

Федеральное автономное государственное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Исмайилова 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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Соломатина Антонина Андреевна

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Михалева Людмила Михайловна

Москва — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ДИФфуЗНОЙ И УЗЛОВОЙ ФОРМАМИ АДЕНОМИОЗА В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Эпидемиологические аспекты и современное представление об аденомиозе	12
1.2. Роль иммунитета в патогенезе аденомиоза	17
Кластерная дифференцировка значимых маркеров	18
1.3. Современные методы визуализации в диагностике аденомиоза	19
1.3.1. Значимость 2D/3D УЗИ с ЦДК в диагностике аденомиоза	20
1.3.2. Значимость соноэластографии в диагностике аденомиоза	24
1.3.3. Значимость МРТ в диагностике аденомиоза	27
1.4. Современные методы оценки морфофункциональной состоятельности эндометрия при аденомиозе	30
1.4.1. Значимость 2D/3D УЗИ с ЦДК в диагностике морфофункционального состояния эндометрия при аденомиозе	31
1.4.2. Значимость патоморфологической диагностики морфофункционального состояния эндометрия при аденомиозе	35
Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Характеристика наблюдений	41
2.2. Методы исследования	51
Глава 3. ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ДИФфуЗНОЙ И УЗЛОВОЙ ФОРМАМИ АДЕНОМИОЗА В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ	60
3.1. Клиническая характеристика пациенток	60
3.2. Результаты клинических исследований	62

3.3. Эхографическая оценка морфофункционального состояния эндометрия у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза.....	62
3.4. Индексы объемного кровотока эндометрия у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза	78
3.5. Компрессионная соноэластография и серошкальная визуализация в дифференциальной диагностике диффузной и узловой форм аденомиоза	83
3.6. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике диффузной и узловой форм аденомиоза.....	90
Глава 4. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ДИФфуЗНОЙ И УЗЛОВОЙ ФОРМАМИ АДЕНОМИОЗА ..	96
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	121
ВЫВОДЫ	151
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	153
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В настоящее время аденомиоз занимает ведущие позиции как по частоте встречаемости среди гинекологических заболеваний, так и по разнообразию клинических проявлений. 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 [2; 97].

Несмотря на большое количество работ, посвященных снижению фертильности при эндометриозе в целом и аденомиозе в частности, многие вопросы о взаимосвязи этих процессов пока 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 [9; 60].

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 [203]. Гемосидерин в эндометриоидном очаге поддерживает высокую концентрацию активных форм кислорода, которые инициируют процессы асептического воспаления. Именно они могут вызывать морфофункциональные нарушения в слизистой оболочке матки, обуславливающие регенераторно-пластическую недостаточность и приводящие к нарушению имплантации [22; 164].

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) [23; 125]. 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 [28].

До настоящего времени в литературе отсутствуют данные о клинικο-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 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 несостоятельности слизистой оболочки матки у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза. Идентифицированы морфоэхографические и микроскопические особенности эндометрия в период «окна имплантации». 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 морфо-функциональных 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 эндометриально-миометральной 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 осуществляли с помощью пакетов для ПК: Statistica 13.3 и Microsoft Excel 2019. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимали $\leq 0,05$.

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, 2022); 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 ФГАОУ высшего образования "РНИМУ имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения

Российской Федерации, сотрудников лаборатории клинической морфологии НИИ 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 проведении анализа литературы, составлении анкет и электронных баз данных, анализе медицинской документации всех пациенток. Автор провел отбор участников исследования и выполнил ультразвуковое, клиническое обследование, pipelle-биопсию эндометрия с последующей статистической обработкой и анализом полученных результатов. Диссертант принимал непосредственное участие в подготовке печатных публикаций и докладов по выполненной работе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 — Акушерство и гинекология и 3.3.2 — Патологическая анатомия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 3, 4, 5 паспорта Акушерства и гинекологии, и пунктам 1, 2, 3 паспорта Патологическая анатомия.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

Полученные научно-практические результаты внедрены в работу гинекологического и патологоанатомического отделений ГБУЗ ГKB №31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ (главный врач — к.м.н. Ефремова Н.М.), ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции ГKB 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. акад. Г.М. Савельевой Института материнства и детства ФGAOY BO «PНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России (заведующий кафедрой — академик РАН, д.м.н., профессор Курцер М.А.), в НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «PНЦХ им. академика Б.В. Петровского» (директор — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Михалева Л.М.).

Публикации по теме диссертации

По материалам 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, библиографического указателя литературы, включающего 229 источников (из них 90 — принадлежит отечественным авторам и 139 — зарубежным), списка сокращений и одного приложения. Иллюстративный материал представлен 18 Таблицами, 30 рисунками.

Глава 1. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ДИФфуЗНОЙ И УЗЛОВОЙ ФОРМАМИ АДЕНОМИОЗА В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиологические аспекты и современное представление об аденомиозе

Эндометриоз остается одной из наиболее актуальных вопросов современной гинекологии. Значимость исследования обусловлена рядом факторов: высокой распространенностью аденомиоза в репродуктивном возрасте, развитием тяжелых клинических проявлений (аномальные маточные кровотечения, дисменорея, тазовая боль, диспареуния), необходимостью проведения гистерэктомии, высокой частотой развития бесплодия, неблагоприятным влиянием заболевания на репродуктивные исходы и значительным снижением качества жизни пациенток [97; 143; 170; 173; 221; 222].

Первое упоминание об аденомиозе встречается в зарубежной литературе еще во второй половине XIX века [65]. Однако, определение этого вида патологии было предложено только спустя столетие группой ученых во главе с С.С. Bird: «доброкачественная инвазия эндометрия в миометрий, приводящая к диффузному увеличению матки, которая микроскопически представлена эктопическими, не неоплазированными эндометриальными железами и стромой, окруженной гипертрофированным и гиперпластичным миометрием» [107]. Основываясь на современных высокотехнологичных методах лабораторной и инструментальной диагностики, обозначенную выше дефиницию можно дополнить, охарактеризовав эндометриоидные гетеротопии как генетически детерминированные очаги инвазии, обладающие высокой экспрессией факторов роста, что обуславливает повышенную пролиферативную активность и неоангиогенез [10].

Важно отметить, что фокус внимания специалистов, исследующих аденомиоз, прикован к субэндометриальному слою миометрия. Данная зона, где происходит инвагинация базальной мембраны в мышечный слой, имеет несколько равнозначных названий: архиметра, внутренний слой миометрия, субваскулярный слой, соединительная (переходная, узловая) зона. Номенклатурное разнообразие подчеркивает важность данной анатомической структуры, исходя из ее роли в этиологии, патогенезе, клинических проявлениях аденомиоза, а также возможности идентификации при помощи инструментальных методов исследования [2; 52; 132; 164].

Несмотря на длительную историю изучения, до настоящего времени остаются неизвестными многие вопросы этиологии и патогенеза аденомиоза, который по-прежнему представляет значительные трудности для диагностики и лечения [3; 5; 10; 52; 99; 113; 119]. По приблизительным оценкам, распространенность заболевания, колеблется от 10–15% до 60–70% в зависимости от обследуемой популяции и используемых методов диагностики, в репродуктивном возрасте на долю аденомиоза приходится до 37,6 % случаев [51; 65; 91; 110; 119; 165; 167; 197]. По результатам одного из наиболее крупных эпидемиологических исследований, включающего более 300 тысяч женщин, аденомиоз был диагностирован у 1,03% женщин (28,9 на 100 000 человек), а его распространенность достигала 0,8% [226].

Продолжительное время аденомиоз считался патологией пациенток старшего возраста. Согласно данным отечественных авторов, средний возраст диагностики заболевания составляет 40–50 лет [52]. Наиболее часто аденомиоз возникает у женщин с высоким паритетом и отягощенным гинекологическим анамнезом, что объясняется альтерацией эпителиально-стромальной зоны в области эндометриально-миометриального стыка во время родов и внутриматочных вмешательств [62; 76; 80; 83; 109; 197].

В 2007 г. G. Kunz выявил, что аденомиоз может проявляться и в более раннем репродуктивном периоде: минимальный возраст пациентки с подтвержденным диагнозом составил 17 лет. Автор предположил теорию

возникновения аденомиоза у девушек альгодисменореей, выражающейся мышечной гиперактивностью и ведущей к травматизации базального слоя эндометрия и его интеграции в мышечный слой [167]. Современные исследования, где диагноз аденомиоза был установлен на основании УЗИ, выполненного в возрасте 18–30 лет, показали, что признаки заболевания имели более 30% обследованных [170].

В настоящее время аденомиоз трактуется как особая форма эндометриоза, которая выявляется не только в старшей возрастной группе, но и у более молодых пациенток, не имеющих отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза [54; 63; 162; 167]. Согласно зарубежным данным последних лет, доля аденомиоза матки у обследуемых моложе 40 лет составляет около 23%, у наблюдаемых старше 40 лет — 25% [193]. Одна из патогенетических теорий развития аденомиоза в молодом возрасте предполагает метаплазию плюрипотентных мюллеровских клеток или стволовых клеток в миометрии [125].

В рамках обсуждаемой проблемы следует отметить, что аденомиоз приводит к стойким нарушениям репродуктивной функции. Работы как отечественных, так и зарубежных исследователей указывают на большую долю бесплодия, ассоциированного с аденомиозом — 34-80%, и этот показатель не имеет тенденции к снижению [39; 53; 226]. Современный взгляд на аденомиоз базируется, скорее, на анатомическом принципе, в контексте которого часто не принимаются во внимание клиничко-патогенетические особенности заболевания. Большинство исследователей сходятся во мнении, что взаимосвязь заболевания с бесплодием недостаточно освещена, коэффициент фертильности у здоровых женщин составляет 0,15–0,20, с аденомиозом — 0,02–0,10 [49].

Учитывая значительную роль аденомиоза в развитии первичного и вторичного бесплодия, изучение механизмов этой взаимосвязи является чрезвычайно актуальным. Эндометриоз тела матки занимает второе место среди факторов инфертильности. Вторичное бесплодие наблюдается в четыре раза

чаще. Несмотря на гормональную терапию и оперативное лечение, до 96% женщин остаются бесплодными [76; 116].

Существуют данные, что эндометриоз тела матки ведет к снижению частоты наступления беременности не только в естественных циклах, но и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Кроме того, заболевание имеет прямую корреляционную связь с низким уровнем живорождения, большой частотой невынашивания беременности и преждевременных родов [144].

J. Martínez-Conejero с соавт. в 2011 г. обнаружили, что частота невынашивания беременности у пациенток с аденомиозом в два раза превышает таковую в популяции [180]. В работе J.M. Puente с соавт. показано, что у каждой четвертой исследуемой с аденомиозом беременность не наступала [193].

В исследовании, проведенном командой ученых во главе с Asif S., анализ течения и исходов беременности у 96,655 женщин, свидетельствовал, что самопроизвольное прерывание беременности наблюдалось у 1,9%, а преждевременные роды — у 15,1% пациенток с аденомиозом, в то время как у женщин без эндометриоза тела матки значения тех же показателей составляли 0,6% и 4,8% соответственно [100].

Ряд авторов объясняют бесплодие снижением перистальтической активности матки, что связывается с отсутствием правильного вектора движения спермы через полость матки. По мнению Quinn M., подобная дискоординация может быть вызвана повреждением нервно-мышечных синапсов в соединительной зоне эндо- и миометрия [195]. Немаловажную роль играют иммунологические изменения в эутопическом эндометрии, сопровождающиеся локальной гиперэстрогенией, нарушением клеточной пролиферации, апоптоза и клеточной адгезии на уровне эндометрия. В совокупности это приводит к нарушению процесса имплантации [110].

Анализ доступных отечественных и зарубежных литературных источников свидетельствует также о важности рассмотрения подходов к систематизации степени пенетрации эктопического эндометрия в толщу

мышечного слоя. С учетом интенсивности функциональной активности выделяют четыре морфофункциональные формы: растущую, стабильную, регрессирующую и смешанную. В зависимости от клинико-морфологического развития аденомиоза различают активный и неактивный варианты [28; 82].

С учетом морфологической картины выделяют диффузную, узловую и кистозную формы аденомиоза [3], при этом диффузная и узловая — обладают наибольшей клинической значимостью. В настоящее время получены доказательства, указывающие на различие в патогенезе данных форм заболевания [110]. Отсутствует схожесть и в клинических проявлениях узлового и диффузного аденомиоза, что особенно касается риска развития бесплодия [4]. По данным К.М. Джамалутдиновой [28], узловая форма встречается чаще диффузной (3:2) и наблюдается в более молодом возрасте ($35,9 \pm 0,5$ лет и $44,9 \pm 0,6$ лет соответственно). Частота первичного и вторичного бесплодия составляет при узловой форме 33,3 и 45,6% соответственно, а при диффузной — 6,7 и 10,0% [50]. Согласно современным представлениям, с первичным бесплодием ассоциирован только узловой аденомиоз. Кроме того, эта форма может рассматриваться и в качестве независимого фактора риска развития бесплодия [110].

1.2. Роль иммунитета в патогенезе аденомиоза

Кластерная дифференцировка значимых маркеров

Одной из причин развития аденомиоза могут быть системные и локальные иммунные нарушения, которые в настоящее время являются предметом интенсивного изучения. Согласно последним представлениям, одним из патогенетических механизмов возникновения аденомиоза можно рассматривать неспособность иммунокомпетентных клеток обеспечить элиминацию эндометриоидных гетеротопий из-за их повышенной адгезионной и имплантационной способности. Нарушение механизма апоптоза клеточного дебриса объясняется деактивацией макрофагов, NK-клеток, а также цитотоксичных лимфоцитов [33; 37; 46; 47; 75; 80; 112; 176; 219].

Существует и иная точка зрения, объясняющая появление эндометриоидных очагов за нормальными границами расположения эндометрия врожденными или приобретенными нарушениями иммунной системы. Организм воспринимает гетеротопии слизистой оболочки матки как чужеродную ткань, включая механизмы, сходные с теми, что запускаются при аутоиммунных заболеваниях [30; 37; 109; 174; 185; 219].

Предметом многочисленных дискуссий остаются вопросы о том, являются ли нарушения иммунологического гомеостаза причиной возникновения аденомиоза, сопутствуют ли они данной нозологии или являются ее следствием. Специалисты единодушны в том, что аномальные реакции иммунной системы при эндометриозе проявляются аутоиммунизацией в условиях иммунодефицита, дискоординацией работы Т- и В-лимфоцитарного звена [30; 32; 33; 37; 46; 56; 74; 174; 185; 191; 219].

Отдельного внимания заслуживает активность макрофагов при аденомиозе. Осуществляя функцию скэвенджирования (от англ. *scavenger* — мусорщик), макрофаги избавляют организм от клеток, подвергшихся апоптозу.

При том что макрофаги имеют большую численность и повышенную активность, они не справляются со своей функцией, из-за утраты экспрессии скэвенджерных рецепторов [174; 185; 191; 219].

Цитотоксичность аденомиоза обусловлена и дискоординацией в работе естественных киллеров. К падению активности НК-клеток приводит не только снижение элиминации эктопированных клеток эндометрия, но и формирование благоприятной среды для прогрессирования аденомиоза [32; 33; 37; 47; 80; 191, 219].

Следует принимать во внимание и тесную связь в работе эндокринной и иммунной систем, активность синергии которых, согласно ряду работ, зависит от фазы менструального цикла. Половые гормоны играют важнейшую роль в регуляции иммунных реакций и поддержании иммунного гомеостаза. Так, рецепторы лимфоидных клеток обладают способностью взаимодействовать со стероидными гормонами, тем самым изменяя свою активность. По мнению некоторых ученых, эстрогены оказывают ингибирующее действие на Т-клетки и могут активировать В-лимфоциты [32; 33; 37; 69; 80; 114; 148; 185].

Целесообразно осветить тему дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека в системе кластеров дифференцировки. Применяемые в иммунофенотипировании они играют важную роль при диагностике выявленных нарушений.

CD4 — мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig является маркером Т-хелперов. Выполняет роль корецептора $\alpha\beta$ TCR, связываясь с инвариантным $\beta 2$ -доменом МНС II класса.

CD8 — подобно *CD4* является трансмембранным гликопротеином, служащим корецептором Т-клеточных рецепторов. Связывается с молекулой главного комплекса гистосовместимости, однако специфичен для белков МНС класса I.

CD20 — данный корецептор, как предполагается, расположен на поверхности В-лимфоцитов и принимает участие в активации их пролиферации.

Исследования распространенности различных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у пациенток с аденомиозом противоречивы. Патогенетическая значимость различных иммунных изменений не определена, что диктует необходимость новых научных изысканий.

Как было сказано ранее, единственным точным методом диагностики аденомиоза, позволяющим определить стадию распространения при диффузной форме, локализацию и размеры гетеротопий при очаговых, узловых и кистозных вариантах, является гистологическое исследование удаленной матки [129; 131]. Нет сомнений, что подобная постановка диагноза неприемлема для женщин репродуктивного возраста, особенно планирующих реализацию детородной функции. Диагностика, основанная на данных анамнеза, жалобах, клинической картине и физикальном осмотре, не теряет своей актуальности, однако функциональные изменения зачастую сопровождаются маловыраженной клинической картиной и не соответствуют анатомическим нарушениям [3]. Использование современных неинвазивных высокотехнологичных инструментальных методов исследования служит неоспоримым преимуществом в постановке диагноза и позволяет не только выявить заболевание на ранних стадиях, но и оценить степень поражения органа [115].

1.3. Современные методы визуализации в диагностике аденомиоза

В настоящее время основными методами визуализации, позволяющими дифференцировать диффузное и узловое утолщение соединительной зоны миометрия, являются трансвагинальная эхография и МРТ [135; 117]. Эти исследования обладают сопоставимой диагностической точностью в идентификации аденомиоза: площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, составляет 0,91 и 0,88 соответственно, что подтверждает высокую эффективность обозначенных инструментальных методов исследования [178].

Информативность МРТ, по данным различных авторов, варьирует в пределах 40-65%. Диагностическая ценность метода возрастает при увеличении толщины зоны миометрия–эндометрия от 7 до 13 мм при локальной гиперплазии мышечного слоя, окружающего эктопированный эндометрий. Выполнение МРТ включает оценку T1- и T2-взвешенных изображений. При этом в соответствии с исследованием М. Bazot, чувствительность, специфичность, положительные и отрицательные прогностические значения МРТ составляли 77,5, 92,5, 83,8 и 89,2% соответственно [102].

Основным прямым критерием аденомиоза является наличие интрамиометральных очагов, соответствующих расширенным эндомиометральным железам и имеющих гиперинтенсивную окраску на взвешенных T2- и T1-изображениях. Однако этот признак встречается только в 50% наблюдений [102; 110]. Учитывая это, использование такого дорогостоящего и не всегда доступного метода, как МРТ, на ранних стадиях аденомиоза нецелесообразно [89; 95; 102; 118].

Анализируя работы, посвященные сопоставлению данных, полученных при изучении гистологических срезов с ретроспективными результатами ультразвукографии, можно заметить, что чувствительность УЗИ как метода диагностики эндометриоза тела матки колеблется в интервале 46–88,7%, а точность исследования повышается с применением пространственной визуализации, режимов энергетической и спектральной доплерометрии, а также такой инновационной технологии, как СЭГ [54; 59; 67; 79]. Являясь широкодоступным исследованием, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью, ультразвукография традиционно остается основным инструментальным неинвазивным методом диагностики аденомиоза.

1.3.1. Значимость 2D/3D УЗИ с ЦДК в диагностике аденомиоза

Использование двухмерного серошкального режима при трансвагинальном УЗИ повысило эффективность постановки диагноза до 88,7%,

однако точность в оценке распространенности и формы аденомиоза составляет всего 67% [24]. Данные последующих исследований согласовались с этими результатами. Так, чувствительность и специфичность УЗИ в работе Y.L. Sun с соавт. [212] составила 87% и 60% соответственно. В публикации турецких специалистов, где у пациенток при помощи сонографии оценивалась распространенность аденомиоза перед гистерэктомией, чувствительность составила 80,8%, специфичность — 61,4% [160].

В настоящее время высокочастотные ультразвуковые датчики позволяют получать и анализировать изображения с высоким разрешением и детализацией, что позволило пересмотреть и систематизировать диагностические критерии аденомиоза. В 2015 г. в рамках консенсуса морфологической сонографической оценки матки (MUSA, от англ. *Morphological Uterus Sonographic Assessment*) опубликованы клинические рекомендации с ультразвуковыми признаками степени распространения диффузной формы аденомиоза и критериями для идентификации очаговой и узловой форм при двухмерной серошкальной визуализации [220].

При диффузной форме аденомиоза достоверно выше частота обнаружения гиперэхогенных «островков», «веерообразных» теней, неравномерной и прерывистой переходной зоны, тогда как при узловой форме более характерно ассиметричное утолщение и кисты миометрия.

Несмотря на достаточно четкие рамки интерпретации ультразвуковой картины для постановки диагноза, многие авторы придерживаются мнения, что представленные эхо-признаки не являются строго ассоциированными с аденомиозом, а их выраженность не всегда соответствует тяжести клинической картины [194; 202]. Между тем эксперты Международного общества ультразвуковых исследований в акушерстве и гинекологии (ISUOG — *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*) акцентируют внимание на то, что УЗИ лишь описывает эхо-картину аденомиоза, но не оценивает его распространенность и тяжесть клинического течения [220].

Нередко интерпретация УЗИ при аденомиозе вызывает затруднение, так как эхо-картина противоречива и часто совпадает или сочетается с признаками других заболеваний матки. В частности, аденомиозу может сопутствовать миома матки (85%) или злокачественные образования матки [187]. Учитывая это, авторы считают необходимой дифференциальную диагностику заболеваний с обязательным анализом внутриорганный перфузии в режиме ЦДК с определением кривых скоростей кровотока [12; 14; 86; 149].

По поводу анализа цифровых значений интраорганный перфузии пораженной эндометриозом матки единый консенсус у специалистов отсутствует. Вопрос о том, какие артерии сосудистого дерева матки наиболее чувствительны в диагностике аденомиоза, также остается открытым. По мнению одних специалистов, наиболее показательны индексы кровотока в маточных артериях, мнение других сводится к оценке сосудистого импеданса артерий, расположенных вблизи эндометриоидных очагов. Согласно доступным источникам, индекс резистентности в маточных артериях при аденомиозе варьирует в пределах 0,68–0,87, а в артериолах, проходящих вблизи очага поражения — от 0,64 до 0,77, при этом систоло-диастолическое (С/Д) отношение имеет диапазон от 3,41 до 5,78 [68; 77; 168].

При сопоставлении индексов кровотока в маточных артериях пациенток с внутренним эндометриозом и женщин без заболевания статистически значимая разница обнаруживается только при диффузном аденомиозе 2–3-й степени и при узловой форме. Наличие патологии характеризуется увеличением ИР и уменьшением систолическо-диастолической скорости [12; 78].

Отсутствие единого мнения и систематизации данных доплерометрии при аденомиозе, вероятнее всего, обусловлено вариабельностью степени распространенности аденомиоза, обследованием пациенток в разные фазы менструального цикла.

Учитывая демографический кризис в развитых странах, высокую частоту ассоциации аденомиоза с первичным и вторичным бесплодием, а также с привычным невынашиванием беременности, ранняя диагностика заболевания

играет социально-значимую роль. Ведущие специалисты все чаще обращают внимание на перспективные высокотехнологичные методы диагностики, которые способны помочь в выявлении начальных форм внутреннего эндометриоза. Одним из таких методов является трехмерное ультразвуковое исследование. По сравнению со стандартной методикой в 2D-режиме, 3D-визуализация обладает рядом преимуществ, в частности обеспечивает визуализацию коронарного сечения и возможность независимой оценки, гарантирует точность измерения [104].

Нечеткость соединительной зоны может быть интерпретирована как патогномоничный эхо-признак аденомиоза, имеющий высокую специфичность [160]. Придерживаясь данной концепции, группа индийских ученых провела цикл исследований с использованием трехмерной визуализации. Анализ изображений, полученных путем реконструкции коронарного сечения матки в 3D-режиме, позволил сделать вывод о высокой диагностической точности гипоехогенного ободка (halo). A.I. Ahmed с соавт. (2007) описывает его как мутное или нечетко очерченное и неправильной формы соединение эндометрия с миометрием, которое можно использовать в качестве индикатора аденомиоза [96]. Оценка срезов матки в пространственной ориентации дает возможность изучать соединительную зону дна матки, ее боковых стенок, тогда как при двухмерной эхографии эта опция малодоступна. Постобработка мультимедийных файлов посредством программного обеспечения позволяет получить многопараметрическую ультразвуковую картину и изображения с четкой, детализированной гипоехогенной структурой переходной зоны. Использование 3D УЗИ позволяет значительно расширить диагностический потенциал эхографии в выявлении начальной стадии пенетрации мышечной стенки эндометриоидными гетеротопиями, что делает этот метод перспективным в выявлении аденомиоза.

Подводя промежуточный итог, можно отметить, что несмотря на успешное применение ультразвукографии в диагностике аденомиоза, некоторые задачи остаются нерешенными, в частности раннее выявление аденомиоза и

достижение высокоспецифичности исследования. Возможно, улучшить ситуацию способны новые методики применения ультразвука, одной из которых является СЭГ.

1.3.2. Значимость соноэластографии в диагностике аденомиоза

Во второй половине XVII века, задолго до использования в медицине ультразвуковых волн, в работах Роберта Гука был сформирован фундаментальный закон упругости, на котором зиждется УЗИ с применением эластографии. В соответствии с этим законом, тела имеют свойства деформироваться под действием нагрузки и восстанавливать первоначальную форму и размеры после ее снятия [201; 225].

Патофизиологические процессы, происходящие в пораженных тканях, приводят к изменению их механических характеристик, влияя, в том числе, и на упругость. Локальное увеличение жесткости мягких тканей снижает их способность к деформации под внешним воздействием, роль которого играет ультразвуковая волна, и наоборот, снижение жесткости исследуемой ткани характеризуется повышенной способностью к деформации. Так, известно, что жесткость фиброаденомы, по сравнению с интактной тканью молочной железы, выше в 4 раза, а раковой опухоли — в 7 раз [188; 201].

Метод эластографии основан на регистрации интенсивности поглощения сдвиговых волн внутри тканей, возникающих в результате ультразвукового импульса. Технически не все ультразвуковые датчики способны улавливать амплитуду сдвиговых волн, что диктует необходимость использования источников дополнительной компрессии, которые могут генерировать вибрацию механически или акустически [8; 206].

В настоящее время широкое распространение получает эластография с акустическим источником компрессии, который обладает неоспоримым преимуществом перед механическим, поскольку дает возможность получать информацию о глубоко расположенных органах в режиме реального времени и

оценивать не только качественные, но и количественные характеристики упругости исследуемой области [8].

