточные кровотечения. Подгруппа 2 («неактивный аденомиоз») составила 9 пациенток, у которых наблюдался менее выраженный болевой синдром (отсутствие дисменореи или оценка по шкале ВАШ 5 баллов и менее, не было жалоб на обильные менструальные кровотечения).

Экспрессия моэзина в эпителии и строме эндометрия, PAK4 и MMP-9 в эпителии эндометрия была статистически значимо выше у пациенток подгруппы 1, что дополняет имеющиеся данные о патогенезе симптомокомплекса, характерного для аденомиоза (болевой синдром, нарушения менструального цикла). Подробные данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Экспрессия маркеров инвазии в зависимости от выраженности клинической картины аденомиоза

Маркеры	Подгруппа 1, n = 21	Подгруппа 2, n = 9	P, тест Манна – Уитни
Моэзин, эпителий желез	2,6 (2,5–2,8)	2,4 (2,4–2,6)	0,031
Моэзин, строма	1,7 (1,5–1,8)	1,4 (1,2–1,4)	< 0,001
PAK4, эпителий желез	2,6 (2,5–2,7)	2,4 (2,4–2,6)	0,033
PAK4, строма	1,4 (1,3–1,6)	1,4 (1,3–1,4)	0,197
MMP–2, эпителий желез	2,3 (2,2–2,4)	2,4 (2,3–2,5)	0,118
MMP-2, строма	2,3 (2,1–2,4)	2,3 (2,2–2,4)	0,618
MMP-9, эпителий желез	2,4 (2,4–2,5)	2,2 (2,2–2,4)	0,005
MMP-9, строма	1,9 (1,8–2,0)	2,0 (1,9–2,0)	0,174

Полученные нами данные позволили разработать оптимизированный алгоритм ведения пациенток с аденомиозом, включающий не только общеклинические и диагностические исследования, но и учитывающий уровень экспрессии моэзина, РАК4, MMP 2 и MMP-9 и CD34 в эутопическом эндометрии (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Оптимизированный алгоритм ведения больных с аденомиозом

Таким образом, предложенный нами алгоритм обследования пациенток позволяет разделить пациенток с аденомиозом на две группы: с активной и неактивной формой заболевания и, исходя из этого персонафицировать тактику лечения, подтверждая тот факт, что изучаемые нами маркеры являются одними из основных точек сигнальных путей, и их резкое повышение приводит к инвазии эндометрия в миометрий, активации и прогрессированию заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного исследования дают основу для внедрения в повседневную клиническую практику алгоритма прогноза ведения больных с аденомиозом.

Целесообразно продолжить изучение молекулярно-биологических особенностей эндометрия при аденомиозе и разработать принципы персонифицированного ведения и лечения пациенток.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с аденомиозом клиническая картина заболевания включает в себя нарушения менструального цикла и различные варианты болевого синдрома. Основными жалобами пациенток с аденомиозом являются дисменорея (52,3%), аномальные маточные кровотечения (45,3%), межменструальные маточные кровотечения (49,2%), диспареуния (54,7%). Интенсивность болевого синдрома не зависит от стадии заболевания.

2. В эутопическом эндометрии пациенток с аденомиозом экспрессия маркеров инвазии и пролиферации превышает аналогичные показатели пациенток без аденомиоза. Экспрессия моэзина составила 2,6/2,6 в эпителии желез пациенток с аденомиозом при уровне 0,5 в эпителии желез пациенток без аденомиоза ($p < 0,001$); в строме эндометрия экспрессия моэзина составляет 1,4/1,7 и 0,3 соответственно ($p < 0,001$). Экспрессия PAK4 в эпителии желез при аденомиозе (2,5/2,6) достоверно превышал показатель при отсутствии аденомиоза (0,45, $p < 0,001$); в строме пациенток с аденомиозом показатели экспрессии были на уровне 1,4/1,5 и 0,35 соответственно ($p < 0,001$). Экспрессия MMP-2 и MMP-9 в эпителии желез пациенток с аденомиозом составила 2,4/2,3 и 2,3/2,5, соответственно, по сравнению с 0,7 и 0,6 у пациенток без аденомиоза ($p < 0,001$). Экспрессия MMP-2 и MMP-9 в строме эндометрия пациенток с различными стадиями аденомиоза составила 2,4/2,1 и 2,0/1,8, соответственно, по сравнению с 0,6 и 0,5 у пациенток без аденомиоза ($p < 0,001$).