Учитывая сравнительно недавнее внедрение СЭГ в медицину, производители высокотехнологичных ультразвуковых аппаратов не пришли к единой классификации эластографических изображений. Следствием этого является кодировка идентичной плотности различными цветами. Отсутствие единого консенсуса в аппаратной интерпретации результатов исследований затрудняет не только их стандартизацию, но и анализ уже опубликованных работ.

Еще в 2006 г. группа японских исследователей предложила систематизировать качественную характеристику эластограмм по семи типам, которые основывались на специфическом паттерне, характеризующимся комбинацией различных цветов с преобладанием определенного из них. Индикация наиболее жестких тканей имела синий цвет и его градации. Эластичные структуры, способные к бóльшей деформации, окрашивались зеленым, красным и желтым цветами. Учитывая широкие пределы плотности тех или иных новообразований, первые три типа, а также шестой и седьмой условно относили к доброкачественным пролиферативным процессам, четвертый и пятый — к злокачественным [153]. Данная классификация получила широкое распространение в нашей стране [8].

Получаемое изображение при СЭГ оценивается на основании цветовой шкалы, что делает метод в бóльшей степени субъективным. Объективизировать результаты позволяет модуль упругости, т.е. способ математического представления степени деформации тел и веществ под действием компрессии. Наиболее часто при изучении упругости тканей используют модуль Юнга (E), который представляет собой коэффициент сопротивления тканей растяжению и/или сжатию при упругой деформации. В мировой литературе для ряда тканей достигнут общий консенсус в показателях коэффициента, которые получены экспериментальным путем *in vitro*. Так, для нормального миометрия значения модуля Юнга составляют 4,9–50,0 кПа, для лейомиомы — 18,6–60,0 кПа, для фибромы — 60,0–220,0 кПа [188; 201].

В гинекологической практике СЭГ впервые применили немецкие ученые, которые исследовали эластичность цервикального канала в норме и при злокачественном процессе [215]. Публикация, касающаяся исследования плотности доброкачественных образований тела матки, появилась в 2007 году [151]. Американские ученые предприняли попытку сравнить эластографические признаки лейомиом, аденомиоза и полипов эндометрия. Они заключили, что миоматозные узлы имеют сниженную эластичность, а полипы способны подвергаться повышенной деформации. Выводы исследователей позволили заключить, что метод может найти применение в дифференцировке полипов эндометрия и лейомиомы матки. В отношении диагностики аденомиоза СЭГ ценности не показал, так как анализу подверглось только одно наблюдение.

Первая работа, в которой изучались возможности эластографии в диагностике эндометриоза тела матки с последующей гистологической верификацией диагноза, опубликована М. Tessarolo с соавт. в 2011 г. [214]. Авторами обследовано 30 женщин с диффузной и узловой формами аденомиоза. Известно, что характерные изменения структуры миометрия включают рост очагов аденомиоза в межфасциальном отделе соединительной ткани и появление пучков гипертрофированных гладкомышечных клеток, которые характеризуются гиперемией миометрия, лимфостазом, отеком периваскулярной ткани мышечного слоя и перифокальной гиперплазией миометрия вокруг очагов аденомиоза. Эти изменения могут влиять на жесткость миометрия. В качестве ключевых признаков в дооперационной диагностике выделена склонность картирования центральной зоны аденомиоза характеризующейся большей деформацией, а значит меньшей жесткостью в красный и зеленый цвета, тогда как окружающие зону поражения ткани окрашивались в оттенки синего цвета (более плотные) [214].

В Российской Федерации первая работа по применению эластографии в диагностике диффузной и узловой патологии миометрия принадлежит С.А. Хуако [88]. Автор заключил, что аденомиоз приводит к повышенной жесткости тканей, в сравнении с нормальным миометрием, и рекомендовал использовать

методику в клинической практике для диагностики заболевания. Тогда как в работе B. Stoelinga с соавт. были получены данные о снижении жесткости миометрия при аденомиозе [210].

Резюмируя выводы исследователей, стоит отметить прежде всего противоречивость данных об изменении жесткости миометрия при эндометриозе: двухкратное снижение жесткости в одних работах [137; 210; 214] противоречит результатам других исследователей [91; 174; 228], которые демонстрируют увеличение жесткости тканей при аденомиозе. Причины этого противоречия остаются малоизученными, что подчеркивается в обзорной статье, опубликованной С. Chapron с соавт. [117]. Автор не исключает, что для разных вариантов аденомиоза и, возможно, для разных стадий заболевания могут быть характерны разнонаправленные изменения жесткости [117].

Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что публикации по освещаемой тематике, несмотря на внедрение в практическое здравоохранение ультразвуковых аппаратов с модулем эластографии, практически отсутствуют. Работы, посвященные изучению диффузной формы аденомиоза, сопровождаются противоречивыми и разрозненными выводами, оставляя нерешенных много вопросов. Исследования узловой формы аденомиоза в доступной литературе не представлены. С учетом диагностического потенциала данного метода весьма интересно и целесообразно, как с научной, так и практической точек зрения, проведение исследований для определения роли ультразвуковой СЭГ в комплексной диагностике аденомиоза. Это послужило основанием для выполнения одной из задач представленной работы.

1.3.3. Значимость МРТ в диагностике аденомиоза

Инновационные технологические решения в области визуализации органов и тканей, пришедшие в клиническую практику в XX веке, позволили осуществлять прижизненную детекцию патологии в онлайн режиме. Обладая

высокой разрешающей способностью, контрастностью и возможностью пространственного построения взаимного расположения органов и тканей, МРТ остается в авангарде современных визуальных методов диагностики, будучи неинвазивным методом с отсутствием ионизирующего излучения. Через 10 лет после открытия МРТ, в 1983 году Н. Нricak с соавт. [152] представили зональную анатомию матки и описали субваскулярный слой миометрия (соединительную зону). На T2-взвешенных изображениях архиметра имеет четко дифференцируемый низкий сигнал, который служит демаркационной линией, отделяющей эндометрий с высокоинтенсивным сигналом от миометрия, имеющего промежуточный сигнал.

Изучение МРТ картины матки показало, что переходная зона (ПЗ), в большей степени соответствует внутреннему слою миометрия, нежели базальному слою слизистой оболочки матки [142; 228]. Зарубежные ученые предположили, что ПЗ служит основным источником развития аденомиоза, а ее утолщение может быть ранним индикатором формирования эндометриоза матки [172].

По мнению некоторых авторов [150], толщина ПЗ может колебаться в зависимости от фазы менструального цикла и достигать своего пика на 8-16-й день овуляторного цикла. Е. Nauth с соавт. придерживаются противоположной позиции и утверждают, что на протяжении всего менструального цикла толщина соединительной зоны остается статичной и зависит в большей степени от возраста женщины, достигая максимума к 40-50 годам [146].

Нормативные значения толщины субваскулярного слоя миометрия в репродуктивном возрасте варьируют в широких пределах — от 2 до 8 мм [157; 184]. Индикатором аденомиоза, по мнению некоторых авторов, является толщина ПЗ более 9-12 мм [169]. Прогностическая ценность этого показателя увеличивается, если идентифицированы другие ассоциированные с аденомиозом МР-признаки: увеличение размеров матки с диффузными изменениями миометрия, локальное или диффузное изменение интенсивности сигнала, гипоинтенсивные включения [54; 58; 116; 172; 205].

Заслуживают внимания сообщения, где указывается, что у пациенток с аденомиозом толщина ПЗ, как правило, составляет не менее 40% от толщины миометрия [54]. По мнению М. Bazot с соавт., данный признак является высокоспецифичным (92,5%) и чувствительным (77,5%) [102]. Имеются единичные работы, утверждающие, что разница между максимальной и минимальной толщиной ПЗ 5–7 мм в пределах одного исследования также относится к МР-маркерам аденомиоза [128].

Иных взглядов придерживается Y. Kishi с соавт., которые, опираясь на этиопатофизиологию аденомиоза, классифицировали степень распространенности заболевания на четыре подтипа, исходя из картины МРТ: I тип (внутренний) — поражение внутренней трети мышечного слоя, связанного с пенетрацией и утолщением ПЗ; II тип (внешний) — изолированное поражение наружного слоя; III тип (интрамуральный) — альтерация миометрия без явной связи с ПЗ и серозной оболочкой; IV тип — любые другие варианты, которые нельзя соотнести с описанными выше типами [161].

Не менее интересна работа Т. Falcone с соавт., где представлен ретроспективный анализ диагностической ценности МРТ визуализации матки у пациенток с аденомиозом, перенесших затем гистерэктомию. Авторы сопоставили диагноз, предполагаемый по МРТ, с гистологическим. Чувствительность метода при очаговой форме аденомиоза составила 33,7%, в то время как при диффузной — 66,7% [132].

Большинство исследований посвящено диффузной форме аденомиоза. Единичные сообщения указывают, что к характерным признакам узловой формы можно отнести овалообразные и/или округлые образования с низкоинтенсивным сигналом и нечеткой границей, выявляемые при контрастировании. Подобная картина также дифференцирует очаговый аденомиоз от интрамуральных миоматозных узлов [167; 226].

Анализ доступной литературы, касающейся использования МРТ в диагностике диффузной и узловой форм аденомиоза, приводит к выводу о перспективности внедрения данного метода в клиническую практику с учетом

его высокой информативности. Тем не менее, он не сможет применяться в рутинных ситуациях из-за его значительной стоимости и малодоступности. Напротив, в клинически сложных наблюдениях, требующих дополнительных, уточняющих методов визуализации, показания к МРТ вполне оправданы.

В последние годы в рамках международных профессиональных конференций появляются многочисленные сообщения о том, что наличие генитального эндометриоза нередко связано эндометриальной дисфункцией, которая, в свою очередь, приводит к дефектам имплантации, репродуктивным потерям и развитию инфертильности.

1.4. Современные методы оценки морфофункциональной состоятельности эндометрия при аденомиозе

В современной гинекологии и репродуктологии морфофункциональная состоятельность слизистой оболочки матки является синонимом понятия «рецептивность эндометрия» [63; 71; 72; 73, 123]. Данный термин подразумевает сложный процесс, который обеспечивает возможность прикрепления бластоцисты к поверхности эндометрия с последующей возможностью инвазии в строму. Приобретение функциональным слоем матки рецептивных свойств происходит в ограниченный период времени в рамках так называемого «окна имплантации», которое открывается после овуляции — на 6-10-й день естественного менструального цикла и остается открытым около 48 часов. Сложный регулируемый и до конца неизученный феномен играет решающую роль в вероятности наступления и сохранения беременности в рамках как естественных, так и стимулированных циклов [72; 73; 171]. В настоящее время для обозначения состоятельности эндометрия используются и другие термины, в частности селективность эндометрия, которая характеризует его способность отвергать эмбрионы с низким потенциалом развития. В норме крайне важен баланс между рецептивностью и селективностью, который позволяет обеспечивать благоприятные репродуктивные исходы [123].

Важным является выделение индикаторов рецептивности эндометрия — инструментальных или лабораторных показателей, анализ которых позволяет прогнозировать нидационный потенциал слизистой оболочки матки [43; 123]. В настоящее время фокус внимания сконцентрирован на ультразвуковых, патоморфологических и ИГХ маркерах рецептивности. Традиционным и широкодоступным неинвазивным методом диагностики состояния функционального слоя матки остается ультрасонография.

1.4.1. Значимость 2D/3D УЗИ с ЦДК в диагностике морфофункционального состояния эндометрия при аденомиозе

На современном этапе трансвагинальная эхография является приоритетным методом в диагностике состояния слизистой оболочки матки, обеспечивающим высокую и детальную визуализацию ткани [24; 72; 73].

Традиционно основным показателем соответствия эндометрия дню менструального цикла является его характерная эхоструктура, или узор [12; 60]. Наибольший интерес в выполняемой работе представляет период максимальной рецептивности эндометрия, т.е. промежуток предполагаемого «окна имплантации», который приходится на среднюю лютеиновую фазу. В рамках данного временного отрезка эндометрий имеет повышенную эхогенность и достигает максимальной толщины (10–14 мм), при этом гиперэхогенная линия в центре М-эхо лоцируется прерывисто. Пятислойный вид слизистой оболочки, характерный для фазы поздней пролиферации, теряет свои очертания, что, по наблюдениям S.L. Chen с соавт. [121], ассоциируется с высоким нидационным потенциалом. Несоответствие ультразвукового паттерна слизистой оболочки матки дню менструального цикла является одним из основных индикаторов снижения имплантационной способности эндометрия. Данные выводы находят подтверждение в работах российских исследователей [61; 72; 73].

Ультрасонографический анализ фенотипических характеристик эндометрия может не только выявить асинхронность фаз менструального цикла,

но и идентифицировать морфоэхографические признаки перенесенного или существующего воспалительного процесса, который, по мнению большинства исследователей, приводит к трудностям зачатия и ранним репродуктивным потерям. Нарушение архитектоники железистого слоя матки наиболее часто объясняют локальными склеротическими изменениями в базальном слое, альтерацией рецепторного аппарата и гемодинамическими нарушениями в бассейне мелких ветвей сосудистого дерева [133]. Характерными ультразвуковыми признаками воспалительных изменений, по мнению исследователей, являются зазубренный контур эндометрия и неровность линии смыкания его переднего и заднего листков. Нередко лоцируются структуры повышенной и пониженной эхогенности, а также гиперэхогенные включения в проекции базального слоя [72; 73; 134].

Помимо инфекционных агентов, приводящих к альтерации функционального слоя матки, важное значение имеют доброкачественные гиперпластические процессы, которые нередко являются причиной субфертильности [41]. Анализ доступной литературы позволил выделить ряд исследований, подчеркивающих высокую информативность УЗИ в идентификации патологических состояний слизистой оболочки матки [38; 43; 139].

Изучение структуры, или узора, эндометрия при УЗИ позволяет делать выводы о нидационном потенциале, тем не менее, подобная оценка обладает большой долей субъективизма. Более точным маркером может быть толщина эндометрия. Согласно анализу современной литературы, его значения в пределах 8–12 мм в период «окна имплантации» могут быть предиктором успешной нидации [12; 41; 177].

Истончение слизистой оболочки матки может быть обусловлено различными причинами, среди которых выделяют несколько основных этиологических факторов: рецидивирующая патология эндометрия, аденомиоз, прием гормональных, противоопухолевых, или цитостатических препаратов [35; 207].

Под тонким слоем эндометрия подразумевают его поперечное сечение менее 8 мм к моменту завершения естественной, искусственной или имитируемой фолликулярной фазы [43]. В ряде работ установлены и другие значения, определяющие это состояние — менее 7, 6, 5 мм [158; 228; 177]. Тем не менее, описаны наблюдения наступления беременности и при более низкой толщине эндометрия (4 мм) [215]. По данным метаанализа 11 исследований с суммарным включением 39 тысяч пациенток толщина слоя более 7 мм может использоваться как маркер рецептивности эндометрия с высокой чувствительностью (99%), но крайне низкой специфичностью (3%) [123].

Большой интерес представляет работа А.А. Соломатиной с соавт. [72], в которой авторы предприняли попытку провести параллель морфофункциональной несостоятельности слизистой оболочки матки со степенью ее истончения по М-эхо картине, что делает предложенную систематизацию удобной для восприятия. Градация значений включает диапазон от 3,0 до 9,0 мм. При этом толщина 3,0–5,9 мм соответствует экстремально тонкому эндометрию, который ассоциируется с выраженной гипоплазией, интервал 6,0–8,0 мм соответствует критерию умеренно тонкого эндометрия, при значениях более 8,1 мм толщина эндометрия расценивается как нормальная. О связи нарушения имплантации с толщиной эндометрия по данным 3D УЗИ свидетельствуют данные китайских исследователей [181].

Данные современных исследований не подвергают сомнению высокую диагностическую ценность анализа паттерна и толщины слизистой оболочки матки не только в диагностике его рецептивности, но и в выявлении органической патологии. Исходя из данных современной литературы следует, что изолированная оценка толщины и узора эндометрия обладают высокой прогностической ценностью в отношении имплантации [41; 43].

Расширить возможности серошкальной визуализации и повысить точность в определении нидационного потенциала позволяет высокочувствительное энергетическое доплеровское картирование со спектральным анализом [12; 72; 73; 90].

Сосудистая сеть эндометрия подвергается значительным изменениям на протяжении менструального цикла, что проявляется в первую фазу цикла интенсивным ростом сосудов, и во вторую — регрессом и десквамацией железистого слоя при отсутствии имплантации. С учетом такой трансформации следует признать весьма убедительной гипотезу о том, что интраорганный перфузия играет важную роль в рецептивности эндометрия [13; 15]. Несмотря на это в доступной литературе недостаточно исследований, в которых рассматривается внутриматочная гемодинамика и ее роль в рецептивности эндометрия, а выводы авторов работ неоднозначны и носят противоречивый характер. По мнению большинства из них, наиболее информативна идентификация и анализ кровотока в дистальных ветвях маточных артерий, так как именно эндометриальный и субэндометриальный кровоток обеспечивает трофику слизистой оболочки матки. Адекватное кровоснабжение в перимплантационном эндометрии считается основным требованием для нормальной имплантации.

Появление в арсенале исследователей 3D УЗИ позволило подойти к изучению эндометрия с иных позиций — оценить структуру и толщину слизистой оболочки, ее объем. Исследование дает возможность в трехмерной реконструкции селективно идентифицировать эндометриальный и субэндометриальный кровоток, провести количественную и качественную оценку гемодинамики. Отдельного внимания заслуживает программное обеспечение обработки полученных пространственных изображений, которое позволяет расширить возможности 3D УЗИ.

Анализ гистограмм 3D-энергетического доплера в приложении VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis) с применением функции «shell» позволяет получить количественные значения васкуляризации, которые являются показателями объемного кровотока. В их число входят индекс васкуляризации (VI), свидетельствующий о «насыщенности» исследуемой зоны сосудами; индекс потока (FI), отражающий интенсивность кровотока в эндометриальной и субэндометриальной зонах; индекс перфузии (VFI),

оценивающий соотношение средневзвешенного числа цветных вокселей к общему числу вокселей эхограммы [11; 73; 199].

Цикл работ, проведенный командой ученых во главе J. Ni с соавт. [181], позволяет сделать вывод о том, что 3D УЗИ с идентификацией кровотока является дополнительным информативным методом оценки морфофункционального состояния эндометрия ввиду бóльшей его объективности, так как вся область интереса в пространственной ориентации может быть подвергнута анализу. Выводы китайских исследователей согласуются с данными, полученными А.А. Соломатиной с соавт. [71], в соответствии с которыми «использование ультразвукового исследования в режиме 3D с функцией энергетической доплерографии при бесплодии является дополнительным, гораздо более объективным методом оценки эндометрия и эндометриального кровотока на уровне базальных и парабазальных артерий». В целом, 3D УЗИ — это новый метод, который требует дальнейших исследований, направленных на поиск, систематизацию и стандартизацию предикторов морфофункционального состояния эндометрия.

1.4.2. Значимость патоморфологической диагностики морфофункционального состояния эндометрия при аденомиозе

В середине прошлого века G.E. Jones [154] опубликовала работу, где доказала связь инфертильности с морфологическими нарушениями эндометрия, выявленными в гистологических срезах. Это заключение на долгие годы дало право считать микроскопическое изучение биоптатов слизистой оболочки матки золотым стандартом обследования пациенток с бесплодием. Десинхронизация трансформации эндометрия, выявленная оптической микроскопией тканей, послужила основанием для введения термина «недостаточность лютеиновой фазы» (НЛФ). Активное изучение подобных изменений в железистой ткани матки в последующем привело к выводам о том, что несоответствие гистологической картины дню менструального цикла варьирует в широких

диапазонах и у здоровых женщин. Налицо также значительная вариация в заключениях различных специалистов экспертного класса при изучении одного и того же образца тканей. Сегодня Американское общество репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine — ASRM) не рекомендует опираться на НЛФ как на единственное патологическое звено и предлагает считать данное состояние одним из симптомов гипопрогестеронемии [154; 136; 192].

При использовании световой микроскопии не было возможности в полной мере оценить патоморфологические процессы, влияющие на нидационный потенциал эндометрия. Растровый, или сканирующий электронный микроскоп в гораздо большей степени обладает такими возможностями, превосходя предел увеличения лучших оптических микроскопов в 500 раз. Его использование при изучении архитектоники клеток эндометрия в различные фазы менструального цикла позволило зафиксировать развитие пиноподий — куполо- или грибовидных выпячиваний апикальной части цитоплазматической мембраны железистых клеток поверхностного эпителия, размер которых не превышает 0,0006 мм в диаметре [92; 182; 195; 196].

Динамика формирования пиноподий зависит от периода лютеиновой фазы и может быть условно разделена на три стадиями. Первая — развитие пиноподий — соответствует открытию «окна имплантации» и характеризуется появлением протрузий, или выпячиваний, на эпителиальных клетках и снижением концентрации микроворсинок. Вторая стадия — развитая (длится не более 48 часов) — сопровождается максимально выраженным выпячиванием структур и единичными микроворсинками. Стадия регресса — это уменьшение объема пиноподий и появление деструктивных изменений в виде сморщивания клеток. Помимо стадий развития, оценивают также количество пиноподий. При нулевой степени пиноподии отсутствуют; при первой — они занимают менее 25% площади поверхности; при второй — наблюдается умеренное их количество, так что они занимают 25–50% площади поверхности; третья степень

характеризуется покрытием пиноподий более 50% площади образца [49; 50; 120].

Роль описанных структур остается предметом многочисленных дискуссий. Предполагается, что пиноподии увеличивают площадь взаимодействия бластоцисты с эндометрием и, тем самым, повышают возможность интеграции последней. Успешность nidации имеет прямую корреляционную связь со степенью зрелости и количеством выпячиваний [49; 50; 120]. Ряд исследователей показали, что пиноподии формируются в середине секреторной фазы и существуют не более двух суток в период «окна имплантации», что может быть одним из предикторов рецептивности эндометрия [94; 182]. Однако есть и противоположные мнения, указывающие на возможность имплантации к участкам эндометрия без куполообразных выпячиваний [36, 189]. В исследованиях М. Creus с соавт. анализировалось количество пиноподий в образцах эндометрия, полученных на 7-8-м и 11-12-м днях после овуляции. Более чем в половине наблюдений пиноподии существовали не менее четырех суток [124]. Подобные наблюдения опубликованы ранее А.А. Acosta с соавт. [92]. Количество и морфология пиноподий зависит от локации забора образца ткани и часто определяется квалификацией специалиста.

Физиологическое значение данных клеточных структур, как было сказано ранее, до конца не изучено, однако большинство исследователей не подвергают сомнению тот факт, что пиноподии играют значимую роль в адгезионной восприимчивости бластоцисты эндометрием, а значит, являются предиктором имплантационного потенциала слизистой оболочки матки.

Известно, что морфофункциональная состоятельность эндометрия определяется чувствительностью ткани к половым стероидным гормонам. По мнению авторов ряда работ, фазовая трансформация слизистой оболочки матки влияет на изменения в прогестероновых (PR) и эстрогеновых (ER) рецепторах, а значит, искомые могут служить индикаторами рецептивности. Считается, что экспрессия факторов сосудистого роста, степень комплементарности ER и PR

рецепторов к стероидным гормонам определяют активность пролиферации клеток железистого слоя матки, а также интенсивность перфузии, зависящую от неоваскулогенеза [66; 83; 84; 105; 208].

ER и PR идентифицированы как в эпителиальных, так и в стромальных клетках эндометрия, при этом чувствительность рецепторов к стероидным гормонам зависит от фазы менструального цикла. Экспрессия ER увеличивается на пике фолликулярной фазы и резко идет на спад в фазу секреции. Чувствительность PR имеет противоположный вектор, что характеризуется увеличением экспрессии в период пролиферации и фазу ранней секреции и снижением к стадии поздней секреции [7; 34; 111].

В настоящее время выделяют два типа эстрогеновых рецепторов: α - (ER α), отвечающие за инициацию пролиферативной активности эндометрия, и β - (ER β), играющие роль ингибиторов пролиферации. Прогестероновые рецепторы ответственны за финальную стадию подготовки эндометрия к имплантации плодного яйца, что выражается в инициации процессов трансформации стромальных клеток в децидуальные. Также выделяют плазмемно-мембранные рецепторы эстрадиола (mER), благодаря которым стероидные гормоны индуцируют клеточный ответ [66; 70; 175].

Количественный и качественный дисбаланс, а также недостаточность экспрессии ER- β и PR лежат в основе неполноценности лютеиновой фазы и могут приводить к развитию инфертильности. В ряде работ получены достоверные данные о количественном снижении стромальных клеток с рецепторами к прогестерону и повышенной экспрессии ER- α в железистых клетках у пациенток с первичным и вторичным бесплодием [122; 142]. Авторы заключают, что ИГХ исследование данных рецепторов позволяет оценить потенциальную способность эндометрия к интеграции плодного яйца.

Гемосидерин, образующийся в эндометриоидных гетеротопиях, содержит высокую концентрацию активных форм кислорода, которые обеспечивают процессы перекисного окисления железа. Оксидативный стресс способствует

развитию вялотекущего асептического воспалительного процесса, который, в свою очередь, может быть причиной патологической рецептивности эндометрия. Постоянные перистальтические движения субваскулярного слоя миометрия провоцируют повреждение ПЗ, что служит еще одним механизмом развития воспаления и способствует локальному выбросу эстрогенов. Все это приводит к формированию порочного круга. Согласно данным доступной литературы, усиление экспрессии ER и PR ассоциировано с асинхронизацией и недостаточной секреторной трансформацией функционального слоя матки [23; 34; 44; 130].

В проспективном исследовании Петрова Ю.А. [57] было показано, что в гипопластическом эндометрии преобладает популяция ER в железах, при этом в стромальном компоненте их активность снижена, а экспрессия PR не выходит за рамки нормы. Гиперпластический макротип эндометрия характеризуется сниженной экспрессией ER в железах в сочетании с низким уровнем рецепторов к PR. Оценка экспрессии ER и PR в течение менструального цикла дает возможность разработать алгоритм диагностики эндометриальной дисфункции у пациенток с бесплодием, ассоциированным с различными формами аденомиоза.

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. Возможно, патология соединительной зоны как самостоятельной структурной единицы лежит в основе развития аденомиоза, оказывая негативное влияние на реализацию репродуктивной функции. Неинвазивная диагностика ранних стадий аденомиоза остается крайне актуальной и до сих пор нерешенной задачей. Проведенный анализ литературных источников свидетельствует о необходимости пересмотра критериев оценки состоятельности эндометрия при аденомиозе с учетом возможностей современных методов исследования, внедренных в клиническую практику. Они включают УЗ-сканирование в режимах 2D/3D, МРТ, СЭГ. Кроме того, необходимо принимать во внимание

перспективность использования современных биологических индикаторов патоморфологической оценки рецептивности эндометрия.

Данные суждения послужили основанием для представленного исследования.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика наблюдений

Настоящая диссертационная работа выполнена в период с 2021 по 2024 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии им. акад. 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 гинекологическом и патологоанатомическом отделениях ГБУЗ ГKB №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗ г. Москвы (главный врач — к.м.н. Ефремова Н.М.). Исследованы нидационный потенциал у пациенток с различными формами аденомиоза в репродуктивном возрасте. Научная работа одобрена локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Пациентки письменно и устно в доступной форме информированы о целях и методах предлагаемого исследования, все дали согласие на участие.

Согласно детерминированным цели и задачам, нами изучены интеграционная состоятельность железистого слоя матки у 104 наблюдаемых с диффузной и узловой формами аденомиоза. Для сравнительного анализа пациентки ранжированы на две группы, где первую группу составили 58 исследуемых с диффузной формой аденомиоза (ДФА), а вторую — 46 пациенток с узловой формой (УФА). Все пациентки проходили обследование в связи с нарушением менструального цикла (аномальные маточные кровотечения, дисменорея), бесплодием.

Дизайн работы соответствовал проспективному когортному исследованию. Помимо традиционного изучения анамнеза больных, включающего оценку менструальной и репродуктивной функций, рутинных клинических обследований, проводилось УЗИ органов малого таза с двух- и

трехмерной визуализацией с применением режима энергетического доплера. Кроме того, использовалась СЭГ в полном объеме функций.

Патоморфологическая часть работы включала изучение гистологических препаратов с применением оптической световой микроскопии и ИГХ оценкой экспрессии стероидных рецепторов.

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

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

Возраст исследуемых находился в пределах 19–42 лет, составляя в среднем $31,8 \pm 4,93$ лет. Распределение наблюдаемых пациенток по возрасту с учетом формы аденомиоза представлено в Таблице 1.

Таблица 1 — Возрастная характеристика и распределение пациенток по группам в зависимости от диффузной или узловой формы аденомиоза

Возраст, лет	Число (n) и доля (%) пациенток					
	с диффузной формой (n = 58)		с узловой формой (n = 46)		общее число (n = 104)	
	n	%	n	%	n	%
19–24	3	5,2	4	8,7	7	6,7
25–30	8	13,8	26	56,5	34	32,7
31–36	30	51,9	9	19,6	39	37,5
37–42	17	29,1	7	15,2	24	23,1

В соответствии с данными Таблицы 1, 41 пациентка (39,4%) находилась в раннем репродуктивном возрасте, 39 (37,5%) — в период расцвета репродуктивной функции и 24 (23,1%) — в позднем репродуктивном периоде, согласно консенсусу этапов репродуктивного старения STRAW+10 [145].

Межгрупповой анализ возраста пациенток выявил, что при диффузной форме аденомиоза большинство пациенток — 47 (81,0%) — находились в позднем репродуктивном возрасте, в то время как при узловой форме возраст более половины обследуемых — 26 (56,5%) — не превышал 30 лет. Статистический анализ свидетельствовал о достоверных различиях в средневозрастных значениях: средний возраст пациенток с диффузным аденомиозом составил $36,9 \pm 0,7$ лет и в 1,5 раза превышал тот же показатель у женщин с узловым аденомиозом — $24,6 \pm 0,9$ лет ($p < 0,05$).

При оценке антропометрических показателей произведен анализ ИМТ. Учитывая критерии включения в исследование, у всех наблюдаемых ИМТ соответствовал общепопуляционным значениям. Межгрупповой анализ выявил тенденцию к увеличению массы тела у пациенток с диффузной формой аденомиоза, однако различия не обладали достаточной статистической силой. Изучаемый показатель в первой группе ($27,2 \pm 1,8$ кг/м²) был в 1,3 раза больше, чем во второй ($21,7 \pm 1,4$ кг/м²).

Все пациентки предъявляли различные жалобы, которые учитывались при анализе клинико-anamnestических характеристик (Таблица 2).

Таблица 2 — Жалобы пациенток в зависимости от диффузной или узловой форм аденомиоза

Жалобы	Число (n) и доля (%) пациенток					
	с диффузной формой (n = 58)		узловой формой (n = 46)		общее число (n = 104)	
	n	%	n	%	n	%
Характеристика менструальной функции						
Альгодисменорея	26	25,9	19	41,3	34	32,7
Кровяные выделения до менструации	10	17,2	3	6,5	13	12,5
Кровяные выделения после менструации	24	41,4	6	13,0	30	28,8
Гиперполименорея	11	18,0	7	15,2	18	17,3
Ациклические кровяные выделения	2	3,4	1	2,2	3	2,9
Хроническая тазовая боль						
Хроническая тазовая боль	11	18,0	21	45,6	61	58,6
Диспареуния						
Диспареуния	10	17,2	7	15,2	17	16,3
Бесплодие						
Первичное	6	10,3	13	28,3	19	18,2
Вторичное	9	15,5	9	19,6	18	17,3

Согласно анализу, наиболее часто регистрируемой жалобой у пациенток была хроническая тазовая боль, которая проявлялась с различной степенью интенсивности в течение всего менструального цикла. Как видно из Таблицы 2, в группе с диффузным аденомиозом тазовые боли встречались в 2,5 раз реже, чем в группе с узловым аденомиозом, составляя 11 (18,0%) и 21 (45,6%) соответственно.

Следующими по частоте жалобами были различные нарушения менструального цикла. Имея общепопуляционные значения продолжительности цикла от 25 до 37 дней ($31,2 \pm 2,8$ дней) и длительности менструации 5-8 дней ($6,5 \pm 1,4$ дней), каждая третья наблюдаемая в когорте исследуемых 34 (32,7%) отмечала болезненные менструации, половина пациенток с подобными жалобами прибегала к приему нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома. Альгодисменорея в группе с узловой формой аденомиоза наблюдалась в 1,6 раза чаще, чем у исследуемых с диффузной формой. Обращало на себя внимание, что все обследуемые (34 пациентки, 32,7%) находились в возрасте, соответствующем раннему репродуктивному периоду и периоду расцвета репродуктивной функции (Таблица 2). Важно сказать, что период от момента появления первых жалоб до установления диагноза составил в среднем $3,9 \pm 2,1$ лет в первой группе и $2,5 \pm 1,9$ лет во второй группе ($p > 0,05$).

Стоит отметить, что существенная доля обследуемых из группы с диффузным аденомиозом (24 пациентки, 41,4%) жаловалась на скудный характер кровяных выделений из половых путей в течение 2-4 дней после менструации, частота встречаемости описанного нарушения во второй группе была в 3,2 раза ниже и наблюдалась у 6 пациенток (13,0%). Остальные жалобы, касающиеся нарушений менструального цикла (кровяные выделения до менструации, обильные менструальные выделения, ациклические кровяные выделения из половых путей, а также боли, возникающие во время полового акта), встречались с одинаковой частотой в обеих группах и не имели высокого удельного веса (Таблица 2).

Дальнейший анамнестический анализ менструальной функции показал, что средний возраст наступления менархе соответствовал популяционному — $12,5 \pm 0,5$ года. У подавляющего большинства менархе наступила своевременно в период с 10 до 15 лет. Раннее наступление наблюдалось только у 3 (2,9%) пациенток; позднее — у 16 (15,4%).

Жалобы на отсутствие беременности в течение года и более при регулярной половой жизни без предохранения предъявляли пациентки обеих групп. С достоверной значимостью доля обследуемых с узловой формой аденомиоза с первичным и вторичным бесплодием превышала долю обследуемых с диффузной формой аденомиоза — 13 пациенток (28,3%) и 9 пациенток (19,6%), в сравнении с 6 пациентками (10,3%) и 9 пациентками (15,5%) соответственно (Таблица 2).

При анализе репродуктивной функции у обследуемых зафиксирован ряд изменений в зависимости от диагностированной формы аденомиоза (Таблица 3).

Таблица 3 — Характеристика репродуктивной функции у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Репродуктивная функция	Число (n) и доля (%) пациенток					
	с диффузной формой (n = 58)		с узловой формой (n = 46)		общее число (n = 104)	
	n	%	n	%	n	%
Беременность	38	65,6	21	45,6	59	56,7
Роды	17	29,3	9	19,6	26	25,0
Кесарево сечение	6	10,3	3	6,5	9	8,6
Артифициальный аборт	9	15,5	1	2,1	10	9,6
Самопроизвольный аборт	5	8,6	6	13,0	11	10,6
Внематочная беременность	7	12,1	5	10,9	12	11,5
Предохраняются от беременности*	5	8,6	3	6,5	8	7,6

Примечание: *комбинированные оральные контрацептивы, барьерные методы контрацепции (презервативы)

Как следует из Таблицы 3, у пациенток с диффузной формой аденомиоза количество беременностей превышало этот показатель при узловой форме в 1,4 раза — 38 (65,6%) в сравнении с 21 (45,6%).

Анализ исходов беременностей выявил межгрупповые различия — количество своевременных естественных родов и родоразрешений путем операции кесарева сечения при диффузной форме в 1,5 раза превышало этот показатель при узловой форме. Репродуктивные потери, подразумевающие самопроизвольные выкидыши, встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Об искусственных абортах чаще сообщали пациентки позднего репродуктивного периода, их доля при диффузной форме была в 2 раза выше, чем при узловой (Таблица 3).

Каждая восьмая пациентка из общего количества обследуемых ($n = 104$) перенесла экстренную лапароскопию в связи с внематочной беременностью по типу трубного аборта. Три пациентки оперированы по поводу *graviditas extrauterina* дважды. Достоверного различия по частоте встречаемости обсуждаемой нозологии по группам не зафиксировано.

Доля исследуемых, предохраняющихся от нежелательной беременности теми или иными методами контрацепции (комбинированные оральные контрацептивы, барьерные методы) была незначительной и составляла — 5 (8,5%) при диффузной форме и 3 (6,5%) при узловой.

Анамнестический анализ показал, что большинство пациенток 91 (87,5%) имели различные перенесенные гинекологические заболевания (Таблица 4). Наиболее часто среди них встречались гиперпластические процессы железистого слоя матки 44 (42,3%). Всем наблюдаемым с диагностированной патологией эндометрия выполнено под контролем гистероскопии отдельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки. Гистологическая верификация выявила железистую гиперплазию, которая клинически сопровождалась аномальным маточным кровотечением — у 16 пациенток (15,4 %), железисто-кистозной гиперплазией — у 20 пациенток (19,2 %) и железисто-фиброзными полипами — у 8 пациенток (7,9 %), при этом достоверных различий в исследуемых группах не выявлено.

Таблица 4 — Перенесенные гинекологические заболевания у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Гинекологические заболевания	Число (n) и доля (%) пациенток					
	с диффузной формой (n = 58)		с узловой формой (n = 46)		всего (n = 104)	
	n	%	n	%	n	%
Воспалительные заболевания* матки и придатков	18	31,0	11	23,9	29	27,9
Заболевание шейки матки	14	24,1	10	21,7	24	25,0
Патология эндометрия***	26	44,8	18	39,1	44	42,3
Аномальное маточное кровотечение	11	17,0	5	10,9	16	15,4
Апоплексия яичников	12	20,7	8	17,4	20	19,2
Отсутствие заболеваний	8	13,8	5	10,9	13	12,5

Примечание: *вульвовагинит, цервицит, эндометрит, сальпингоофорит; **эктопия шейки матки, лейкоплакия, дисплазия шейки матки слабой степени (L-sil), полип шейки матки; ***гиперплазия и полипы эндометрия.

Фоновые заболевания шейки матки, подтвержденные кольпоскопическим, цитологическим и патоморфологическим исследованиями, выявлены у каждой четвертой пациентки — 24 (Таблица 4). У 9 из 24 диагностирована эктопия шейки матки, у 5 — лейкоплакия, у 5 — эктропион, у 4 — обнаружены гипертрофия и деформация шейки матки. Хирургическое лечение шейки матки произведено у 16 из 24 пациенток: у 11 — диатермокоагуляция, у 5 — криодеструкция.

Наряду с заболеваниями шейки матки в анамнезе отмечены воспалительные заболевания матки и ее придатков — 29 (27,9%). Все больные, согласно истории болезни, своевременно с положительным эффектом прошли комбинированный курс антибактериальной и иммуностимулирующей терапии, длительность которого варьировала от двух недель до трех месяцев. Каждая вторая помимо медикаментозного лечения получила курс физиотерапии в

амбулаторных условиях. Инфекционный индекс не имел корреляционной зависимости от морфологической формы аденомиоза.

У каждой пятой пациентки в анамнезе имелись данные об апоплексии яичника. Все проходили консервативное лечение в стационаре. Межгрупповых различий, согласно статистическому анализу, не выявлено (Таблица 4).

Со сводными данными анализа экстрагенитальной патологии у обследуемых можно ознакомиться в Таблице 5.

Таблица 5 — Экстрагенитальные заболевания у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Сопутствующая патология	Число (n) и доля (%) пациенток					
	с диффузной формой (n = 58)		с узловой формой (n = 46)		общее число (n = 104)	
	n	%	n	%	n	%
Заболевания дыхательной системы*	6	10,3	5	10,9	11	10,6
Заболевания желудочно-кишечного тракта***	28	48,3	22	47,9	50	48,1
Заболевания гепатобилиарной системы****	15	25,9	13	28,2	28	26,9
Фиброзно-кистозная мастопатия	8	13,8	3	6,5	11	10,6
Остеохондроз	2	3,4	-	-	2	1,9
Сотрясение головного мозга	-	-	1	2,1	1	0,96
Заболевания мочевыделительной системы*****	5	8,6	4	8,7	9	8,6
Заболевания сердечно-сосудистой системы*****	14	24,1	11	23,9	25	24,0

Примечание: *хронический бронхит; **гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет II типа, диффузный узловой зоб; ***хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический дуоденит, дуоденогастральный рефлюкс, рефлюкс-эзофагит, геморрой, дивертикулёз толстого кишечника, хронический панкреатит; ****хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей; *****хронический цистит, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь; *****варикозное расширение вен нижних конечностей, вегетососудистая дистония, гипертоническая болезнь

Данные Таблицы 5 свидетельствуют, что у большинства обследуемых (78 пациенток, 75,0 %), независимо от морфологического типа аденомиоза, среди экстрагенитальных заболеваний преобладали патологии желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы — хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический дуоденит, дуоденогастральный рефлюкс, рефлюкс-эзофагит, геморрой, дивертикулез толстого кишечника, хронический панкреатит, холецистит, дискинезия желчевыводящих путей.

Лидирующие позиции сердечно-сосудистых заболеваний в структуре заболеваемости населения были подтверждены и в нашем исследовании — сосудистые патологии занимали второе место и диагностировались у каждой четвертой пациентки с диффузной и узловой формами аденомиоза (24,1% и 23,9% соответственно). Чаще всего отмечались варикозное расширение вен нижних конечностей, синдром вегетативной дисфункции и гипертоническая болезнь.

В целом, клинико-anamnestическая систематизация сопутствующих экстрагенитальных видов патологии свидетельствовала об отсутствии выраженных нарушений работы жизненно-важных систем организма, требующих постоянной медикаментозной терапии.

Сбор анамнеза перенесенных оперативных вмешательств показал, что каждая вторая пациентка 54 (51,9%), участвующая в исследовании, перенесла то или иное оперативное вмешательство (Таблица 6). Чаще всего — в четверти случаев — отмечалось удаление воспаленного червеобразного отростка. При совокупном анализе статистически значимой закономерности перенесенных оперативных вмешательств, выполненных как на органах брюшной полости, так и на органах малого таза, не выявлено.

Таблица 6 — Перенесенные оперативные вмешательства в анамнезе у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Оперативное вмешательство	Число (n) и доля (%) пациенток					
	с диффузной формой (n = 58)		с узловой формой (n = 46)		общее число (n = 104)	
	n	%	n	%	n	%
Аппендэктомия	13	22,4	12	26,1	25	24,0
Холецистэктомия	-	-	1	2,1	1	0,96
Грыжесечение	-	-	2	4,3	2	1,9
Тубэктомия	7	12,1	5	10,9	12	11,5
Хромосальпингоскопия	2	3,4	-	-	2	1,9
Кесарево сечение	6	10,3	3	6,5	9	8,6
Резекция молочной железы	2	3,4	1	2,1	3	2,9

Систематизация и анализ данных анамнеза пациенток выявил выраженные нарушения менструальной и репродуктивной функций у пациенток второй группы (узловая форма аденомиоза).

2.2. Методы исследования

В нашем исследовании, помимо изучения анамнеза больных, результатов общеклинического и гинекологического методов обследования, были использованы высокотехнологичные инструментальные и лабораторные методы исследования.

Следуя дизайну, работа состояла из четырех этапов.

1. Неинвазивный мониторинговый скрининг морфофункционального состояния эндометрия, который осуществлялся с использованием трансвагинального УЗИ в двух- и трехмерных режимах с качественным и

количественным изучением пространственной гемодинамики и применением спектральной энергетической доплерометрии. Аппаратное обеспечение нашей клиники позволило задействовать передовые разработки в области ультразвуковой диагностики и оценить плотность тканей эндометрио-миометральной зоны с использованием СЭГ.

2. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с морфобиометрией матки и оценкой изменения структуры миометрия.

3. Иммуногистохимические (ИГХ) и морфометрические методы исследования биоптатов эндометрия с целью определения уровня экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в железах и строме, изучения рельефа железистого эпителия с количественной и качественной оценкой пиноподий и маркеров иммунокомпетентных клеток.

Ультрасонографические исследования проводились на аппаратах экспертного класса Voluson S10 (GE Medical Systems, США) и Voluson 730 Expert (GE Kretz, Zipf, Австрия) по стандартной методике с трансвагинальным датчиком (3,3–10,0 МГц).

В двухмерной пространственной ориентации в серошкальном режиме оценивалась степень альтерации эндометриально-миометральной зоны согласно консенсусу Морфологической Сонографической Оценке Матки (Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA)) при аденомиозе. Мы придерживались стандартизированной терминологии MUSA для описания эхограмм интактного и патологического мышечного слоя матки по ультразвуковой диагностике аденомиоза [219]. При этом определялось наличие:

1) кист в толще миометрия — очагов округлой формы низкой или смешанной эхогенности внутрикистозного содержимого, либо анэхогенные;

2) гиперэхогенных островков — гиперэхогенных областей с нечеткой структурой и границей;

3) веерообразных теней — чередующихся гипо- и гиперэхогенных линий, проходящих через стенку матки;

- 4) эхогенных субэндометриальных линий/зачатков — структур, располагающихся перпендикулярно по отношению к эндометрию (сохраняющих с ним связь) и полости матки;
- 5) асимметричного утолщения стенок матки;
- 6) неравномерной или прерывистой зоны эндометриально-миометральной соединения;
- 7) сквозной васкуляризации при доплерометрии.

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 эластограмму.

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

Сономорфологический анализ эндометрия выполнялся в первую фазу менструального цикла (5–7-й день), а также в период «окна имплантации» (18–21-й дни). В нашей работе эндометриальный интерфейс отражали толщина железистого слоя матки, наличие или отсутствие неровности смыкания передней и задней стенок тела матки, гипер- или гипоехогенные включения в проекции базального слоя, диффузно-очаговые изменения в субэндометриальной зоне. Эндометрий имел потенциал к нидации при толщине более 7 мм и наличии тройной линии в день овуляции. Оценивалась хронографическая синхронность изменений паттерна эндометрия при сопоставлении с днем менструального

цикла. При цветовом и энергетическом доплеровском картировании изучалась интенсивность внутриматочной перфузии, характер распределения цветовых локусов в радиальных артериях. При этом особенный интерес вызывала гемодинамика в эндометриальной и субэндометриальной зонах — проекции спиральных и базальных артерий. Осуществлялась также оценка численных показателей перфузии: индекса резистентности (ИР) и С/Д отношения.

После оценки интеграционной способности эндометрия при помощи 2D-УЗИ осуществлялось трехмерное сканирование матки в режиме энергетического доплеровского картирования с постобработкой полученных изображений в прикладной программе VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided Analysis). Анализировались объем эндометрия и индексы трехмерной пространственной гемодинамики.

В ручном режиме обводились границы эндометрия через сагиттальный срез с шагом ротации 9 градусов. Субэндометриальная зона идентифицировалась при помощи программы SHELL, которая позволяла селективно произвести расчет, как ее объема, так и параметров кровотока (программа автоматически очерчивала контур толщиной 5 мм от наружной границы мануально реконструированного эндометрия). Проводилась калькуляция и анализ индексов кровотока, в том числе индекса васкуляризации (VI), выраженного в процентах — количества цветных вокселей в исследуемом объеме; индекса потока (FI) — среднего значения цвета всех цветных вокселей; индекса сосудистого потока (VFI) — среднего значения цвета всех серо-цветных вокселей.

МРТ производилась в период «окна имплантации». В соответствии со стандартами сканирование выполнялось по «осям» тела матки для оценки формы и структуры органа. На томограммах достигалось сохранение зональности матки на всем протяжении. Измерения осуществлялись на изображениях в сагиттальной плоскости. Оценка субваскулярной зоны производилась на взвешенных изображениях — T1 и T2 с липидодавлением последовательностями на аппарате Siemens Avanto.

На полученных томограммах оценивалась толщина передней и задней стенок матки; симметричными их считали при толщине относительно друг друга от 0,9 до 1,1. Проводилось измерение переходной зоны миометрия, также анализировалась минимальная, максимальная и средняя толщина архиметры (переходной зоны). Помимо этого, рассчитывался коэффициент симметрии — разница между максимальной и минимальной толщиной субваскулярного слоя, а также коэффициент распределения максимальной толщины соединительной зоны — отношение между максимальной толщиной переходной зоны и толщиной всего миометрия.

На томограммах диффузная форма аденомиоза характеризовалась включениями неоднородного МР-сигнала диаметром до 5 мм без четких контуров. Узловая форма идентифицировалась очаговой альтерацией миометрия в виде неоднородного МР-сигнала диаметром от 5 мм.

В нашем исследовании с целью определения нарушений рецептивности и нидационной состоятельности эндометрия у больных с диффузной и узловой формой аденомиоза на 7–10-й и 18–22-й дни менструального цикла производили Пайпель-биопсию функционального слоя матки с применением зондов «Юнона: Classic» («Симург», Беларусь). Полученный аспират подвергали патоморфометрическому и ИГХ-исследованиям.

Для изучения образцов тканей при световой микроскопии препараты заготавливали путем заливки парафина на станции Leica EG 1150 (Германия). Последующую гистологическую проводку срезов с шагом в 4 мкм проводили на автоматическом гистопротессоре Leica ASP 30 (Германия). Окрашивание проводили по стандартной методике традиционными гематоксилином и эозином в автоматической станции Leica ST 5010. Для микроскопии использовали микроскоп Leica DMLB (Германия) (окуляры с увеличением 400х) с функцией записи на цифровую камеру Leica DFC 420 (Германия).

Микроскопически в функциональном слое матки проводилась оценка соответствия трансформации желез фазе менструального цикла. Фиксировались выявленные в процессе исследования фоновые заболевания эндометрия. Важное

значение придавали рельефу поверхностного слоя эпителия: при использовании морфометрических методов последовательно изучались 10 полей зрения, в каждом из которых определялась доля клеток, содержащих на своей апикальной поверхности пиноподии.

Как было сказано ранее, в рамках исследования дополнительно проведены ИГХ-исследования. В биоптатах исследовался уровень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам (эстрогену и прогестерону) в железах и строме эндометрия. Иммуногистохимическое окрашивание производилось в иммуностейнере Ventana BenchMark ULTRA IHC/ISH (Ventana Medical Systems, США) с использованием антител: Ventana CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR)- (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), связывающихся с PR-A и PR-B, и Ventana CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), связывающихся с ER1.

Оценку ИГХ-реакции производили с использованием метода гистологического подсчета HS (Histochemical Score) путем определения числа клеток в 10 полях зрения при увеличении 400х по формуле: $HSCORE = \sum P(i) \cdot i$, где i — интенсивность окрашивания со значением 0, 1, 2 или 3; P_i — процент окрашенных эпителиальных клеток для каждой интенсивности (негативная, слабая, умеренная, сильная). Степень выраженности ядерной экспрессии ER и PR в эпителии желез и строме оценивали в баллах: 0–10 — отсутствие экспрессии, 11–100 — слабая экспрессия, 101–200 — умеренная, 201–300 — выраженная.

ИГХ-исследование в среднюю фазу пролиферации и секреции включало оценку провоспалительных маркеров CD4+, CD8+, CD20+, CD56+, CD138+. С целью изучения местного иммунитета использовали антитела к CD4 (Т-лимфоциты — хелперы) Ventana CONFIRM anti-CD4 (SP57) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), CD8 (Т-лимфоциты - супрессоры) Ventana CONFIRM anti-CD8 (SP35) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), CD20 (зрелые В-лимфоциты) Ventana CONFIRM anti-CD20 (L26) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), CD56 (NK клетки) CELL MARQUE Mouse Monoclonal Antibody

CD56 (MRQ-42) (Франция), CD138 (плазмоциты) CELL MARQUE Mouse Monoclonal Antibody CD138/syndecan-1 (B-A38) (Франция).

Степень выраженности хронического эндометрита по маркерам иммунокомпетентных клеток оценивали по количеству позитивных клеток в поле зрения при увеличении 400х. В нашем исследовании производили оценку экспрессии антител к CD138+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+ в строме эндометрия (Толибова Г.Х., 2022).

Критериями оценки являлись:

- для CD138+: 0 клеток — норма, 1 — слабо выраженный, 2–3 — умеренно выраженный, более 5 — выраженный;

- для CD56+: до 10 клеток — норма, повышены в два раза — слабо выраженный, повышены в три раза — умеренно выраженный, повышены более чем в 4–5 раз — выраженный;

- для CD20+: до 3 клеток — норма, повышены в два раза — слабо выраженный, повышены в три раза — умеренно выраженный, повышены более чем в 4–5 раз — выраженный;

- для CD4+ и CD8+: до 10 клеток — норма, повышены в 2 раза — слабо выраженный, повышены в 3 раза — умеренно выраженный, повышены более чем в 4–5 раз — выраженный; при хроническом эндометрите CD8+ преобладает над CD4+.

Сводная информация о проведенных исследованиях приведена в Таблице 7.

Таблица 7 — Объем и характер лечебно-диагностических мероприятий у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Объем оперативного вмешательства	Число (n) и доля (%) пациенток					
	с диффузной формой (n = 58)		с узловой формой (n = 46)		общее число (n = 104)	
	n	%	n	%	n	%
Комплексное УЗИ органов малого таза						
2D-УЗИ с ЦДК ИР, С/Д	58	100	46	100	104	100
3D УЗИ с ЦДК VI, FI, VFI	58	100	46	100	104	100
СЭГ	58	100	46	100	104	100
Магнитно-резонансная томография						
МРТ	49	84,5	38	82,6	87	83,6
Биопсия эндометрия Pipelle catheter						
I фаза (7–10-й день МЦ)	49	84,5	38	82,6	87	83,6
II фаза (18–22-й день МЦ)	49	84,5	38	82,6	87	83,6
Комплекс морфологических исследований						
Патоморфологическое исследование эндометрия	49	84,5	38	82,6	87	83,6
Иммуногистохимическое исследование ER и PR в эндометрии	49	84,5	38	82,6	87	83,6
Морфометрическое исследование пиноподий в эндометрии	49	84,5	38	82,6	87	83,6
Оценка провоспалительных маркеров	49	84,5	38	82,6	87	83,6

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% и 75% перцентили) в тех случаях, когда было выявлено достоверное отличие распределения изучаемой переменной от нормального значения.