3. Уровень экспрессии моэзина, PAK4, MMP-2 и MMP-9 в эутопическом эндометрии и в очагах аденомиоза достоверно не различается при разной степени распространения заболевания.

4. При иммуногистохимическом исследовании визуализируется экспрессия CD34 в эндотелии сосудов и во многих клетках стромы базального слоя эндометрия в очагах

его врастания в толщу миометрия, свидетельствующая об активации процессов неоангиогенеза при аденомиозе.

5. Пациентки с выраженным клиническим симптомокомплексом, характерным для аденомиоза, имеют существенно более высокий уровень экспрессии маркеров инвазии и пролиферации в очагах аденомиоза.

6. Результаты иммуногистохимического исследования маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза (моэзина, РАК4, MMP-2 и MMP-9, CD 34), позволяют оптимизировать своевременную диагностику и тактику ведения больных аденомиозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Иммуногистохимическое исследование маркеров инвазии и пролиферации в эндометрии пациенток с аденомиозом может быть использовано как для ранней диагностики аденомиоза, так и для определения прогноза его течения.

2. Повышенный уровень маркеров инвазии и пролиферации (MMP2, MMP 9, РАК 4, моэзин) в эндометрии пациенток с аденомиозом ассоциирован с развитием выраженной клинической картины заболевания, что требует активное ведение пациенток данной группы. При выявлении экспрессии CD34 и повышенной экспрессии маркеров пролиферации – информирование пациенток о вероятности прогрессирования заболевания. При нереализованной репродуктивной функции– консультация репродуктолога, при отсутствии репродуктивных планов- консервативное или хирургическое лечение.

3. Дальнейшая разработка и внедрение в практическую деятельность препаратов, направленных на подавление экспрессии маркеров аденомиоза (моэзина, РАК 4, MMP-2 и MMP-9, CD 4), поможет снизить чистоту клинических проявлений заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ

ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Манукян, Л. М. Экспрессия моэзина, p21-активированной киназы 4 (РАК4), матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и CD34 в эутопическом и эктопическом эндометрии при аденомиозе / О. В. Зайратьянц, Л. В. Адамян, Л. М. Манукян, Д. В. Калинин, К. Н. Арсланян // **Архив патологии**. – 2018. – № 6. – С. 14–21.

2. Манукян, Л. М. Сверхэкспрессия белков Моэзин, Рак 21-активированной киназы, CD 34, MMP 2, MMP9 как уникальных биологических маркеров аденомиоза / Л. В. Адамян, О. В. Зайратьянц, Л. М. Манукян, К. Н. Арсланян, М. М. Сонова // **Материалы**

XXX Юбилейного Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», Москва, 6–9 июня 2017 г. – С. 31–32.

3. Манукян, Л. М. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе эндометриоза (обзор литературы) / Л. В. Адамян, Л. М. Манукян, К. Н. Арсланян, О. В. Зайратьянц // **Проблемы репродукции.** – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 95–103.

4. Манукян, Л. М. Участие ERM-белков в регуляции клеточного цитоскелета и роль белка мозин в патогенезе аденомиоза (обзор литературы) / Л. В. Адамян, Л. М. Манукян, О. В. Зайратьянц, К. Н. Арсланян, О. Н. Логинова // **Лечащий Врач.** – 2020. – № 12. – С. 54–58.

5. Ревазова, З. В. Современные тенденции к фармакотерапии миомы матки, сопровождающейся обильными менструальными кровотечениями и анемией (обзор литературы) / З. В. Ревазова, Л. В. Адамян, О. Н. Логинова, Л. М. Манукян, К. Н. Арсланян // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 80–92.

6. Манукян, Л. М. Клинико-морфологическая оценка пациенток с аденомиозом: собственные данные / Л. М. Манукян, К. С. Маилова, А. А. Степанян // **Проблемы Репродукции.** – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 130–135.