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 $\leq 0,05$.

Глава 3. ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ДИФфуЗНОЙ И УЗЛОВОЙ ФОРМАМИ АДЕНОМИОЗА В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

3.1. Клиническая характеристика пациенток

Подробная характеристика наблюдений была представлена ранее в Главе 2. Для удобства восприятия работы, нами принято решение повторно остановиться на основных клинико-анамнестических особенностях обследуемых больных. Как было сказано ранее, при анализе репродуктивного периода, возраст большинства наблюдаемых с узловой формой аденомиоза — 26 (56,5%) — не превышал 30 лет, в то время как преобладающее большинство пациенток с диффузной формой находились в возрастной категории от 31 до 36 лет (51,9%), (Таблица 1).

Болевой синдром, выражающийся в синдроме хронических тазовых болей, болезненных менструациях, наблюдался, в среднем, в 2 раза чаще у исследуемых с узловой формой аденомиоза (Таблица 2). Вне зависимости от групповой принадлежности наиболее часто боли локализовались в лумбальной области и над лоном. Чаще всего наблюдаемые связывали появление болей с наступлением менструации, половой жизнью, наличием психоэмоционального перенапряжения. Каждая вторая пациентка из всей когорты обследуемых с эффектом принимала нестероидные противовоспалительные препараты. Нет сомнений в том, что перманентный характер болевого синдрома существенно влиял на качество жизни наблюдаемых, приводил к социальной дезадаптации.

При анализе индекса массы тела достоверных различий у пациенток в двух группах не выявлено — в первой группе он составлял $27,2 \pm 1,8$ кг/м², во второй — $21,7 \pm 1,4$ кг/м², соответственно.

Эндометриоз, в целом, и аденомиоз, в частности, ассоциирован с неполноценностью менструальной функции, что подтверждено нашими наблюдениями. В группе диффузной формы аденомиоза 24 (41,4%) наблюдаемых отмечали скудную менструацию, длящуюся не более четырех

дней, тогда как у пациенток с узловой формой данная жалоба встречалась только у 6 (13,0%). Беспокойства обследуемых, проявляющиеся в виде предменструальных кровяных выделений, обильных менструаций, ациклических кровяных выделения из половых путей, диспареунии, не имели достоверных статистических различий и встречались с одинаковой частотой в обеих группах.

Как первичное, так и вторичное бесплодие у пациенток с узловой формой превышала их частоту у наблюдаемых с диффузной формой в 2,7 и в 1,3 раза соответственно (Таблица 2). Количественный анализ гестаций также выявил, что число беременностей в группе с диффузной формой было в 1,4 раза выше, чем в группе с узловой формой (Таблица 2).

При диффузной форме число своевременных естественных родов и родоразрешений путем операции кесарева сечения было в 1,5 раза больше, чем при узловой форме. При этом репродуктивные потери, обусловленные самопроизвольными выкидышами, встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Кроме того, пациентки позднего репродуктивного периода чаще сообщали об искусственном прерывании беременности. Доля таких наблюдений при диффузной форме была в два раза выше, чем при узловой.

В гинекологическом анамнезе наиболее часто встречалась, без достоверного различия между группами, патология эндометрия, клинически выражающаяся аномальным маточным кровотечением. Из обследуемых когорты 44 (42,3%) перенести гистероскопию, отдельное диагностическое выскабливание. Согласно патоморфологической верификации соскобов у всех выявлены доброкачественные гиперпластические процессы слизистой оболочки матки. Подробная характеристика встречающейся гинекологической патологии представлена в Главе 2.

В целом, анализ клинических данных и историй болезни показал, что у пациенток не было серьезных проблем со здоровьем, которые требовали бы постоянного приема лекарств. Сопутствующие заболевания и операции на

органах брюшной полости не вызвали значительных нарушений в работе важных систем организма.

3.2. Результаты клинических исследований

В настоящее время аденомиоз трактуется как особая форма эндометриоза, которая встречается не только в старшей возрастной группой, но и у молодых женщин, не имеющих отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза [54; 162; 167]. Согласно данным последних лет, распространенность аденомиоза у пациенток моложе 40 лет составляет около 23,5%, у наблюдаемых старше 40 лет — 25,9% [193].

Единственным точным методом диагностики аденомиоза, позволяющим определить стадию распространения при диффузной форме, локализацию и размеры гетеротопий при очаговом и узловом вариантах является гистологическое исследование удаленной матки [129; 131]. Нет сомнений в том, что подобная постановка диагноза неприемлема для женщин репродуктивного возраста, особенно планирующих реализацию детородной функции. Не теряющая своей актуальности традиционная диагностика, основанная на данных анамнеза, жалобах, клинической картине и физикальном осмотре, а также описание методов обследования подробно представлены во Главе 2. Современные диагностические возможности диктуют необходимость использования неинвазивных высокотехнологичных инструментальных методов исследования, которые позволяют выявить заболевание на ранних стадиях и оценить степень поражения органа [115].

3.3. Эхографическая оценка морфофункционального состояния эндометрия у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Нарушения ангиогенеза в эндометрии, которые зачастую являются причиной морфофункциональных нарушений, может быть значимым звеном в патогенезе развития бесплодия. Ультрасонографическое исследование с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и спектральной доплерометрией позволяют оценить гемодинамику в дистальных ветвях бассейна маточных артерий на эндометриальном и субэндометриальном уровнях.

Согласно поставленным задачам, были изучены интеграционная состоятельность слизистой оболочки матки у 104 наблюдаемых с диффузной и узловой формами аденомиоза. Для сравнительного анализа пациентки ранжированы на две группы, где первую группу составили 58 исследуемых с диффузной формой аденомиоза (ДФА), вторую — 46 с узловой формой аденомиоза (УФА).

Тридцать соматически здоровых женщин репродуктивного возраста с неизменным менструальным циклом, составили группу сравнения. Данные пациентки не принимали эстроген-гестагенные препараты в течение двух лет и обратились в клинику для подбора контрацепции.

Сономорфологический анализ эндометрия и внутриматочной гемодинамики выполнялся в первую фазу менструального цикла (5–7-й день), а также в период «окна имплантации» (18–21-й дни), что соответствует пику «расцвета» желтого тела и снижением сосудистого сопротивления. Ультразвуковой узор функционального слоя матки связан с железистой трансформацией, характеризующейся изменениями в дистальных ветвях сосудистого дерева матки [27]. В связи с этим особое внимание уделяли визуальной оценке базального и функционального слоев в перiovуляторный период менструального цикла. В нашей работе эндометриальный интерфейс отражали толщина внутреннего слоя матки, наличие или отсутствие неровности смыкания передней и задней стенок слизистой оболочки тела матки, гипер- или гипоехогенные включения в проекции базального слоя, диффузно-очаговые изменения в субэндометриальной зоне.

Вследствие циклических изменений гормонального гомеостаза в различные фазы естественного менструального цикла толщина эндометрия претерпевает значительную вариабельность [24; 25]. Клиницистами и учеными сформирован единый консенсус, позволяющий утверждать, что толщина М-эхо менее 7–8 мм при отсутствии узора, характерного для секреторной трансформации, должна быть расценена как недостаточная для имплантации бластоцисты [159]. Мы поддерживаем данную точку зрения, однако для углубленного понимания и определения степени морфофункциональной несостоятельности эндометрия предприняли попытку градации его толщины, при этом умеренно тонким считался эндометрий от 6,0 до 8,0 мм и экстремально-тонким — от 3,0 до 5,9 мм.

Нами оценивалась хронографическая синхронность изменений паттерна эндометрия при сопоставлении с днем менструального цикла. При цветовом и энергетическом доплеровском картировании изучали интенсивность внутриматочной перфузии, характер распределения цветовых локусов в маточных, аркуатных, радиальных артериях. Особый интерес вызывала гемодинамика в эндометриальной субэндометриальной зонах — проекции спиральных и базальных артерий. Осуществляли оценку численных показателей перфузии: индекса резистентности (ИР) и С/Д отношения.

После оценки интеграционной способности эндометрия при помощи 2D УЗИ проводилось трехмерное сканирование матки в режиме энергетического доплеровского картирования с обработкой полученных изображений в прикладной программе VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis). Анализировались объем эндометрия и индексы трехмерной пространственной гемодинамики.

Ультрасонографический мониторинг в период «окна имплантации» при диффузной форме аденомиоза позволил зафиксировать толщину М-эхо в преобладающем числе случаев (39 пациенток, 67,2%) в пределах 7,7–12,3 мм ($9,3 \pm 0,6$ мм), что соотносилось с показателями в популяции. Сономорфологическая картина соответствовала паттерну эндометрия здоровых

женщин — отмечалась повышенная эхогенность переднего и заднего листков, гиперэхогенная линия на границе соприкосновения теряла прямолинейность и становилась прерывистой и плохо идентифицируемой.

Каждая третья наблюдаемая (19 пациенток, 32,8 %) имела умеренно тонкий эндометрий, который не превышал 7,5 мм ($6,3 \pm 0,3$ мм). Отмечена асинхронность изменений в слизистой оболочке соответственно дню менструального цикла. У 10 из 19 наблюдаемых обращали на себя внимание неровность камбиального слоя слизистой оболочки матки, наличие гетероэхогенных структур и гиперэхогенных включений с акустическим эффектом, соответствующих, вероятнее всего, фиброзированным участкам. Персонализированный анализ выявил, что у 4 из 10 пациенток в истории болезни имелись указания на инструментальное удаление остатков плодного яйца. Гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием в связи с аномальным маточным кровотечением перенесли 6 из 10 пациенток, находящихся в позднем репродуктивном возрасте. Патоморфологическое исследование констатировало железисто-фиброзный полип эндометрия.

Считаем необходимым отметить, что в когорте наблюдаемых с диффузной формой аденомиоза не выявлено пациенток с экстремально тонким эндометрием. В то же время определена тенденция снижения толщины М-эхо у наблюдаемых старше 36 лет, что, вероятнее всего, может быть ассоциировано с дефицитом секреции эстрадиола.

Серошкальное двухмерное ультразвуковое исследование не теряет своей актуальности и остается высокоинформативным в оценке состоятельности эндометрия, однако имеет большую долю субъективизации. Пространственная реконструкция объема эндометрия в режиме трехмерной эхографии обладает высокой долей объективности ввиду большего количества измерений. Для удобства восприятия в сопоставлении информативности 2D и 3D УЗИ мы посчитали целесообразным представить данные объемных показателей эндометрия, основываясь на его толщине и структуре.

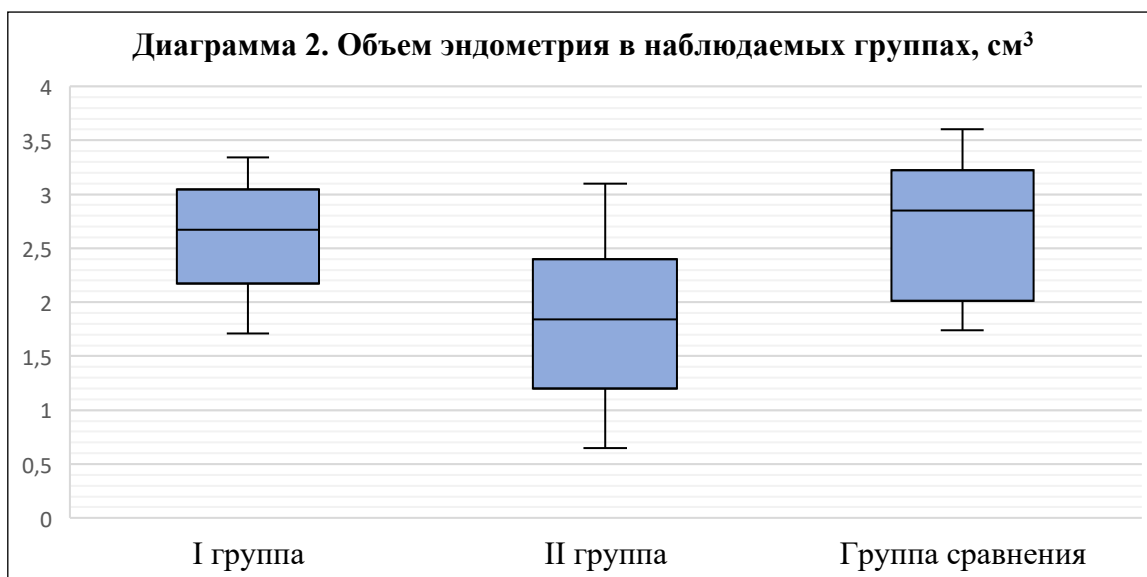
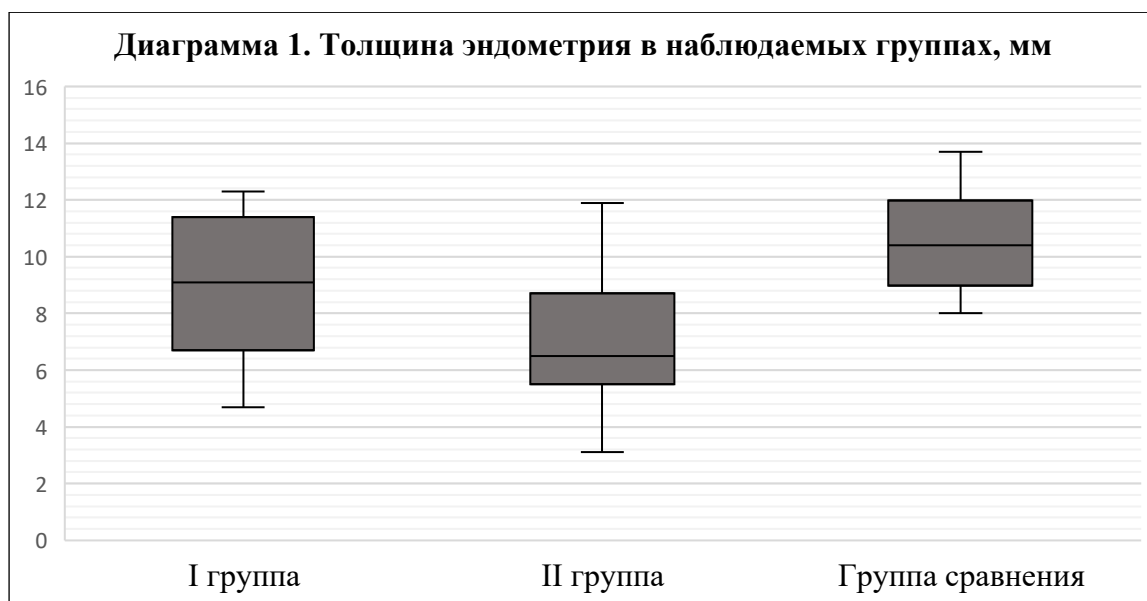
Объем ткани слизистой оболочки матки при диффузном аденомиозе с умеренно тонким эндометрием (19 пациенток, 32,8 %) был статистически значимо ниже при сопоставлении значений с популяционными показателями и находился в интервале от 1,71 до 2,71, в среднем $1,97 \pm 0,42 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$).

Оценка эндометрия в трехмерной системе координат у наблюдаемых с неизменным эндометрием (39 пациенток, 67,2%) ($V = 2,61 \pm 0,33 \text{ см}^3$; 2,41–3,34 см^3) не выявила достоверных отличий с аналогичными показателями группы сравнения (Рисунок 1).



Рисунок 1 — Трехмерное ультразвуковое исследование с определением объема эндометрия (см^3) у пациенток с диффузной формой аденомиоза

Нами идентифицирована положительная корреляционная связь между показателями двухмерной и трехмерной реконструкции слизистой оболочки матки. Сопоставление толщины и объема эндометрия у обследуемых пациенток представлено на диаграммах размаха 1, 2.



На современном этапе развития медицины комплексное суждение о функциональном состоянии слизистой оболочки матки основывается на цветовом доплеровском картировании с количественным спектральным анализом перфузии концевых сосудов бассейна маточной артерии, обеспечивающих трофику эндометриальной и субэндометриальной зон.

При изучении интраорганных кровоснабжения матки анализировались симметричность и интенсивность цветовых локусов сосудистого дерева матки. Мы сочли целесообразным анализ перфузии только в а. radialis, базальных и спиральных артериях, питающих субэндометриальную и эндометриальную

зоны. Гемодинамическая характеристика обозначенных сосудистых ветвей обладала наибольшей вариабельностью в изучаемых группах, а значит, и наибольшей смысловой значимостью. Частота идентификации терминальных ветвей маточных артерий у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза представлена в Таблице 8.

Таблица 8 — Частота визуализации терминальных ветвей маточных артерий у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Изучаемые артерии	Число (n) и доля (%) пациенток с аденомиозом			
	с диффузной формой (n = 58)		с узловой формой (n = 46)	
	n	%	n	%
Радиальные	58	100	46	100
Базальные	42	72,4*	20	43,5*
Спиральные	20	34,5*	11	23,9*

Примечание: * различия достоверны на уровне значимости $p < 0,05$

В режиме цветового доплеровского картирования радиальные артерии идентифицированы у всех пациенток в когорте наблюдения (n=104). Локусы кровотока в эндометриальной и субэндометриальной зонах у пациенток с диффузной формой имели достаточное распределение и регистрировались равномерно (Рисунок 2). Однако стоит отметить, что степень васкуляризации на эндометриальном уровне была в 2,1 раза снижена при сопоставлении с субэндометриальным кровотоком. Так, базальный кровоток регистрировался у 42 (72,4 %) пациенток, а парабазальный — у 20 (34,5%). Перфузия в дистальных ветвях маточных артерий отсутствовала у 16 (27,6%) пациенток в возрасте от 38 до 42 лет, имеющих в истории болезни внутриматочные вмешательства.

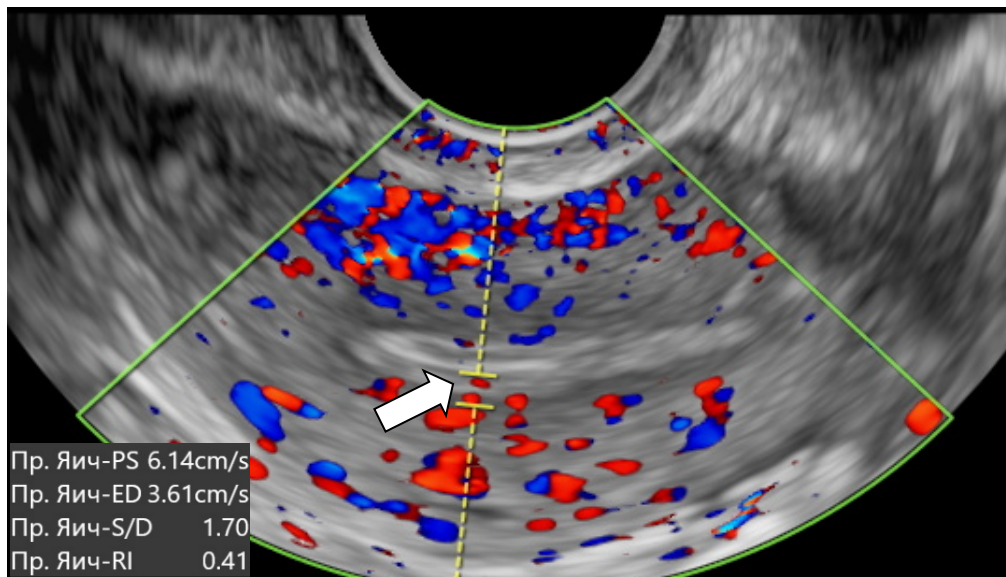


Рисунок 2 — Двухмерное ультразвуковое исследование с использованием цветовой доплерометрии. Расположение локусов кровотока в эндометрии и субэндометрии у пациенток с диффузной формой аденомиоза

При исследовании гемодинамических характеристик в сосудах большого диаметра, питающих матку, в частности радиальных артерий, мы не выявили статистически значимых изменений при сопоставлении с группой сравнения (Таблица 8).

Анализ количественных показателей уголнезависимых индексов кривых скоростей определил обеднение кровотока у 19 пациенток (32,8%), характеризующееся повышением С/Д 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 индекса 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) в период «окна имплантации» (Таблица 9). Считаем важным отметить выявленную ассоциацию нарушения перфузии с эндометриопатией, сопровождающейся умеренным истончением эндометрия. Одним из патогенетических аспектов, который приводит к снижению гемодинамики является, по-видимому, нарушение электронно-транспортного каскада как результат оксидативного стресса при эндометриозе. Развивается дисбаланс между антиоксидантной защитной системой и

образованием реактивных форм кислорода (РФК) с превалированием последних. Избыток РФК, в свою очередь, инициирует локальное воспаление, склероз и фиброз стенок сосудов и, как следствие, формирование гипоплазии слизистой оболочки матки [1; 164].

Таблица 9 — Динамика показателей спектральной доплерометрии терминальных ветвей маточных артерий в секреторную фазу менструального цикла у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Ультразвуковые показатели		Общее число (n) пациенток	
		с диффузной формой (n=58)	с узловой формой (n=46)
Радиальные артерии	ИР	0,61±0,25 0,40–0,88	0,75±0,3 0,53–0,72
	С/Д	1,58±0,6 1,34–2,34	1,65±0,48 1,43–1,95
Базальные артерии	ИР	0,49±0,2 0,42–0,61	0,61±0,3* 0,50–0,76
	С/Д	1,93±0,6 1,80–2,05	2,14±0,4* 1,89–2,30
Спиральные артерии	ИР	0,46±0,2 0,41–0,59	0,55±0,4 0,43–0,71
	С/Д	1,82±0,4 1,69–1,95	2,04±0,3* 1,81–2,19

Примечание: ПИ — пульсационный индекс; ИР — индекс резистентности; С/Д — систоло-диастолическое соотношение. *Различия достоверны на уровне значимости $p < 0,05$.

В среднюю лютеиновую фазу менструального цикла при узловой форме аденомиоза в большинстве случаев (27 пациенток, 58,7%) эндометрий имел среднюю эхогенность, что не совпадало с днем менструального цикла и было сопоставимо с поздней пролиферативной фазой. Плотнo прилегающие друг к другу однородной эхогенной структуры передний и задний листки слизистой

оболочки матки образовывали тонкую и хорошо визуализируемую гиперэхогенную полосу в центре М-эхо. Граница между эндометрием и миометрием была очерчена четким гиперэхогенным контуром. У каждой третьей пациентки (9 из 27) отмечалась неровность и зазубренность эндометриально-миометриальной границы. Лоцировались участки повышенной эхогенности, что может быть ассоциировано с перенесенным ранее воспалительным процессом и альтерацией базального слоя эндометрия, которые сопровождались изменениями по типу гипопластических эндометриопатий. Косвенные ультразвуковые признаки хронического эндометрита нашли подтверждение при изучении анамнеза: обследуемые (27 пациенток, 58,7%) находились в старшем репродуктивном возрасте и в качестве метода контрацепции ранее использовали внутриматочную инертную спираль. У них лоцировался умеренно тонкий эндометрий (Рисунок 3), среднее значение М-эхо составляло $7,3 \pm 0,7$ мм, варьируя в пределах 6,2-8,2 мм. Эти значения были статистически достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (Таблица 9).

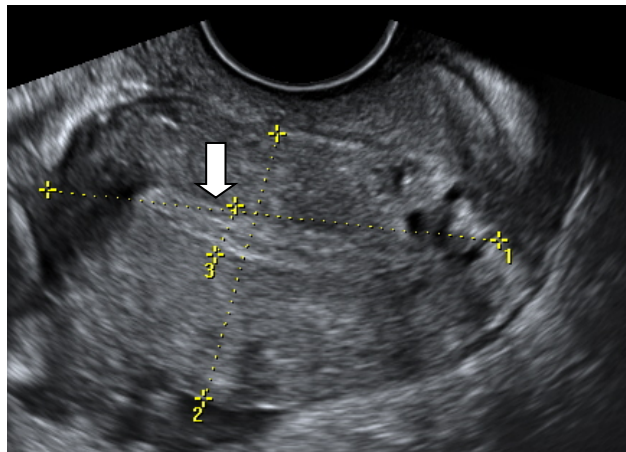


Рисунок 3 — Двухмерное ультразвуковое исследование. Умеренное истончение эндометрия (6,9 мм)

Экстремально тонкий эндометрий в пределах от 3,1 до 5,7 мм ($4,2 \pm 0,3$ мм) выявлялся у 11 (23,9%) пациенток. По мнению большинства авторов, такие значения представляют критический порог для успешной имплантации бластоцисты

[70]. Период «окна имплантации» характеризовался значительной асинхронной трансформацией эндометрия. Ультрасонографический фенотип функционального слоя матки соответствовал ранней и средней пролиферативным фазам (Рисунок 4). Эндометрий имел низкую эхогенность и однородную структуру, идентифицировалась тонкая гиперэхогенная линия смыкания переднего и заднего листков.

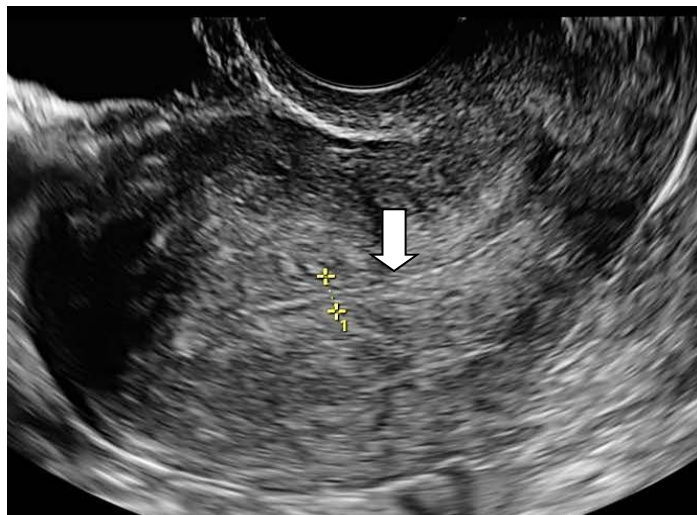


Рисунок 4 — Двухмерное ультразвуковое исследование. Экстремальное истончение эндометрия (4,7 мм)

У 6 из 11 пациенток зафиксирована асимметрия М-эхо в виде неравномерной толщины передней и задней стенок функционального слоя матки. В проекции базального эндометрия — границе между железистым и мышечным слоем — определялись гиперэхогенные включения с выраженной акустической тенью. Подобную сонографическую картину следует интерпретировать как локальные участки фиброза и кальциноза вследствие перенесенного эндомиометрита с поражением камбиального слоя матки, приведшему к прогрессирующему фиброзированию стромального компонента эндометриальной архитектоники (Рисунок 5). Данное предположение нашло подтверждение при анализе истории болезни этих пациенток, где имелись

указания об инструментальном удалении остатков плодного яйца по поводу неполного самопроизвольного аборта.

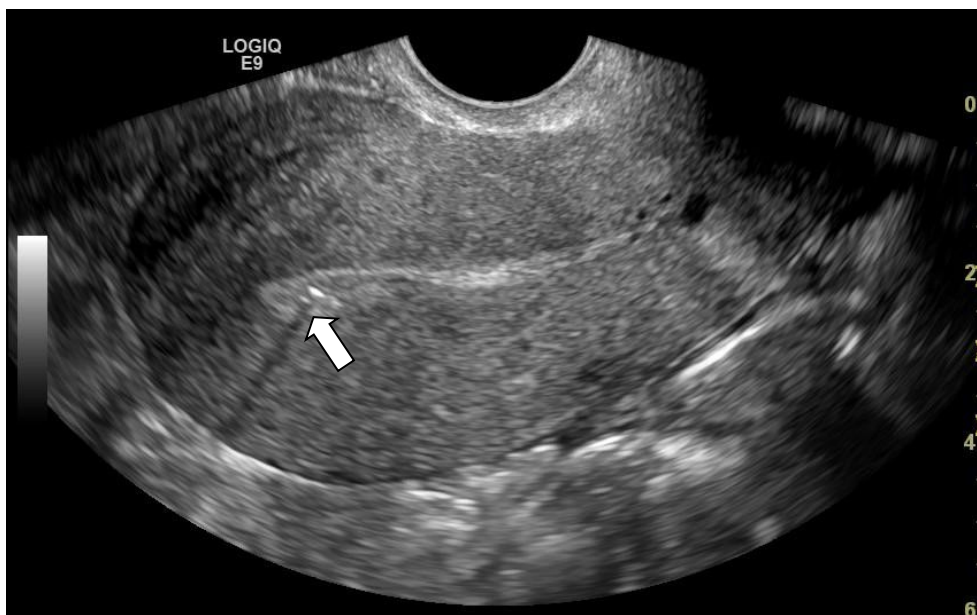


Рисунок 5 — Двухмерное ультразвуковое исследование. Фрагментарность утолщения границы соприкосновения передней и задней стенок эндометрия, единичные зоны повышенной эхогенности с акустическим эффектом (стрелка) у пациентки с узловой формой аденомиоза

Синхронность изменений в слизистой оболочке матки, соответствующая дню менструального цикла, зафиксирована только у 8 (17,4%) пациенток. На 19–23-й день цикла эхогенный интерфейс слизистой оболочки матки был сопоставим с картиной в периоды средней и поздней стадий фазы секреции. Высокая эхогенность эндометрия в сочетании с неоднородностью внутреннего паттерна сопровождалась наличием гипо- и анэхогенных включений, величина которых не превышала 2 мм. Это является характерным признаком секреторной активности желез. Отсутствовала отчетливая визуализация гиперэхогенной линии соприкосновения переднего и заднего листков. Эндометрий приобретал характерную каплеобразную или булавовидную форму с вектором сужения к внутреннему зеву. Толщина эндометрия приближалась к показателям, выявленным в группе сравнения, составляя $10,2 \pm 0,7$ мм (7,6–11,9 мм) (Таблица 9).

Ультразвуковая морфометрия показала, что у преобладающего большинства показатель М-эхо был достоверно ниже, чем в группе сравнения. У наблюдаемых с тонким эндометрием 27 (58,7%) разница составила в 1,5 раза, с экстремально тонким 11 (23,9%) — в 2,6 раза ($p < 0,05$).

Как было сказано ранее, определение М-эхо в режиме 2D нередко несет в себе субъективность. Реконструкция конфигурации слизистой оболочки матки в пространстве позволяет повысить точность получаемых данных ввиду большого количества измерений, проводимых путем аппаратной автоматизации.

Объем эндометрия у наблюдаемых с узловой формой (27 пациенток, 58,7%) с умеренно тонким функциональным слоем составил $1,81 \pm 0,3 \text{ см}^3$ (1,63–2,12 см^3). Эта величина была в 1,6 раза ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (диаграмма размаха 1,2).

Положительная корреляционная параллель толщины слизистой оболочки и ее объема выявлена также для экстремально тонкого эндометрия (11 пациенток, 23,9%). Исследуемый показатель варьировал в пределах от 0,65 до 1,78 см^3 , составляя в среднем $1,13 \pm 0,4 \text{ см}^3$, и был в 2,6 раза ниже популяционных значений ($p < 0,05$) (Рисунок 6).

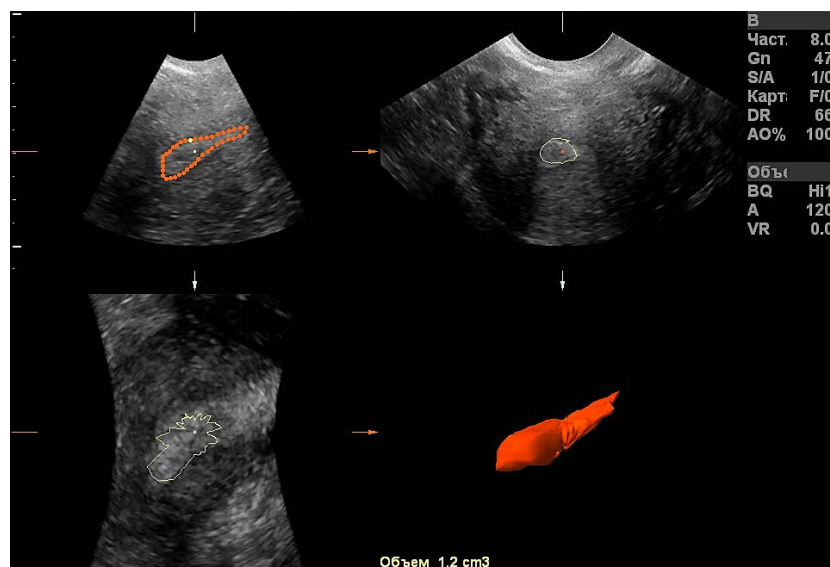


Рисунок 6 — Трехмерное ультразвуковое исследование. Реконструкция экстремально тонкого эндометрия

Только у каждой шестой обследуемой (8 пациенток, 17,4%) с узловой формой аденомиоза объем эндометрия статистически не разнился с этим показателем у фертильных женщин и равнялся $2,79 \pm 0,4 \text{ см}^3$ ($1,99\text{--}3,10 \text{ см}^3$).

Секреторный паттерн эндометрия, его удовлетворительные толщина и объем являются основой для успешной имплантации оплодотворенной яйцеклетки, тем не менее, ряд авторов находят данное утверждение ошибочным. Эти разногласия вызывают оживленные дискуссии относительно маркеров, наиболее точно определяющих нидационную состоятельность эндометрия.

В настоящее время в фокусе внимания авторов все чаще оказывается интраорганный гемодинамика. С наличием доплеровского блока высокого разрешения на аппаратах экспертного класса стало возможным осуществлять корректную идентификацию и анализ как качественных, так и количественных показателей концевых ветвей сосудистого бассейна а. uterina. Мы находим данный подход рациональным. Оценка эндометриального и субэндометриального кровотока наряду с определением толщины и объема эндометрия имеют высокое значение для прогноза успешного наступления беременности [200].

Как было сказано ранее, радиальные артерии сосудистого дерева матки визуализировались у всех исследуемых. Цветовое доплеровское картирование зарегистрировало локусы кровотока в проекции субэндометриальной зоны менее, чем у половины наблюдаемых с узловой формой аденомиоза (20 пациенток, 43,5%). Спиральные артерии идентифицировались в 1,8 раза реже и определены у 11 (23,9%) пациенток (Таблица 9). Помимо обеднения сосудистого паттерна, обращали на себя внимание неравномерность и асимметрия распределения цветовых локусов, что является отражением гипотрофии функционального слоя матки, которая может приводить к дефектам процессов нидации бластоцисты, осложняя не только наступление беременности, но и влияя на ее течение и исход. В последние годы в рамках обновленной концепции альтерации тканей вследствие эндометриоза стали рассматривать феномен ферроптоза — железоопосредованную гибель клеток, в которых

накапливаются продукты перекисного окисления липидов клеточных мембран. Вследствие химической реакции Фентона под влиянием хелатируемого железа происходит выработка гидроксильных и пероксильных свободных радикалов, воздействующих на фосфолипиды. Перегрузка железом, в свою очередь, вызывает железозависимое окислительное повреждение и воспаление, при этом развиваются дистрофические изменения в сосудах, питающих эндометрий, что усугубляет степень эндометриальной дисфункции [1, 164].

Количественная характеристика интраорганной гемодинамики позволяет объективно судить о морфофункциональном состоянии эндометрия, что повышает прогностическую ценность данного метода в определении инвазионной состоятельности слизистой оболочки матки.

Анализ данных, полученных в режиме спектральной доплерометрии в а. *radialis* у пациенток с узловой формой аденомиоза не выявил достоверных отличий при сопоставлении с аналогичными показателями у обследуемых с диффузной формой и находившихся в группе сравнения. Однако считаем важным отметить, что при этом отмечалась тенденция к увеличению ИР в радиальных артериях — при узловой форме он был в 1,2 раза выше, чем при диффузной форме (Таблица 9).

Ультразвуковой скрининг в режиме спектрального цветового доплеровского картирования гемодинамики в базальных и спиральных артериях в среднюю секреторную фазу у пациенток с узловой формой аденомиоза выявил высокие значения ИР и С/Д соотношения, в сравнении с этим же показателем в группе сравнения у обследуемых с умеренно тонким эндометрием (27 пациенток, 58,7%). Вариация значений ИР для базальных артерий составила 0,65–0,76, составляя в среднем $0,68 \pm 0,5$; С/Д имело интервал от 1,97 до 2,30 ($2,22 \pm 0,7$). Интервал числовых показателей ИР в спиральных артериях составил от 0,48 до 0,71 ($0,59 \pm 0,4$), С/Д — от 1,79–2,19 ($2,10 \pm 0,6$), $p < 0,05$ (Таблица 10).

Увеличение индексов кривых скоростей кровотока в эндометриально-миометриальных сосудах малого калибра и их монотонный характер в период средней фазы секреции следует ассоциировать с эндометриопатией.

Тонкий эндометрий, вероятнее всего, является следствием обедненной васкуляризации, приводящей, как было сказано ранее, к гипотрофии слизистой оболочки матки и фиброзированию сосудов капиллярного звена. Данное предположение находит свое подтверждение при анализе ультразвуковой картины обследуемых с экстремально тонким эндометрием (11 пациенток, 23,9%), у которых интраэндометриальный кровоток отсутствовал — доплерометрически эндометрий на сканограммах выглядел аваскулярным (Рисунок 7). Нарушение ангиогенеза в функциональном слое матки, вероятнее всего, ассоциировано с гипоэстрогенией, возникающей в периоды ранней, средней и поздней фаз пролиферации.

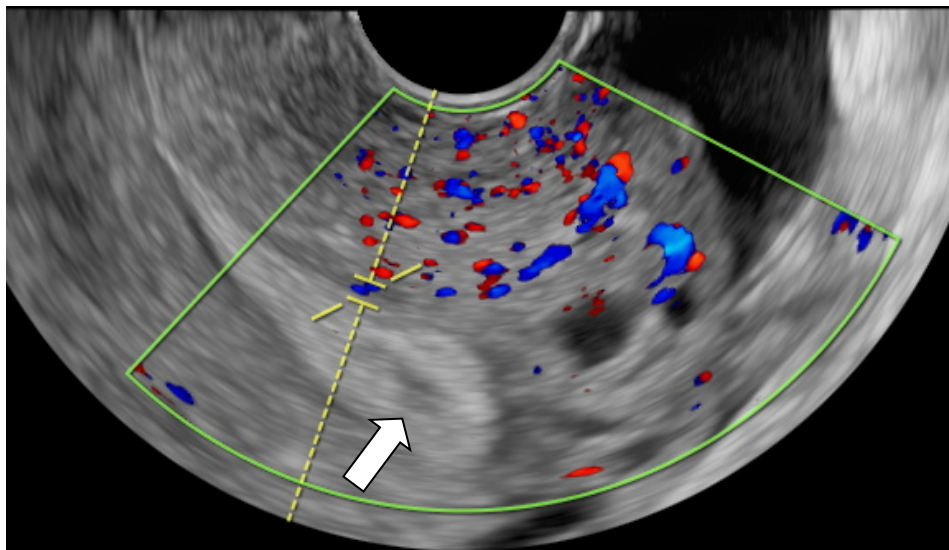


Рисунок 7 — Двухмерное ультразвуковое исследование с использованием цветовой доплерометрии при узловой форме аденомиоза. Гемодинамика в концевых отделах маточных артерий не определяется

Подводя промежуточный итог, следует отметить, что показатель М-эхо, фенотипическая характеристика узора эндометрия, количественные и качественные показатели энергетической доплерометрии имеют прямую корреляционную связь. Нарушения перфузии в артериях эндометриальной и

субэндометриальной зон влияют на рост эндометрия. Описанная морфофункциональная дискоординация, в конечном итоге, приводит к истончению слизистой оболочки матки и снижению ее рецептивной чувствительности, а значит, к альтерации процессов нидации.

3.4. Индексы объемного кровотока эндометрия у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

В соответствии с дизайном работы, мы провели количественную оценку кровотока в объеме тканей при пространственной сонографической реконструкции полученных изображений для более прецизионного изучения ультраструктурной архитектоники интраэндометриальных областей.

Пространственная визуализация не только объема эндометрия, но и кровотока в его структуре, позволяет с новых позиций оценивать морфофункциональную состоятельность эндометрия. Опыт нашей клиники показывает, что срезы во фронтальной плоскости дают возможность полноценно очерчивать полость матки с включением областей устья маточных труб и внутреннего зева. Реконструирование объема ткани подобным образом в полной мере обеспечивает получение достоверных результатов индексов пространственного кровотока эндометриальной и субэндометриальной областей.

Анализ показателей трехмерной эхографии у 19 пациенток (32,8%) с диффузной формой аденомиоза и умеренно тонким эндометрием продемонстрировал, что полученные индексы были в 1,2–1,3 раза ниже, чем в группе сравнения (Рисунок 8). Наименее прогностически значимым оказался индекс потока (FI), численные показатели которого при анализе эндометриального кровотока (спиральные артерии) не имели статистической достоверности.

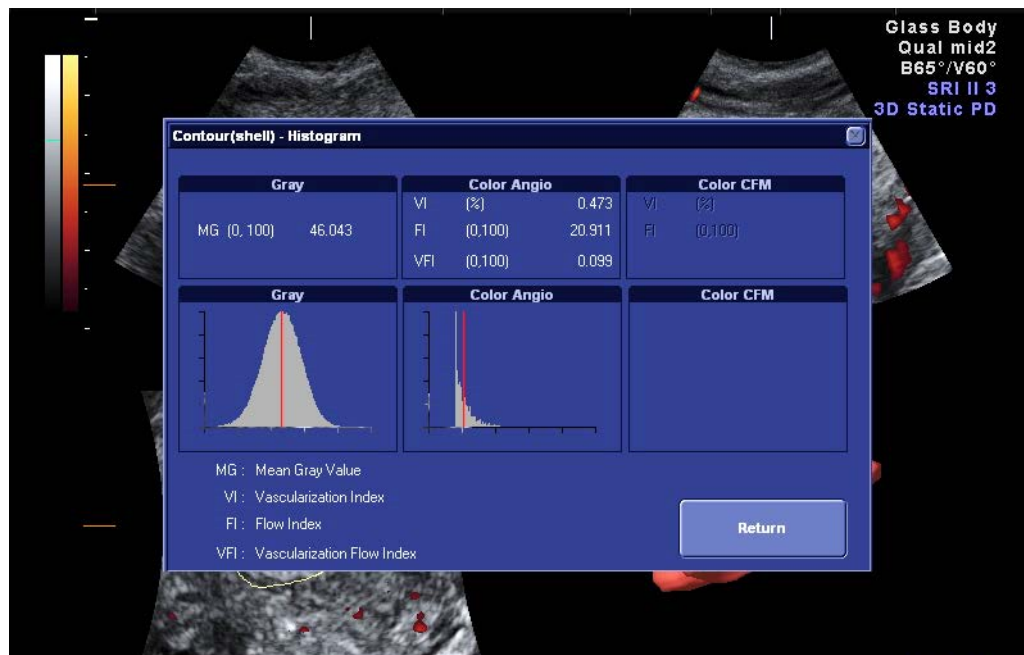


Рисунок 8 — Трехмерное ультразвуковое исследование. Объемные маркеры васкуляризации в зоне эндометрия при умеренном истончении слизистой оболочки матки

У 39 (67,2%) пациенток величина М-эхо и объем эндометрия имели значения, сравнимые с общепопуляционными. Перфузия идентифицировалась как в субэндометриальной, так и в эндометриальной зонах. Достоверной разницы в показателях трехмерных гемодинамических импульсов, при сопоставлении с группой сравнения, не выявлено.

Анализ пространственной перфузии у пациенток с узловой формой аденомиоза выявил существенное снижение предикторов морфофункциональной состоятельности эндометрия, в сравнении с общепопуляционными (Таблица 9).

Наименьшие показатели отмечены при изучении индекса васкуляризации у 27 (58,7%) пациенток с умеренно тонким эндометрием — эндометриальный кровоток $VI = 3,27 \pm 1,3\%$ (от 0,40 до 5,66); субэндометриальный кровоток $VI = 5,21 \pm 1,2\%$ (2,96–6,16). Из значения были соответственно в 1,9 и 1,4 раза меньше, чем в группе сравнения. Отчетливое, статистически значимое снижение индекса потока (FI) отмечено в сосудах, питающих субэндометриальную зону, что

свидетельствует о снижении гемодинамики. Значения FI составили $24,76 \pm 4,6$ (19,86–28,97); $p < 0,05$.

Эхографический скрининг в трехмерном режиме с применением энергетической доплерометрии у 11 пациенток (23,9%) с экстремально тонким эндометрием не зафиксировал локусы интраорганный кровотока в изучаемых зонах (Рисунок 9).

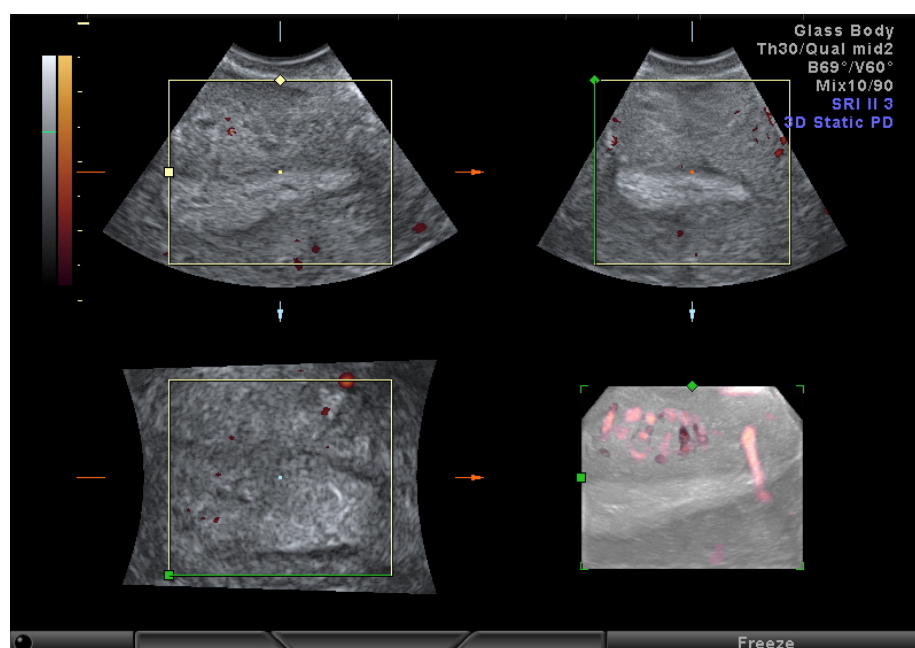


Рисунок 9 — Трехмерное ультразвуковое исследование в комбинации с режимом энергетической доплерометрии. Локусы кровотока в базальном и функциональном отделах эндометрия не регистрируются

Причиной ухудшения гемодинамических характеристик в виде снижения перфузии, вероятнее всего, является нарушение неоангиогенеза, которое нередко встречается при аденомиозе. Трофика эндометриоидных очагов чаще всего представлена склерозированными артериями мышечного типа [64]. Проплиферация и увеличение объема соединительной ткани приводят к сужению просвета артериол и капилляров, что сопровождается дистрофией и склерозом последних. Следствием этих процессов является ишемия тканей и повышение сосудистого сопротивления.

Перфузия с отчетливым и равномерным распределением локусов кровотока как в субэндометриальной, так и в эндометриальной зонах зафиксирована у 8 пациенток (17,4%) с величиной М-эхо, приближающейся к показателям в группе сравнения. Значения индекса васкуляризации (Таблица 10) в 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 %).

Таблица 10 — Показатели объемных индексов энергетической доплерометрии у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Ультразвуковые показатели		Общее число (n) пациенток	
		с диффузной формой (n=58)	с узловой формой (n=46)
Базальные артерии	VI, %	$6,29 \pm 1,4^*$ 2,38–9,79	$5,21 \pm 1,5^*$ 2,96–7,16
	FI	$29,08 \pm 3,9$ 21,4–32,19	$25,94 \pm 4,2^*$ 19,86–29,89
	VFI	$0,59 \pm 0,2$ 0,23–0,77	$0,50 \pm 0,2^*$ 0,29–0,67
Спиральные артерии	VI, %	$5,87 \pm 1,4$ 3,99–6,76	$3,89 \pm 1,6^*$ 0,40–6,34
	FI	$27,07 \pm 3,8$ 20,23–30,21	$26,79 \pm 4,0$ 19,16–29,13
	VFI	$0,36 \pm 0,1$ 0,20–0,44	$0,27 \pm 0,2^*$ 0,15–0,36

Примечание: VI — индекс васкуляризации; FI — индекс потока; VFI — индекс потока васкуляризации. * Различия достоверны на уровне значимости $p < 0,05$.

Для выявления достоверной связи в изучаемых двух- и трехмерных ультразвуковых индикаторах морфофункциональной состоятельности эндометрия нами использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Полученные значения представлены в Таблице 11.

Таблица 11 — Значения коэффициента корреляции Спирмена двух- и трехмерных ультразвуковых индикаторов морфофункционального состояния слизистой оболочки матки у пациенток с узловой и диффузной формами аденомиоза

Толщина эндометрия, мм		Объем эндометрия, см ³	Базальные артерии			Спиральные артерии		
			VI, %	FI	VFI	VI, %	FI	VFI
		0,62** 0,00	0,64** 0,00	0,54** 0,00	-0,35** 0,00	0,67** 0,00	0,11 0,21	0,81** 0,00
Базальные артерии	ИР	-0,603** 0,00	-0,66** 0,00	-0,599** 0,00	0,26** 0,00	-0,72** 0,00	-0,12 0,18	-0,66** 0,00
	С/Д	-0,67** 0,00	-0,65** 0,00	-0,53** 0,00	0,37** 0,00	-0,71** 0,00	-0,13 0,15	-0,76** 0,00
Спиральные артерии	ИР	-0,51** 0,00	-0,51** 0,00	-0,55** 0,00	0,13 0,14	-0,56** 0,00	-0,07 0,45	-0,42** 0,00
	С/Д	-0,43** 0,00	-0,51** 0,00	-0,44** 0,00	0,18* 0,04	-0,51** 0,00	-0,03 0,76	-0,54** 0,00

Примечание: ИР — индекс резистентности; С/Д — систоло-диастолическое соотношение; VI — индекс васкуляризации; FI — индекс потока; VFI — индекс потока васкуляризации; * связь достоверна на уровне значимости $p < 0,05$; ** связь достоверна на уровне значимости $p < 0,01$

Из представленной Таблицы 11 можно заключить, что толщина М-эхо и объем эндометрия ($R=0,619$; $p < 0,001$) имеют тесную связь со снижением интраорганной перфузии в эндометриальной и субэндометриальной зонах. Стоит также отметить о наличии отрицательной обратной связи между объемом слизистой оболочки матки ИР и С/Д в базальных и спиральных артериях.

Корреляционная связь зафиксирована между FI базальных артерий и толщиной эндометрия ($R=0,54$; $p < 0,001$). Связь индекса потока спиральных артерий с толщиной эндометрия отсутствует ($R=0,11$; $p=0,21 > 0,05$).

Исходя из данных нашего исследования, наибольшую прогностическую ценность в оценке имплантационного потенциала эндометрия имеет индекс васкуляризации (VI).

Подводя промежуточный итог, можно заключить, что аденомиоз приводит к альтерации эндометрия — морфофункциональным нарушениям, которые могут быть ассоциированы с infertility. Степень вовлеченности аденомиоза в патогенетические механизмы эндометриопатии проявляются, главным образом, в гипотрофии слизистой оболочки в период «окна имплантации», что выражается в асинхронной трансформации эндометрия, снижении его толщины, объема, а также падении показателей кровотока в эндометриальной и субэндометриальной зонах. Комплексный анализ данных эхографии с применением цветовой и энергетической доплерометрии, в том числе в режиме пространственной реконструкции, позволяют объективно взглянуть на нидационные способности слизистой оболочки матки и прогнозировать шансы на успешное зачатие.

3.5. Компрессионная соноэластография и серошкальная визуализация в дифференциальной диагностике диффузной и узловой форм аденомиоза

Пальпация как физикальный метод исследования, основанный на ощупывании тела пациента, впервые упоминается в трудах Гиппократа. Эпохой возрождения пальпаторного изучения тканей считают вторую половину XIX века, когда были опубликованы работы Р. Лаэннека, И. Шкоды, В. П. Образцова. В эру высоких технологий было предложено инструментальное исследование жесткости тканей, основанное на фундаментальных физических принципах.

Анализ упругости биологических тканей при помощи генерации ультразвуковых волн — СЭГ — концептуально аналогичен традиционной технике пальпации. Однако, в отличие от мануального исследования, УЗИ плотности тканей обеспечивает получение детализированной информации не только о жесткости изучаемых структур, но и об их пространственном расположении.

Компрессионная СЭГ основана на измерении деформации тканей в результате механического возбуждения под действием датчика. При получении

изображения определяется количественная разница в смещении ткани путем мониторинга ультразвуковых маркеров (точек отслеживания) до и после тракции. Скорость изменения деформации как меры жесткости имеет цветовую маркировку и накладывается на соответствующее серошкальное изображение в режиме реального времени, что значительно облегчает интерпретацию результатов визуализации. При этом красный цвет соответствует самым мягким тканям, синий — самым жестким, о средней жесткости свидетельствует зеленый цвет.

Следует учитывать, что метод компрессионной СЭГ является оператор-зависимым, поскольку полученные значения зависят от величины прилагаемого давления. Поэтому его результаты дают лишь относительное представление о жесткости исследуемого объекта, по сравнению с соседними тканями. Для получения более точных результатов необходимо корректное сравнение жесткости патологической и интактной тканей. Этого можно достичь при условии, если исследуемая структура занимает не менее четверти площади от референтной, или неизменной ткани. Эхографическое исследование с применением режима эластографии и эластометрии позволяет с новых позиций оценивать интраорганный архитектонику, дополняя серошкальную визуализацию цветовым кодированием в соответствии с упругими характеристиками тканей.

За основу качественного анализа гинекологической патологии мы приняли адаптированную классификацию эластаграфических изображений, предложенную В.Е. Гажоновой с соавт. [17]. Для снижения субъективности полученных данных определяли коэффициент деформации (КД), представляющий количественное значение эластичности исследуемой структуры относительно плотности окружающих интактных тканей. За основу взяты значения КД консенсуса Европейской Федерацией Общества по ультразвуковой диагностике в медицине и биологии (EFSUMB, 2013), где интервал 0–5,4 подразумевает доброкачественную ткань, значения выше 5,5 трактуются как подозрительные в отношении злокачественного генеза [17; 186].

Дизайн исследования предполагал изучения ценности комбинированного использования В-режима и СЭГ в дифференциальной диагностике диффузной и узловой форм аденомиоза, для чего проведен эхографический скрининг. При диффузной форме аденомиоза у 19 пациенток (32,8%) с умеренно тонким эндометрием выявлена диффузная неоднородность, или «ячеистость» миометрия: у 12 из 19 наблюдаемых — до половины толщины мышечного слоя, у 7 из 19 — эндометриоидная инвазия достигала серозной оболочки матки.

Ультразвуковое исследование выявило «диффузное» увеличение матки, в основном за счет ее толщины, орган приобретал шарообразную форму. Отмечалась разница в толщине передней и задней стенок матки различной степени выраженности. Проекция субэндометриального слоя характеризовалась своеобразной зазубренностью, переходящей в толщу миометрия в виде «эхогенной бороздчатости», а также наличием тонкой гипоэхогенной зоны по контуру внутреннего слоя матки, нередко лоцировались кистозные включения диаметром не более 5 мм (Рисунок 10). Стоит отметить, что у 7 (12,1%) наблюдаемых эхогенность миометрия за счет выраженных диффузных изменений была понижена.

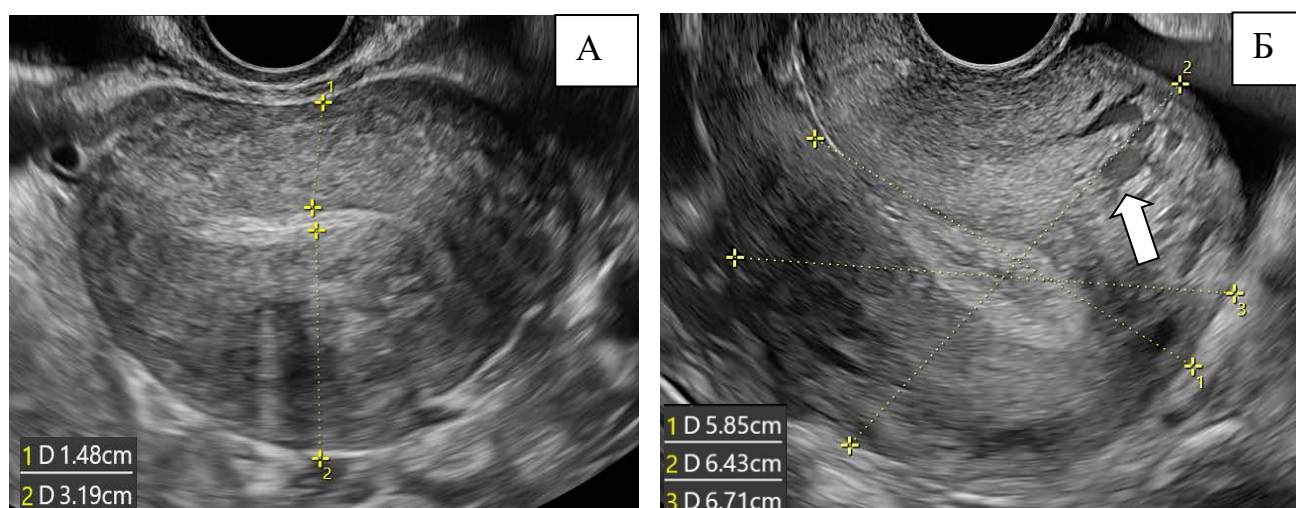


Рисунок 10 — Двухмерное ультразвуковое исследование в В-режиме у пациенток с диффузной формой аденомиоза. А — асимметрия толщины передней и задней стенки матки, соотношение 1:2,2; Б — кистозные включения в толще миометрия 2–5 мм (стрелка)

Сонографический мониторинг 39 пациенток (67,2%) с толщиной эндометрия, соответствующей популяционным значениям, показал, что матка имела нормальные размеры, обычную форму и симметричную толщину стенок. Проекция субэндометриального слоя имела зазубренность и «размытость» наружного контура эндометрия. От проекции базального слоя с вектором в миометрий лоцировались эхогенные включения неправильной линейной формы. Глубина поражения миометрия не превышала четверти его толщины — сонографически это характеризовалось чередующимися без четкой границы гипер- (очаги эндометриоза) и гипоехогенными (гиперплазированная гладкомышечная ткань) участками.

При узловой форме УЗИ выявило в миометрии у 27 пациенток с умеренно тонким эндометрием (58,7%) и 11 пациенток с экстремально тонким эндометрием (23,9%) очаговые образования с выраженным снижением звукопроводимости и «веерообразными тенями» — чередующимися гипо- и гиперэхогенными линиями, проходящими через стенку матки. Аденомиозные узлы достигали 3 см в диаметре и имели форму, близкую к эллипсоидной. У каждой третьей с умеренным истончением слизистой оболочки матки визуализировались области с нечеткой границей и структурой по типу гиперэхогенных «островков» (Рисунок 11).

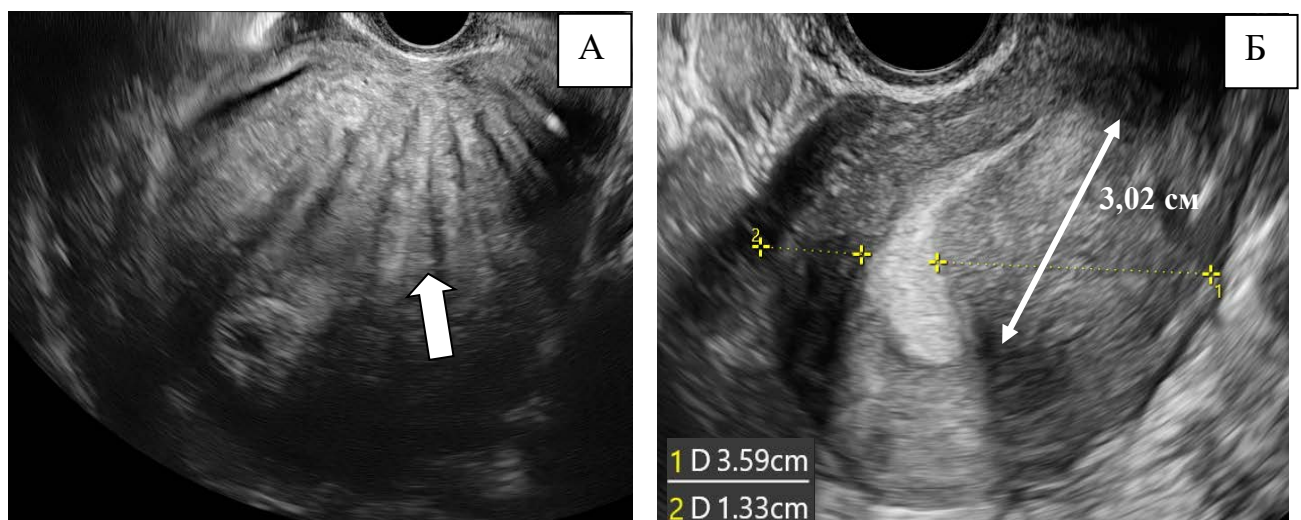


Рисунок 11 — Двухмерное ультразвуковое исследование в В-режиме у пациенток с узловой формой аденомиоза. А — визуализируются чередующиеся «веерообразные тени», проходящие через толщу миометрия (стрелка); выраженное утолщение задней стенки матки, соотношение 1:2,7, Б — аденомиозный узел до 3 см в диаметре

У всех исследуемых с экстремально тонким эндометрием — 11 (23,9%) — на фоне выраженных очаговых изменений в миометрии зафиксирована дугообразная деформация полости матки; у каждой второй лоцировались единичные эхонегативные или с густой дисперсной эхогенной взвесью кисты миометрия до 10 мм в диаметре, имеющие округлую или овоидную форму и утолщенный контур.

У 8 (17,4%) пациенток с нормальной толщиной слизистой оболочки среднестатистические размеры матки соответствовали данным из группы сравнения. Обращала на себя внимание разница в толщине передней и задней стенок матки различной степени выраженности за счет единичных очагов повышенной и высокой плотности без четких контуров и связи с субэндометриальным слоем; очаги располагались в толще интактной гладкомышечной ткани.

Качественные и количественные характеристики соноэластографических изображений, полученные в режиме реального времени, у наблюдаемых с нормальной толщиной эндометрия и начальными признаками диффузной и узловой форм аденомиоза — 39 пациенток (67,2%) и 8 пациенток (17,4%) соответственно — не отличались от таковых у здоровых женщин. Во время цикла компрессии и декомпрессии, поддерживаемом в зеленом диапазоне серозная поверхность матки имела красный цвет, а эндометрий — красноватый или желтоватый оттенок, при этом миометрий детектировался преимущественно синим цветом и, в меньшей степени, зеленым. Коэффициент деформации (Кд) при этом находился в пределах от 0,76 до 1,43 ($1,65 \pm 0,8$), что говорило о доброкачественной структуре тканей.

В режиме эластографии у наблюдаемых с диффузной формой аденомиоза с умеренно тонким эндометрием (19 пациенток, 32,8%) зафиксированы эластичные типы картирования с локусами оттенков зеленого и синего цветов (2 тип эластограммы). Определялись светлые участки с нечеткими, неправильными границами внутри более темного миометрия, т.е. имело место мозаично-диффузное окрашивание с центральной красно-желтой линией, окруженной

границей зеленого цвета неправильной формы на фоне неизмененного миометрия синего цвета. Количественный анализ эластичности тканей свидетельствовал, что жесткость диффузно-измененного миометрия ($K_d = 0,58 \pm 0,3$) была в 2,4 раза ниже, чем интактного ($K_d = 1,41 \pm 0,8$), что соответствует полученным качественным параметрам СЭГ (Рисунок 12).

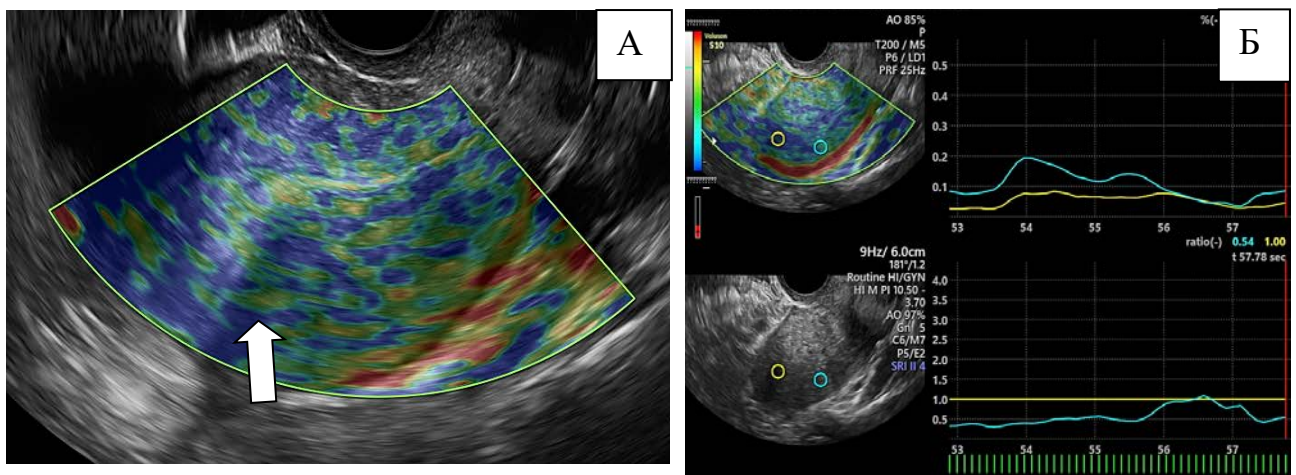


Рисунок 12 — Компрессионная соноэластография у пациенток с диффузной формой аденомиоза. Определяются эластичные участки тканей желто-зеленого цвета (аденомиоз) в окружении более жесткого миометрия синего цвета (А); коэффициент деформации $K_d < 1$ (Б)

Эхографическая картина компрессионной СЭГ у пациенток с узловой формой аденомиоза характеризовалась локальным снижением плотности миометрия без четких контуров (5-й тип эластограммы). Очаги аденомиоза имели пятнистое, неоднородное интенсивное окрашивание, по сравнению с прилежающим интактным миометрием. Нередко лоцировались очаги с оттенками красного цвета в центре с желто-зеленой окантовкой, т.е. на фоне неизмененного миометрия лоцировалось очаговое мозаичное окрашивание (Рисунок 13). В узлах аденомиоза K_d был в 1,6 раз меньше, чем в неизменном миометрии ($0,72 \pm 0,1$ в сравнении с $1,13 \pm 0,7$).

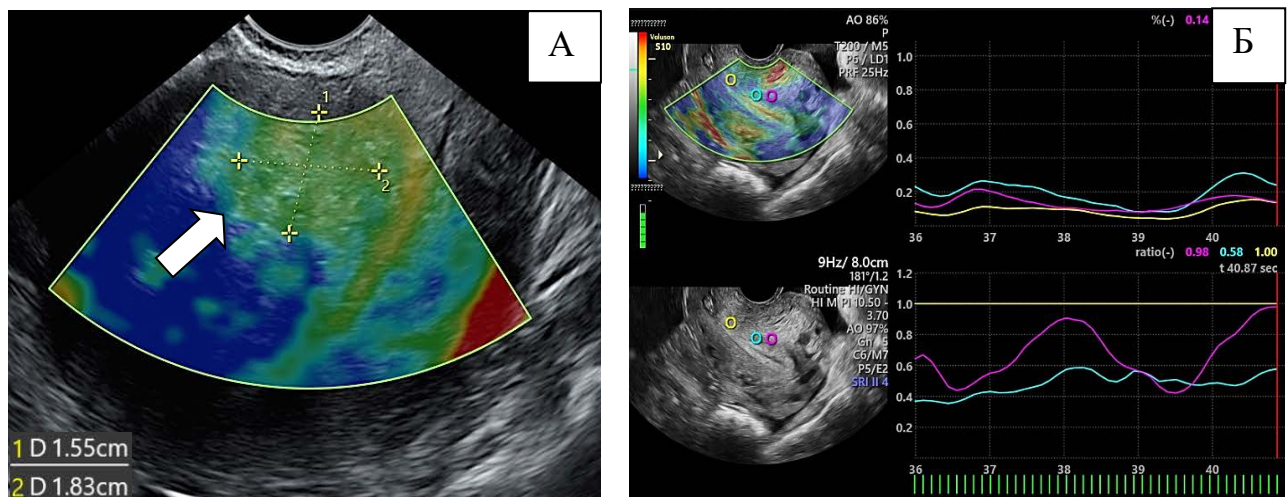


Рисунок 13 — Компрессионная соноэластография у пациенток с узловой формой аденомиоза. А — определяется зона повышенной эластичности желто-зеленого цвета (узел аденомиоза 1,5х2 см обозначен стрелкой) в окружении более жесткого миометрия синего цвета; Б — коэффициент деформации Кд <1

Качественные характеристики компрессионной СЭГ и количественные соотношения Кд убедительно указывают на относительную однородность ткани миометрия. Она более чем в 1,5 раза жестче, чем диффузная и локальная инвазия эндометрия в миометрий, что связано, вероятнее всего, с неоплазией эндометриальных желез и гипоплазией гладкомышечной ткани.

Комбинированное использование серошкальной визуализации с интуитивно понятной цветовой индикацией режима компрессионной СЭГ, дополненной калькуляцией Кд, дает быстрое и четкое представление о жесткости ткани. Диффузная и узловая формы аденомиоза имеют специфические эластографические характеристики, выражающиеся в различных цветовых узорах (паттернах). Полученные данные показывают, что жесткость тканей матки при аденомиозе ниже, чем в норме.

3.6. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике диффузной и узловой форм аденомиоза

В настоящее время наиболее перспективным методом диагностики диффузной и узловой форм аденомиоза является МРТ. Высокая информативность исследования объясняется высокой разрешающей способностью современной аппаратуры, контрастностью томограмм и возможностью пространственного восприятия взаиморасположения органов и тканей.

МРТ, выполненная, в соответствии со стандартами сканирования, в период «окна имплантации», не выявила в большинстве случаев диффузной формы аденомиоза (33 пациентки, 67,2%) асимметрии в толщине передней и задней стенок матки. Ее значения соответствовали общепопуляционным критериям, составляя $20,31 \pm 4,30$ мм для передней стенки матки и $22,76 \pm 5,42$ мм для задней. Анализ биометрии переходной зоны выявил существенные различия при сопоставлении с группой сравнения, что выражалось высокими значениями минимальной ($6,85 \pm 0,62$ мм), максимальной ($17,06 \pm 2,45$ мм) и средней ($12,13 \pm 1,44$ мм) толщины субваскулярной зоны (Таблица 12), превышающими соответствующие значения у здоровых женщин в 1,9, 2,6 и в 1,6 раз соответственно ($p < 0,05$). Анализ результатов свидетельствовал о достоверной значимости коэффициента симметрии ($12,01 \pm 1,19$ мм), который был в 1,7 раза выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (Таблица 12). На T2-взвешенных последовательностях архиметра имела четко дифференцируемый низкий сигнал, который служил демаркационной линией, отделяющей высокоинтенсивный сигнал эндометрия от промежуточного сигнала миометрия. На томограммах матка имела правильную грушевидную форму, стенки были симметричны. Основным диагностическим критерием диффузной формы аденомиоза была толщина переходно-соединительной зоны, превышавшая 10 мм.

Таблица 12 — МР-показатели биометрии матки у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Показатель	Общее число (n) пациенток	
	с диффузной формой (n=49)	с узловой формой (n=38)
Биометрия тела матки		
Толщина передней стенки, мм	20,31±4,30 12,29–27,45	22,49±3,66 10,92–28,01
Толщина задней стенки, мм	22,76±5,42 10,78–28,87	23,58±3,52 9,56–26,61
Асимметрия стенок матки у пациенток	16 (32,8%)*	34 (89,1%)*
Биометрия переходной зоны		
Минимальная толщина, мм	6,85±0,62* 3,92–7,05	4,03±0,97* 2,32–5,83
Максимальная толщина, мм	17,06±2,45 7,35–19,99	15,56±3,26 8,53–21,31
Средняя толщина, мм	12,13±1,44* 5,51–14,32	8,99±0,87* 8,53–13,74
Коэффициент симметрии, мм	12,01±1,19 4,22–12,53	11,32±1,82 6,21–16,63
Коэффициент распределения, %	44,05±4,01 31,32–49,03	41,32±3,85 27,89–45,80

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

Наиболее выраженные изменения по результатам МРТ выявлены у 16 (32,8 %) пациенток с умеренно тонким эндометрием: матка на томограммах приобретала шаровидную форму, утолщенные стенки имели неоднородную интенсивность МР-сигнала за счет кистозных (геморрагических) включений (Рисунок 14). Разница в качественных показателях дополнялась изменением

количественных МР-критериев — их значения в 1,5–2,8 раз превышали аналогичные показатели в группе сравнения. Так, толщина передней стенки матки составляла $42,21 \pm 6,35$ мм, задней — $50,23 \pm 3,78$ мм; минимальная толщина переходной зоны — $19,18 \pm 3,19$ мм, максимальная толщина — $49,48 \pm 3,38$, средняя толщина — $33,9 \pm 4,81$ мм, коэффициент симметрии — $12,01 \pm 4,37$ мм, коэффициент распределения — $60,05 \pm 3,62$ % ($p < 0,05$). В истории болезни данных пациенток, как было отмечено ранее, имелись указания на внутриматочные вмешательства.

Нами выявлена четкая связь при сопоставлении данных МРТ и ультразвуковыми индикаторами нидационной состоятельности эндометрия: выраженная альтерация миометрия, идентифицированная при МРТ, прямо коррелировала с морфофункциональными нарушениями слизистой оболочки матки — низкими значениями толщины ее стенок и объема эндометрия, а также уменьшением пространственного кровотока эндометриальной и субэндометриальной зон.

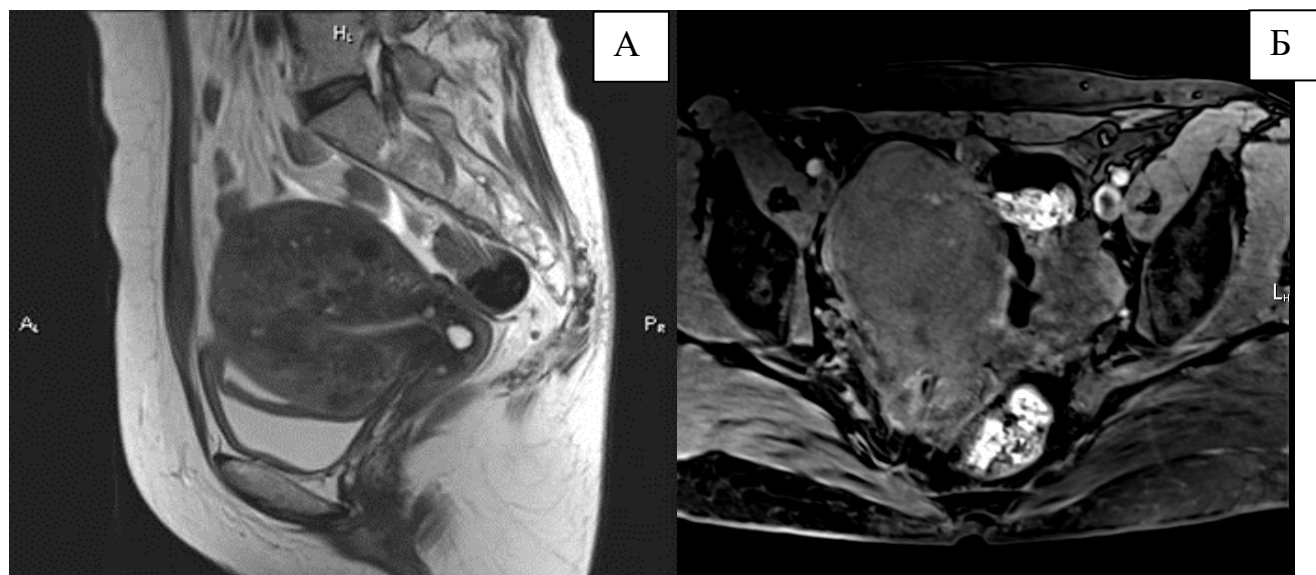


Рисунок 14 — Магнитно-резонансная томография. А - T2ВИ в сагиттальной плоскости. Б — T1ВИ с подавлением МР-сигнала от жировой ткани. Диффузная форма аденомиоза. Матка шаровидной формы, стенки матки утолщены, выявляется неоднородная интенсивность МР-сигнала за счет кистозных (геморрагических) включений

МРТ, выполненная в среднюю лютеиновую фазу менструального цикла у большинства пациенток с узловой формой аденомиоза — 35 (76,1%), у которых, по данным ранее выполненного УЗИ, лоцировалось М-эхо, соответствующее нормальным значениям (8 из 35) и умеренно-тонкий эндометрий (27 из 35), 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 данными у пациенток с диффузной формой и женщин из группы сравнения (Таблица 12). Несмотря на это, асимметрия стенок относительно срединного МР-сигнала внутри изучаемой группы зафиксирована у 34 (89,1 %) наблюдаемых, что в 2 раза превышает аналогичный показатель в первой группе.

При изучении МР-срезов переходной зоны у 35 (76,1%) пациенток с узловой формой аденомиоза выявлена достоверная разница, по сравнению с аналогичными показателями при диффузной форме, в значениях минимальной ($4,03 \pm 0,97$ мм) и средней ($8,99 \pm 1,01$ мм) толщины переходной зоны, которые были снижены в 1,7 и 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$; Таблица 12). Статистически значимая мощность максимальной толщины архиметры, а также коэффициентов симметрии и распределения при сопоставлении между группами отсутствовала ($p < 0,05$, Таблица 12).

Отличительная особенность томограмм у пациенток с узловой формой аденомиоза заключалась в четко очерченном очаге, расположенном в миометрии и имеющем связь с соединительно-переходной зоной. Он характеризовался однородностью и гипоинтенсивностью на T2ВИ и однородностью на T1ВИ с включением жидкостных/геморрагических участков, а также возможной их кистозно-геморрагической трансформацией.

Существенная альтерация мышечного слоя матки на изображениях, полученных при помощи эффекта резонансного поглощения электромагнитных волн тканями, выявлена у 11 (23,9%) пациенток с экстремально-тонким эндометрием. На томограммах матки определялись очаги до 6 см в диаметре, обуславливающие значительное локальное утолщение стенки. Зона

скомпроментированной ткани у 6 из 11 пациенток достигала серозной оболочки (Рисунок 15).

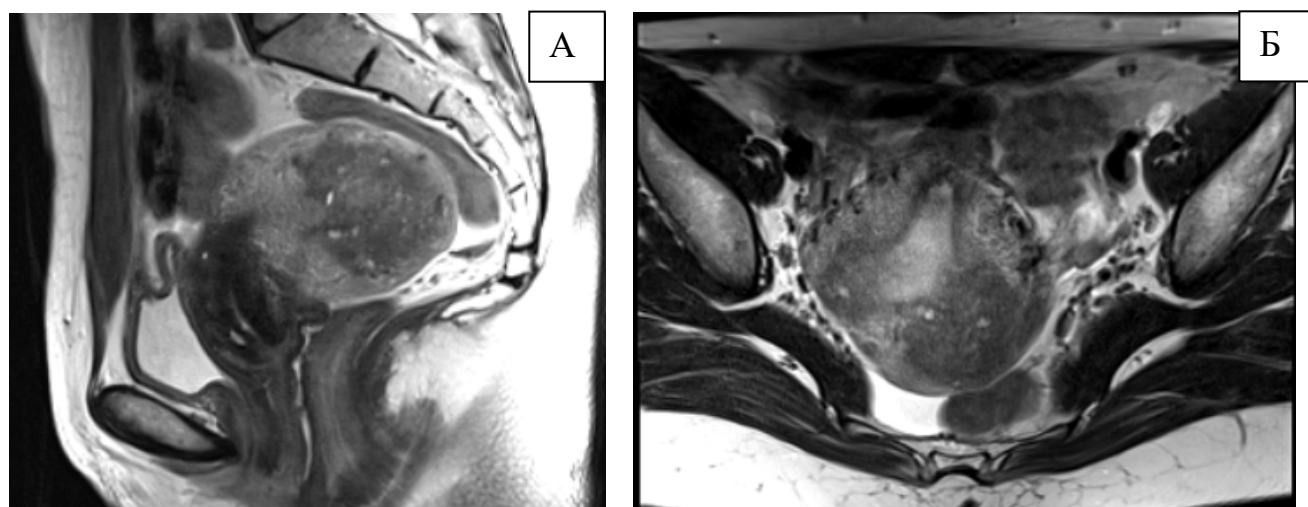


Рисунок 15 — Магнитно-резонансная томография. А — Т2ВИ в аксиальной плоскости, в толщине миометрия определяется четко отграниченный от неизмененного миометрия гипоинтенсивный участок с множественными геморрагическими включениями. Б — Т1ВИ с подавлением МР-сигнала от жировой ткани, на томограмме определяются два очага аденомиоза, расположенные у правого и левого трубного углов. Очаги хорошо отграничены от неизмененного миометрия, имеют неоднородную структуру за счет жидкостных (геморрагических) включений

Количественный анализ МР-предикторов аденомиоза выявил ухудшение морфофункциональной состоятельности органа, выражающейся в превышении аналогичных показателей при диффузном аденомиозе и у здоровых женщин. Толщина передней стенки матки составляла $48,36 \pm 4,39$ мм, задней — $54,67 \pm 2,51$ мм; минимальная толщина переходной зоны была $21,8 \pm 2,49$ мм, максимальная толщина = $65,31 \pm 4,8$, средняя толщина — $35,2 \pm 3,84$ мм, коэффициент симметрии — $14,31 \pm 3,71$ мм, коэффициент распределения — $62,01 \pm 3,65$ % ($p < 0,05$). Персонализированный анализ показал, что пациентки были позднего репродуктивного периода и имели внутриматочные вмешательства в анамнезе.

Анализ МРТ-изображений показал, что узловатая и диффузная альтерация мышечного слоя матки, отклонение толщины соединительно-переходной зоны

от нормативных значений могут служить предикторами нидационной состоятельности эндометрия. Данные суждения представляются убедительными и подтверждаются положительной корреляцией с эхографическими признаками морфофункциональной состоятельности эндометрия.

Глава 4. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ДИФфуЗНОЙ И УЗЛОВОЙ ФОРМАМИ АДЕНОМИОЗА

Эндометриоз тела матки занимает одну из лидирующих позиций в структуре причин бесплодия и невынашивания после хронического эндометрита [61, 127]. Согласно современным статистическим данным, частота infertility зависит от морфологической формы аденомиоза. Установлено, что узловатая форма в большей степени сопряжена с формированием первичного (33,3%) и вторичного (45,6%) бесплодия, чем диффузная — 6,7% и 10,0% соответственно. Кроме того, узловатая форма аденомиоза может рассматриваться как изолированный детерминант в развитии бесплодия [28, 110].

Единая патогенетическая концепция эндометриоз-ассоциированной infertility до настоящего времени не определена. Заболевание, как правило, связано с мультифакторной этиологией [53]. Одной из наиболее обсуждаемых теорий следует считать феномен эндометриальной дисфункции, который подразумевает нарушение секреторной трансформации эндометрия, дисбаланс рецепторов к стероидным гормонам (эстрогеновых и прогестероновых) и изменение экспрессии биологических субстратов, служащих пусковыми факторами в нарушении имплантации, плацентации и гибели эмбриона [36; 60; 63]. 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 главного гормона беременности — прогестерона [109].

Известно, что корректное преобразование слизистой оболочки матки с течением менструального цикла невозможно без адекватного влияния половых гормонов — эстрогена и прогестерона, которые связываются с идентичными ядерными рецепторами. Одним из ключевых условий фазовой трансформации

эндометрия служит не столько исходный уровень стероидных гормонов в сыворотке крови, сколько степень их взаимодействия с собственными рецепторами в эндометриальной [126]. Если эстроген обеспечивает усиление секреции рецепторов как к ER, так и к PR, то прогестерон обладает диаметрально противоположным действием, вызывая снижение выработки рецепторов. Следовательно, слизистая оболочка матки должна обладать рецептивностью к эстрогену, чтобы в дальнейшем в полной мере реагировать на прогестерон [39]. Стоит отметить, на протяжении менструального цикла значимым изменениям подвергается только железистый компонент, строму принято считать более устойчивой структурой, характеризующейся стабильно высоким уровнем PR в течение обеих фаз овариального цикла, что обеспечивает основную функцию эндометрия — имплантацию бластоцисты и наступление беременности [138; 190].

В соответствии с поставленными 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. Все обследуемые были распределены на две группы в зависимости от морфологического варианта аденомиоза: 49 наблюдаемых имели диффузную форму аденомиоза, 38 — узловую форму. В группу сравнения вошли 30 пациенток фертильного возраста с неизменным менструальным циклом, не принимавшие эстроген-гестагенные препараты в течение двух лет и обратившиеся в клинику для подбора метода контрацепции.

Исследование проводилось на 7-10-й день менструального цикла (средняя стадия фазы пролиферации) и 18-21-й день (средняя стадия фазы секреции, «окно имплантации»). Мы сочли целесообразным проанализировать состояние слизистой оболочки матки в середине первой фазы с целью своевременной верификации гиперпластических процессов, признаков хронического эндометрита. Оценка эндометрия в среднюю секреторную фазу выполнялась для изучения восприимчивости функционального слоя в промежуток предполагаемого «окна имплантации» [179].

Патоморфологическая оценка эндометрия в среднюю стадию фазы пролиферации в группе диффузного аденомиоза ($n=49$) выявила, что у каждой второй пациентки он соответствовал дню менструального цикла, у 14 (28,6%) была отмечена ранняя пролиферативная фаза, у 11 (22,4%) верифицирована 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 [197]. Кроме того, у 12 пациенток (24,5%) в анамнезе проводилась гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки по поводу неразвивающейся беременности малого срока — у 5 (10,2%) и патологии эндометрия — у 7 (14,3%). Все это могло служить дополнительной причиной альтерации базального слоя эндометрия.

В ходе научно-исследовательской работы нами определена с помощью ИГХ-анализа концентрация в ядрах железистых и стромальных клеток рецепторов к эстрогену и прогестерону как наиболее чувствительных индикаторов рецептивности слизистой оболочки матки, так как адекватный уровень стероидных гормонов в сыворотке крови не является свидетельством корректной реализации их биологических эффектов на эндометрий.

По результатам ИГХ-исследования с антителами к рецепторам эстрогена и прогестерона у 100% обследуемых установлена положительная ядерная экспрессия, при этом имелись различия в количественном содержании положительно окрашенных клеток и степени выраженности окрашивания. У большинства женщин (28 пациенток, 57,1%) отмечалась достоверно высокая секреция ER в железах эндометрия ($298,7 \pm 18,9$ баллов), сопоставимая с аналогичным показателем в группе сравнения ($p \leq 0,05$). При этом уровень рецепции прогестерона у всех наблюдаемых коррелировал с маркерами у здоровых женщин (Рисунок 16).

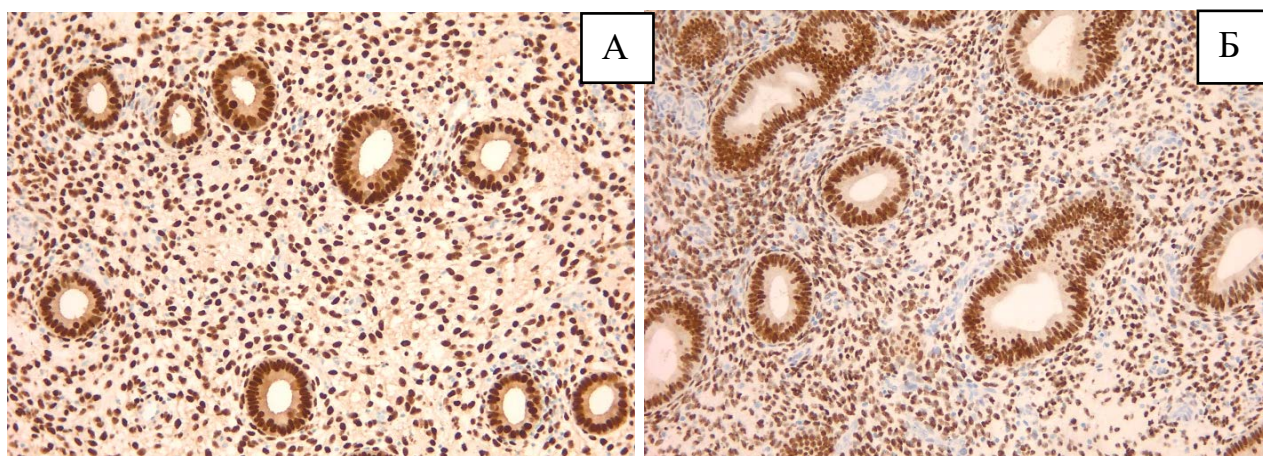


Рисунок 16 — Антитела к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам у пациенток с диффузной формой аденомиоза в среднюю стадию фазы пролиферации: А — повышение ядерной экспрессии ER в железистом компартменте, нормальная экспрессия ER в строме эндометрия; Б — нормальный уровень экспрессии PR в железистом и стромальном компонентах эндометрия. Иммуногистохимическое исследование, 200× (А, Б)

Стромальный компартмент принято считать более стабильной единицей, в связи с чем значимых различий в продукции ER и PR стромой, в сравнении с популяционными значениями, констатировано не было. В ряде исследований 17 (34,7%) зафиксирована повышенная экспрессия ER ($260,6 \pm 15,9$ баллов) и PR ($239,9 \pm 21,8$ баллов), однако отличия не обладали статистической достоверностью (Таблица 13).

Таблица 13 — Сравнительная характеристика уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в среднюю стадию фазы пролиферации у пациенток с диффузной формой аденомиоза

Иммуногистохимическая реакция с антителами к ER и PR	Число пациенток, n	
	с диффузной формой (n=49)	в группе сравнения (n=30)
ER (железистый компонент)	290,6±17,5* (263–322)	275,4±17,8 (248–310)
ER (стромальный компонент)	256,4±19,7 (231–283)	250,8±20,2 (218–285)
PR (железистый компонент)	266,4±19,8 (223–306)	268,4±21,3 (229–314)
PR (стромальный компонент)	235,6±23,2 (187–277)	230,8±21,9 (180–267)

Примечание: ER — эстрогеновые рецепторы, PR — прогестероновые рецепторы, * $p \leq 0,05$ — различия статистически значимы

Количественный и качественный дисбаланс эстрогеновых и прогестероновых рецепторов нередко обуславливает недостаточность лютеиновой фазы, что может приводить к развитию бесплодия. Дополнительным патогенетическим фактором снижения репродуктивного потенциала, по всей видимости, служит образование гемосидерина в составе эндометриоидных очагов, который обеспечивает высокий уровень активных форм кислорода, участвующих в перекисном окислении железа. Оксидативный стресс инициирует процессы асептического воспаления, которые могут способствовать арецептивности эндометрия [44, 132].

В нашей работе при помощи ИГХ реакции нами исследован состав воспалительного инфильтрата стромы эндометрия, что позволило детерминировать наличие или отсутствие признаков хронического эндометрита. Мы опирались на классификацию, предложенную отечественными учеными, в которой описывается степень выраженности эндометрита в зависимости от кластера дифференцировки [16; 81]. Наиболее прогностически значимым параметром служил индикатор CD138+, который выполняет роль матричного рецептора, обеспечивающего коммуникацию плазмоцитов с интерстициальным коллагеном фибронектином [101]. У 16 (32,7%) пациенток визуализировались единичные клетки этого маркера (1-2), что свидетельствовало о слабо выраженном процессе, у 8 (16,3%) — от 3 до 4 клеток, что говорило об умеренно выраженном хроническом воспалении, у 4 (8,2%) отмечено более 5 плазмоцитов в поле зрения, что рассматривалось нами как выраженный хронический эндометрит (Таблица 14).

Таблица 14 — Сравнительная характеристика уровня экспрессии маркеров иммунокомпетентных клеток в эндометрии у пациенток с диффузной формой аденомиоза

Иммуногистохимическая реакция с антителами	Число пациенток, n	
	с диффузной формой (n=49)	в группе сравнения (n=30)
CD 138+ (плазматические клетки)	3,1±0,8* (0–7)	0
CD 4+ (Т-хелперы)	18,6±2,2* (0–27)	3,8±1,2 (0–10)
CD 8+ (Т-супрессоры)	33,4±2,8* (4–78)	3,4±1,3 (0–10)
CD 20+ (В-лимфоциты)	1,7±0,9 (0–7)	1,4±0,3 (0–3)
CD 56+ (натуральные киллеры, NK-клетки)	28,7±2,4* (3–51)	4,7±1,5 (0–10)

Примечание: CD — кластер дифференцировки, * $p \leq 0,05$ — различия статистически значимы

Наряду с плазматическими клетками не менее важным предиктором хронического эндометрита служит определение субпопуляций Т-лимфоцитов — Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+), значения которых находятся в обратной зависимости друг от друга. Преобладание CD8+ над CD4+ трактуется как нарушение локальных иммунных взаимоотношений и является отличительной чертой хронического воспалительного процесса [20; 49]. В нашем исследовании выявлено преобладание CD8+ над CD4+ — в 2,4 раза у каждой третьей пациентки (49,2±1,4 против 20,5±1,9 клеток) и в 4 раза у каждой

четвертой пациентки ($69,4 \pm 1,9$ против $17,1 \pm 2,2$ клеток), что соотносится с умеренно выраженным хроническим эндометритом (Рисунок 17).

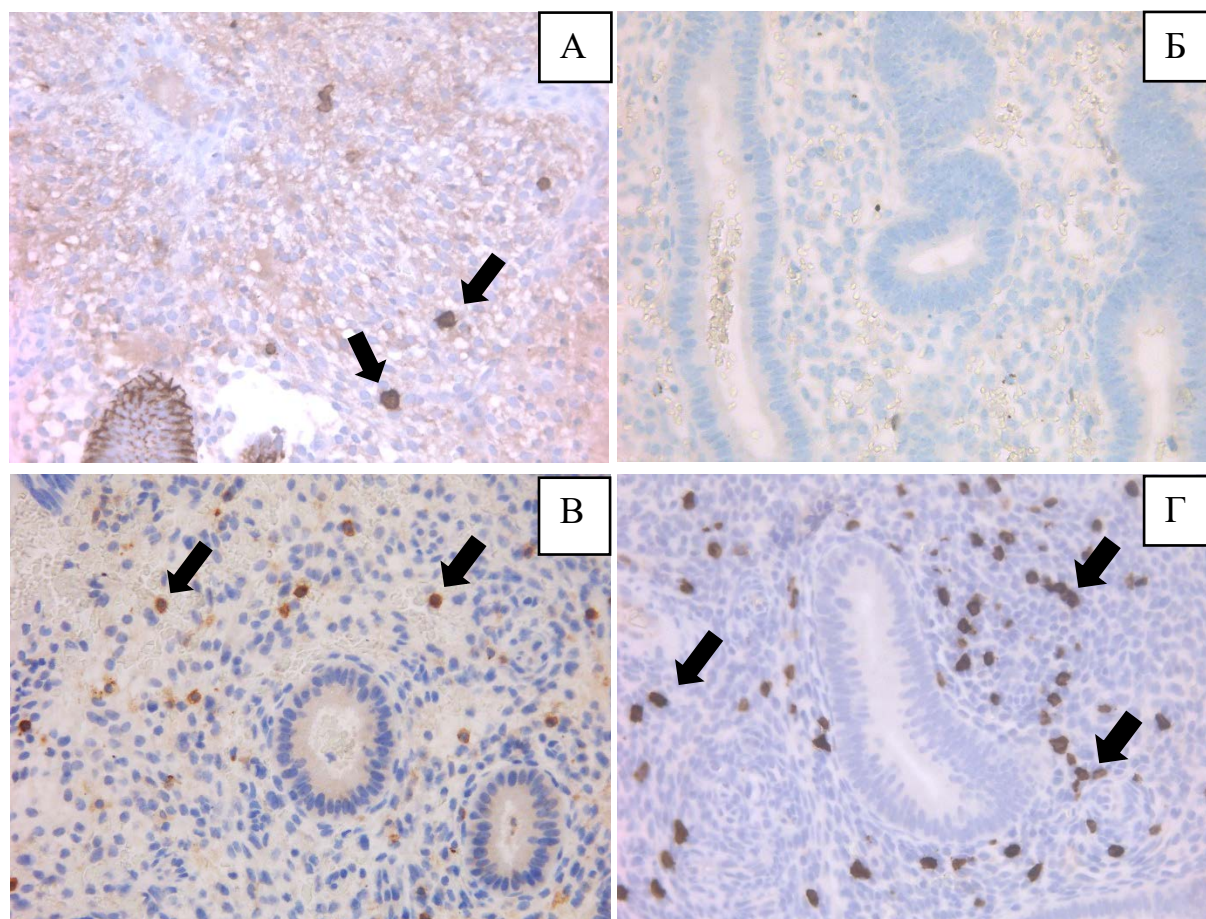


Рисунок 17 — Маркеры кластеров дифференцировки (CD) у пациенток с диффузной формой аденомиоза в среднюю стадию фазы пролиферации. А — видны единичные клетки CD 138+, Б — экспрессия CD 20+ отсутствует, В — повышение содержания CD 4+ (В) и CD 8+, Г — превалирование уровня экспрессии CD 8+ над CD4+. Иммуногистохимическое исследование, 400×

Современные исследования уделяют широкое внимание роли В-лимфоцитов (CD20+) в регенерации и трансформации эндометрия. Кроме того, их локальное повышение как в функциональном, так и в базальном слоях может указывать на наличие хронического эндометрита различной интенсивности [29; 163]. Тем не менее, мы не зафиксировали выраженных изменений в уровне В-лимфоцитов, по сравнению с другими индикаторами воспаления: только у 10 пациенток (20,4%) обнаружено двухкратное увеличение числа

иммунокомпетентных клеток (до 7 клеток в поле зрения), что коррелирует со слабыми проявлениями хронического эндометрита.

Известно, что нидационный потенциал эндометрия определяется на 6-8-й день после овуляции, что соответствует «окну имплантации». Патоморфологическая диагностика, выполненная на 18-21-й день менструального цикла, установила, что средней стадии фазы секреции слизистая оболочка матки морфологически соответствовала у 21 пациенток (42,9%), поздней стадии фазы пролиферации — у 16 пациенток (32,7%), ранней стадии фазы секреции — у 12 пациенток (24,5%). Несоответствие морфологической картины эндометрия дню менструального цикла у 28 наблюдаемых (57,1%) может свидетельствовать о сдвиге и неполноценности «окна имплантации».

Стероидные гормоны обеспечивают не только правильную фазовую трансформацию эндометрия в течение овариального цикла, но и продукцию клеток на поверхности эпителия — пиноподий, качественные и количественные показатели которых являются прогностическими критериями нидации. 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 [195]. Таким образом, для успешной имплантации созревание эндометрия, образование пиноподий и готовность эмбриона должны быть синхронны во времени и пространстве.

При морфометрической оценке биоптатов слизистой оболочки матки у пациенток с диффузной формой аденомиоза выявлено снижение способности поверхностного эпителия к формированию цитоплазматических выростов (Рисунок 18). Развивающиеся незрелые пиноподии, располагающиеся на 20-30% клеток апикальной мембраны, определялись у 27 пациенток (55,1%), что косвенно может указывать на недостаточность желтого тела и уровня прогестерона в плазме крови. У 13 пациенток (26,5%) зафиксированы зрелые безреснитчатые эпителиоциты — они занимали 60–70% поля зрения, что

коррелировало с изучаемой фазой менструального цикла. У 9 пациенток (18,4%) пиноподии отсутствовали, что, по всей вероятности, было сопряжено с выраженными дистрофическими изменениями glanduloцитов желез слизистой оболочки матки и могло приводить к дефектам имплантации.

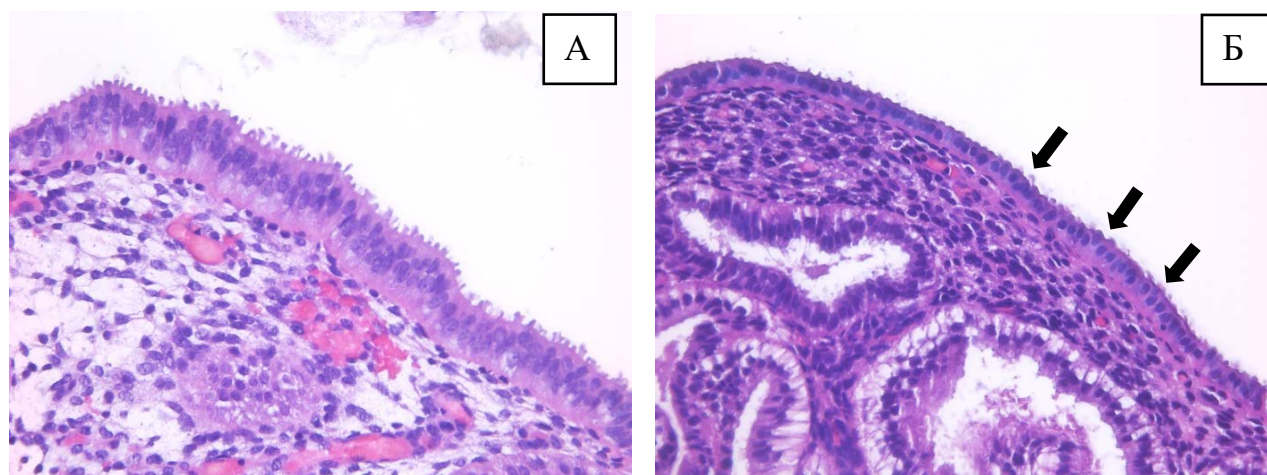


Рисунок 18 — Пиноподии в эндометрии у пациенток с диффузной формой аденомиоза в среднюю стадию фазы секреции: А — на поверхности апикальной мембраны определяются обильные зрелые пиноподии (70-80%); Б — на поверхности эпителия визуализируются развивающиеся куполообразные выросты в 25-35% клеток (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, 400× (А, Б).

Важной особенностью аденомиоза является, что способность эндометриоидных стромальных клеток синтезировать эстрадиол из холестерина посредством активации стероидного каскада. Это обуславливает локальную гиперэстрогению, и, в свою очередь, приводит к воспалению, способствуя увеличению степени выраженности нарушений и формированию дисфункции эндометрия [112]. При сравнительном анализе эстроген-прогестерон-рецепторного эндометриального «ответа» уровень экспрессии ER, аналогично средней стадии фазы пролиферации, отличался высокими значениями как в железистом, так и в стромальном компонентах у 30 пациенток (61,2%), статистически значимыми оказались также изменения в ядрах железистых ацинусов — $95,5 \pm 11,6$ баллов (Рисунок 19).

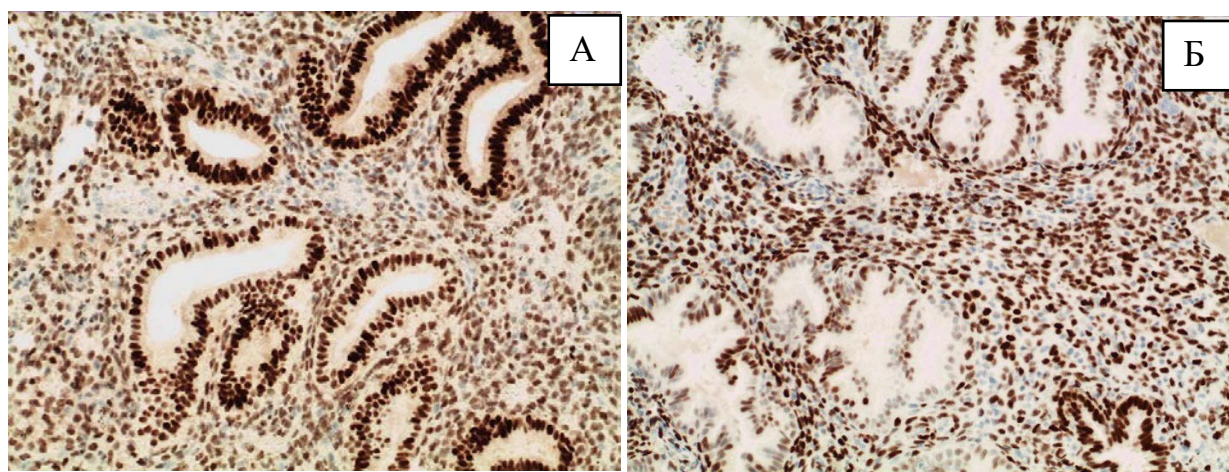


Рисунок 19 — Антитела к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам у пациенток с диффузной формой аденомиоза в среднюю стадию фазы секреции: А — повышение уровня экспрессии ER в железистом компоненте эндометрия, нормальная экспрессия ER в ядрах стромальных клеток; Б — нормальный уровень экспрессии PR в железистом и стромальном компартментах эндометрия. Иммуногистохимическое исследование, 200× (А, Б)

Считается, что длительная повышенная концентрация ER может быть следствием снижения прогестероновой активности, так как одной из функций прогестерона является регуляция выработки эстрогеновых рецепторов. В нашем исследовании у каждой третьей пациентки наблюдалась увеличенная продукция PR только в строме эндометрия ($244,7 \pm 19,6$ балла, $p > 0,05$), в железах их содержание соответствовало уровню показателя в группе сравнения (Таблица 15).

Таблица 15 — Сравнительная характеристика уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в среднюю стадию фазы секреции у пациенток с диффузной формой аденомиоза

Иммуногистохимическая реакция с антителами к ER и PR	Число пациенток, n	
	с диффузной формой (n=49)	в группе сравнения (n=30)
ER (железистый компонент)	90,5±14,1* (61–115)	74,5±7,8 (59–90)
ER (стромальный компонент)	97,9±12,8 (63–114)	93,4±10,6 (71–112)
PR (железистый компонент)	37,6±9,9 (18–56)	32,4±9,3 (18–48)
PR (стромальный компонент)	240,8±12,3 (221–275)	236,2±12,0 (220–266)

Примечание: ER — эстрогеновые рецепторы, PR — прогестероновые рецепторы, * $p \leq 0,05$ — различия статистически значимы

Особый интерес представляет экспрессия кластера иммунокомпетентных клеток, именуемых «натуральными киллерами» (NK-клетки), ответственными за секрецию антигена CD56+ (Рисунок 20).

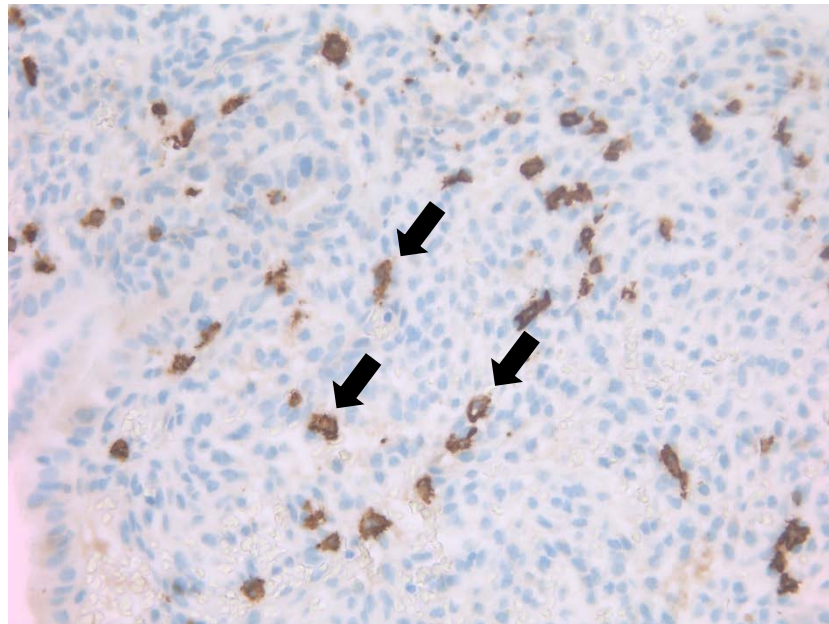


Рисунок 20 — Маркеры кластеров дифференцировки (CD) у пациенток с диффузной формой аденомиоза в среднюю стадию фазы секреции. Выявлено увеличение степени выраженности экспрессии CD 56+. Иммуногистохимическое исследование, 400×

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 [204]. На основании оценки окрашенных НК-клеток в поле зрения мы идентифицировали достоверные различия в отношении роста их уровня: у 12 пациенток (24,5%) — в 2,6 раза ($26,2 \pm 2,7$ клеток), у 15 (30,6%) — более чем в 3,7 раза ($37,8 \pm 1,8$ клеток), что указывало на несостоятельность в «окне имплантации» и наличие хронического эндометрита (Таблица 14).

Таким образом, в процессе выполненного исследования нами верифицирован дисбаланс стероидной регуляции в сторону усиления эстрогенового и ослабления прогестеронового звена у пациенток с диффузной формой аденомиоза, что на всех этапах патоморфологической диагностики характеризовалось нарушением морфофункционального состояния и рецептивности слизистой оболочки матки. Склонность к более выраженной экспрессии ER определялась не только в железах, но и в строме эутопичного

эндометрия. Экспрессия PR в эутопичном эндометрии, по сравнению с эстроген-чувствительностью тканей, не имела значимых различий с аналогичными показателями здоровых женщин, что можно расценивать как предиктор последующей полноценной секреторной трансформации слизистой оболочки матки. Аналогичные изменения зарегистрированы в секрети PR и в ядрах стромальных клеток эндометриальной ткани. Кроме того, при исследовании кластеров дифференцировки нами установлено существенное повышение CD138+, CD4+, CD8+, CD56+, что свидетельствовало о воспалительном процессе, ассоциированном с аденомиозом.

Детальная оценка эндометрия у 38 пациенток с узловой формой аденомиоза в среднюю стадию фазы пролиферации выявила более значимые нарушения рецептивности, чем при диффузной форме. Эндометрий коррелировал с днем овариального цикла только у 8 пациенток (21,1%), тогда как у остальных определялась асинхрония изменений слизистой оболочки матки соответственно исследуемой фазе менструального цикла. У 17 наблюдаемых (44,7%) морфологическая картина трактовалась как ранняя стадия фазы пролиферации, у 13 (34,2%) — как поздняя стадия. Представленные нарушения, по-видимому, обусловлены более выраженными процессами аутоиммунизации в условиях иммунодефицита, дискоординацией работы Т- и В-лимфоцитарного иммунитета. Кроме того, значимое при узловом аденомиозе повышение функциональной активности естественных киллеров способствует ускорению прогрессирования заболевания [185, 191].

При анализе показателей рецепторного статуса у большинства наблюдаемых — 28 пациенток (73,7%) — детерминировано увеличение выработки ER ($309,4 \pm 16,6$ баллов) и PR ($292,9 \pm 17,1$ балла) в железах эндометрия. Различия были статистически достоверны в сопоставлении с аналогичными показателями в группе сравнения ($p \leq 0,05$). Ввиду меньшей подверженности стромального компартмента колебаниям с течением времени уровень цитоплазматической экспрессии ER и PR стремился к параметрам у здоровых женщин (Рисунок 21).

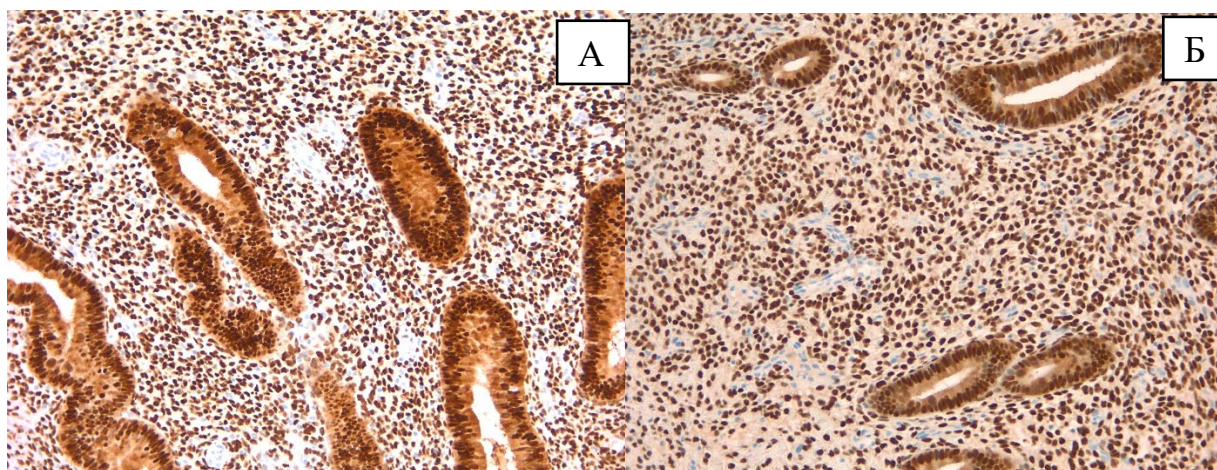


Рисунок 21 — Антитела к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам у пациенток с узловой формой аденомиоза в среднюю стадию фазы пролиферации: А — высокое содержание ER в железистом компоненте эндометрия, нормальная экспрессия в строме слизистой оболочки матки; Б — увеличение уровня PR в железах эндометрия, нормальная экспрессия PR в стромальных клетках слизистой оболочки матки. Иммуногистохимическая исследование, 200× (А, Б)

Наиболее значимые морфофункциональные изменения в эндометрии отмечены у обследуемых старше 35 лет с длительностью персистенции заболевания более 3 лет. У них концентрации ER и PR в железах эндометрия превышали среднегрупповые значения маркеров в 1,2 раза — $359,2 \pm 8,4$ баллов и $340,7 \pm 9,3$ баллов соответственно (Таблица 16).

Таблица 16 — Уровень экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в среднюю стадию фазы пролиферации у пациенток с узловой формой аденомиоза

Иммуногистохимическая реакция с антителами к ER и PR	Число пациенток, n	
	с узловой формой (n=38)	в группе сравнения (n=30)
ER (железистый компонент)	304,5±20,9* (264–368)	275,4±17,8 (248–310)
ER (стромальный компонент)	253,3±17,2 (226–281)	250,8±20,2 (218–285)
PR (железистый компонент)	288,6±23,4* (242–349)	268,4±21,3 (229–314)
PR (стромальный компонент)	228,2±24,9 (174–272)	230,8±21,9 (180–267)

Примечание: ER — эстрогеновые рецепторы, PR — прогестероновые рецепторы, * $p \leq 0,05$ — различия статистически значимы

Количественные параметры местного иммунитета свидетельствовали о более высокой степени эндометриальной дисфункции в группе в сравнении с пациентками с диффузной формой аденомиоза. У 30 обследуемых (78,9%) был повышен уровень плазматических клеток CD138+; у 17 (44,7%) — 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 (Таблица 17).

Таблица 17 — Уровень экспрессии маркеров иммунокомпетентных клеток в эндометрии у пациенток с узловой формой аденомиоза

Иммуногистохимическая реакция с антителами	Число пациенток, n	
	с узловой формой (n=38)	в группе сравнения (n=30)
CD 138+ (плазматические клетки)	4,8±1,2* (0–10)	0
CD 4+ (Т-хелперы)	22,3±2,4* (5–34)	3,8±1,2 (0–10)
CD 8+ (Т-супрессоры)	69,8±2,5* (9–106)	3,4±1,3 (0–10)
CD 20+ (В-лимфоциты)	1,6±0,7 (0–15)	1,4±0,3 (0–3)
CD 56+ (натуральные киллеры, NK-клетки)	32,7±2,0* (6–57)	4,7±1,5 (0–10)

Примечание: CD — кластер дифференцировки, * $p \leq 0,05$ — различия статистически значимы

Аналогичные изменения, как и у пациенток с диффузной формой аденомиоза, отмечены при оценке содержания субпопуляций Т-лимфоцитов. Концентрация CD8+ превалировала над уровнем CD4+, однако разница была более значима — у каждой второй наблюдаемой зафиксирован рост 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). Содержание В-лимфоцитов статистически не отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения, лишь у 5 (13,2%) наблюдаемых с неоднократными внутриматочными вмешательствами в анамнезе экспрессия CD20+ была повышена в 3,9 раза

($11,8 \pm 1,1$ клеток, $p \leq 0,05$). Отличительной чертой эутопического эндометрия при аденомиозе является наличие эстроген-индуцированного воспаления. Гиперэстрогения сопряжена с повышенной секрецией ароматазы и циклооксигеназы-2, стимулирующих синтез эстрогенов и простагландина E_2 , который, в то же время, поддерживает высокие концентрации всех стероидных гормонов, в частности эстрогенов [49, 112]. Наряду с этим хронический эндометрит сопровождается изменением иммунореактивности, диссоциацией воспалительных молекул, недостаточностью механизмов адаптации, приобретая аутоиммунный характер и замыкая порочный круг (Рисунок 22).

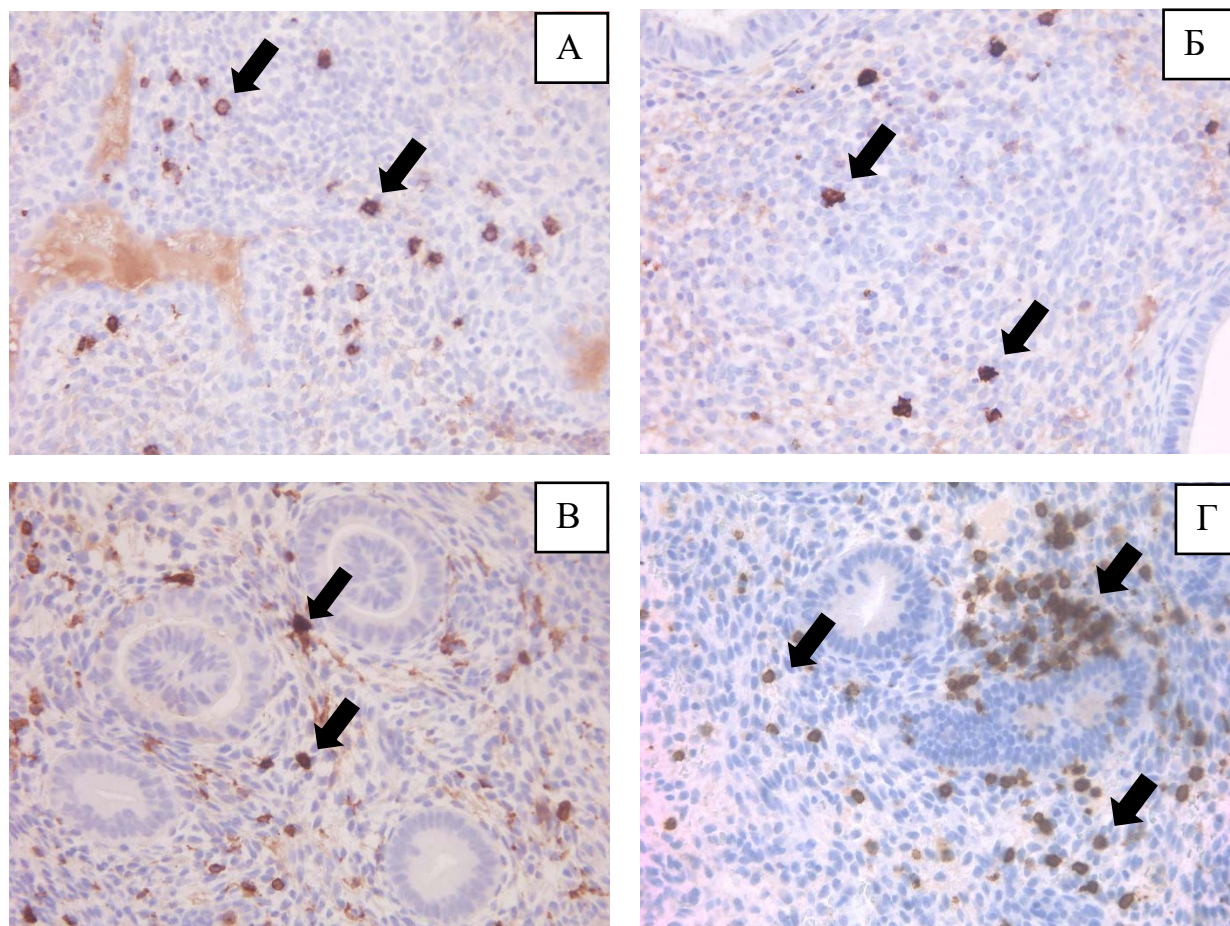


Рисунок 22 — Маркеры кластеров дифференцировки CD (стрелки) у пациенток с узловой формой аденомиоза в среднюю стадию фазы пролиферации. А — высокая экспрессия CD 138+, Б — незначительное содержание CD 20+, В — высокое содержание CD 4+, Г — значительная представленность CD 8+ и преобладание уровня экспрессии CD 8+ над CD4+. Иммуногистохимическое исследование, 400× (А-Г)

На следующем этапе мы интерпретировали морфологические особенности слизистой оболочки матки у пациенток с узловой формой аденомиоза в промежуток «окна имплантации». Пайпель-биопсия эндометрия совпадала с серединой лютеиновой фазы у каждой четвертой наблюдаемой, у остальных зарегистрирована дискоординация поэтапной перестройки эндометриальной ткани относительно дня менструального цикла: у 19 пациенток (50,0%) эндометрий классифицирован как поздняя стадия фазы пролиферации, у 10 (26,3%) — ранняя секреторная фаза.

Качественный и количественный анализ пиноподии-содержащих клеток свидетельствовал о высокой доле нарушения динамики их формирования, доминировали участки апикальной части слизистой оболочки матки без куполообразных выростов. Более чем в половине случаев — 22 пациентки (57,9%) — цитоплазматические выпячивания идентифицированы как незрелые, располагающиеся на 20-35% поверхности эпителия, что демонстрирует задержку секреторной трансформации эндометрия по железистому компоненту. У 6 пациенток (15,8%) пиноподии выглядели как развитые и многочисленные, лоцирующиеся более, чем на 70% поверхности апикальной мембраны, у 10 (26,3%) — пиноподии не визуализировались, что, вероятно, сопряжено с альтерацией и недостаточностью «окна имплантации» (Рисунок 23).

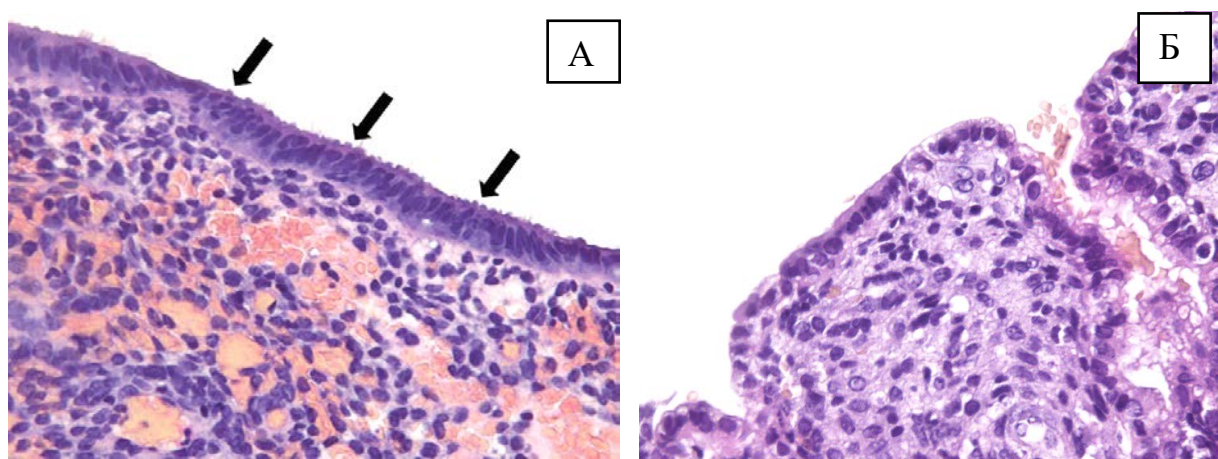


Рисунок 23 — Пиноподии в эндометрии у пациенток с узловой формой аденомиоза в среднюю стадию фазы секреции: А — на поверхности эпителия эндометрия определяются немногочисленные незрелые пиноподии (15–20%) (стрелки); Б — на поверхности апикальной мембраны куполообразные выросты не визуализируются. Окраска гематоксилином и эозином, 400× (А, Б)

Аденомиоз сказывался и на синтезе эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Верифицировано увеличение в 1,4 раза интенсивности экспрессии ER ($103,4 \pm 13,2$ балла) и PR ($46,2 \pm 9,7$ баллов) в ядрах железистых структур у 31 пациентки с узловой формой аденомиоза (81,6%), $p \leq 0,05$ (Рисунок 24).

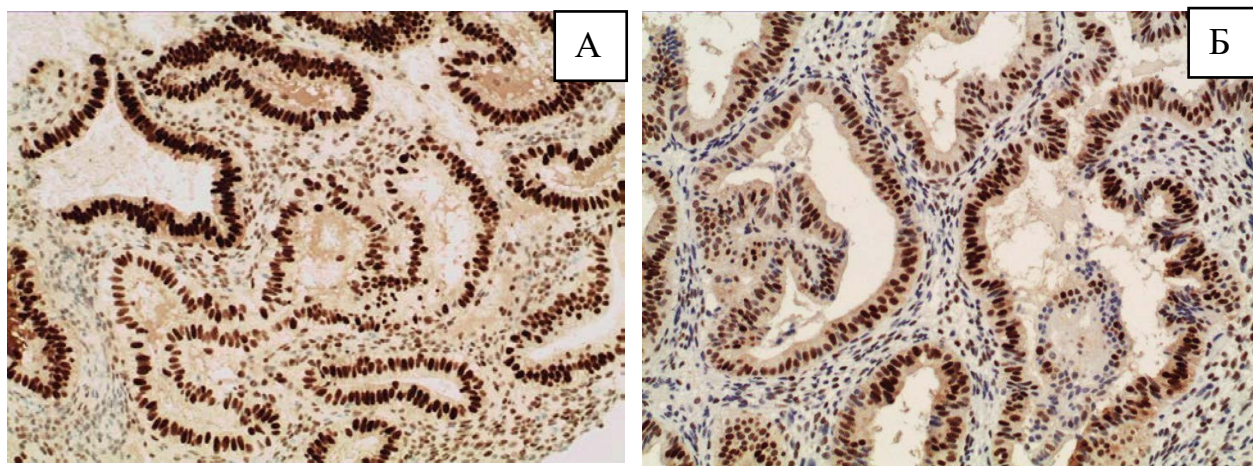


Рисунок 24 — Антитела к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам у пациенток с узловой формой аденомиоза в среднюю стадию фазы секрции: А — повышение уровня ER в железистом компоненте эндометрия, нормальная экспрессия в строме слизистой оболочки матки; Б — повышение уровня PR в железистом компартменте эндометрия, нормальная экспрессия PR в строме слизистой оболочки матки. Иммуногистохимическое исследование, $200\times$ (А, Б)

В отношении выраженности ИГХ экспрессии ER и PR в ядрах стромальных клеток значимых сдвигов выявлено не было, у каждой третьей пациентки зафиксировано повышенное содержание рецепторов к эстрогену ($99,6 \pm 13,4$ баллов), однако статистической разницы получено не было (Таблица 18). Отсутствие изменений в количественном уровне прогестероновых рецепторов в строме слизистой оболочки матки может быть сопряжено с индукторным влиянием гиперпродукции эстрогеновых рецепторов на выработку рецепторов к прогестерону. Изменение метаболизма эстрогенов с развитием местной гиперэстрогении является основополагающим звеном в пролиферативных процессах, инициируемых эндометриозом, и изначально препятствует адекватной

реализации прогестерон-позитивных событий, направленных на подготовку слизистой оболочки матки к беременности. Как итог формируется прогестерон-резистентность — одна из главных особенностей эутопического эндометрия при аденомиозе. При этом на фоне удовлетворительного количества биодоступного прогестерона происходит неправильная индукция прогестероновых рецепторов и нарушается транскрипция аналогичного гена, что в последующем сопровождается эндометриальной недостаточностью [49].

Таблица 18 — Уровень экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в среднюю стадию фазы секреции у пациенток с узловой формой аденомиоза

Иммуногистохимическая реакция с антителами к ER и PR	Число пациенток, n	
	с узловой формой аденомиоза (n=38)	в группе сравнения (n=30)
ER (железистый компонент)	99,5±13,1* (76–121)	74,5±7,8 (59–90)
ER (стромальный компонент)	96,4±10,8 (77–119)	93,4±10,6 (71–112)
PR (железистый компонент)	44,3±10,2* (21–70)	32,4±9,3 (18–48)
PR (стромальный компонент)	237,8±11,9 (216–267)	236,2±12,0 (220–266)

Примечание: ER — эстрогеновые рецепторы, PR — прогестероновые рецепторы, * $p \leq 0,05$ — различия статистически значимы

При определении уровня экспрессии одной из популяций натуральных киллеров CD56+ выявлен его рост у доминирующего количества пациенток: в 3,4

раза у 15 обследуемых (39,5%) — $34,5 \pm 2,6$ клеток и в 4,5 раза у 16 обследуемых (42,1%) — $45,7 \pm 2,1$ клеток, что было ассоциировано с выраженным хроническим эндометритом (Таблица 18, рисунок 25). Мы предполагаем, что степень активности маточных НК-клеток обусловлена воздействием эстрадиола. Действительно, в литературе представлены сообщения о том, что миграция естественных киллеров имеет прямую корреляцию с продукцией эстрогенов, которые обеспечивают секрецию НК-клетками ангиогенных факторов [16].

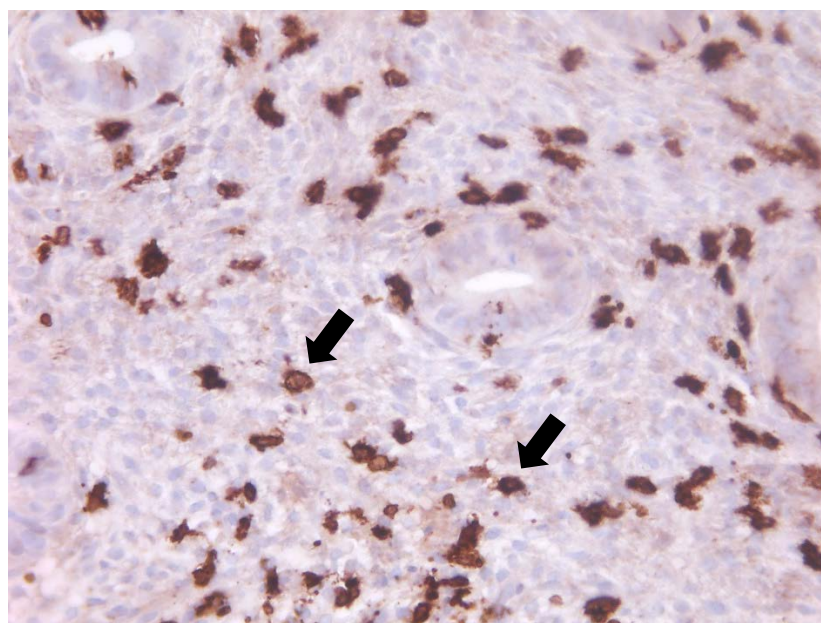


Рисунок 25 — Маркеры кластеров дифференцировки (CD) у пациенток с узловой формой аденомиоза в среднюю стадию фазы секреции. Зафиксирована достоверно высокая экспрессия CD 56+. Иммуногистохимическое исследование, 400×

Выявленные данные позволяют предположить, что узловатая форма аденомиоза связана с более высокой частотой диагностики эндометриальной дисфункции, что выражается в отставании фазы менструального цикла от календарного дня, минимальном числе или отсутствии пиноподии-содержащих клеток, дисбалансе рецепторов к стероидным гормонам с формированием гиперэстрогении и резистентности к прогестерону, высоком содержании иммунокомпетентных клеток, свидетельствующем о хроническом воспалении. Эти

изменения приводят к снижению функциональных способностей и эстроген-прогестерон-рецепторного «ответа» слизистой оболочки матки, шансов на последующий адекватный «диалог» «бластоциста-эндометрий» и успешное наступление беременности.

После изучения профиля экспрессии маркеров мы определили прогностический потенциал каждого параметра морфофункционального состояния эндометрия у пациенток двух групп с помощью построения ROC-кривых — *Receiver Operating Characteristic*. Была рассчитана площадь под кривой (*Area Under Curve* — *AUC*), где большее численное отклонение от опорной линии ($<0,4-0,6<$) свидетельствует о предиктивной значимости показателя.

ROC-анализ методов оценки рецептивности эндометрия показал, при диффузной форме аденомиоза площадь под кривой для эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железах и стромах эндометрия составила: ER (железы) — 0,73, ER (строма) — 0,48, PR (железы) — 0,63, PR (строма) — 0,45; при узловой — ER (железы) — 0,78, ER (строма) — 0,43, PR (железы) — 0,74, PR (строма) — 0,57 соответственно (Рисунок 26).

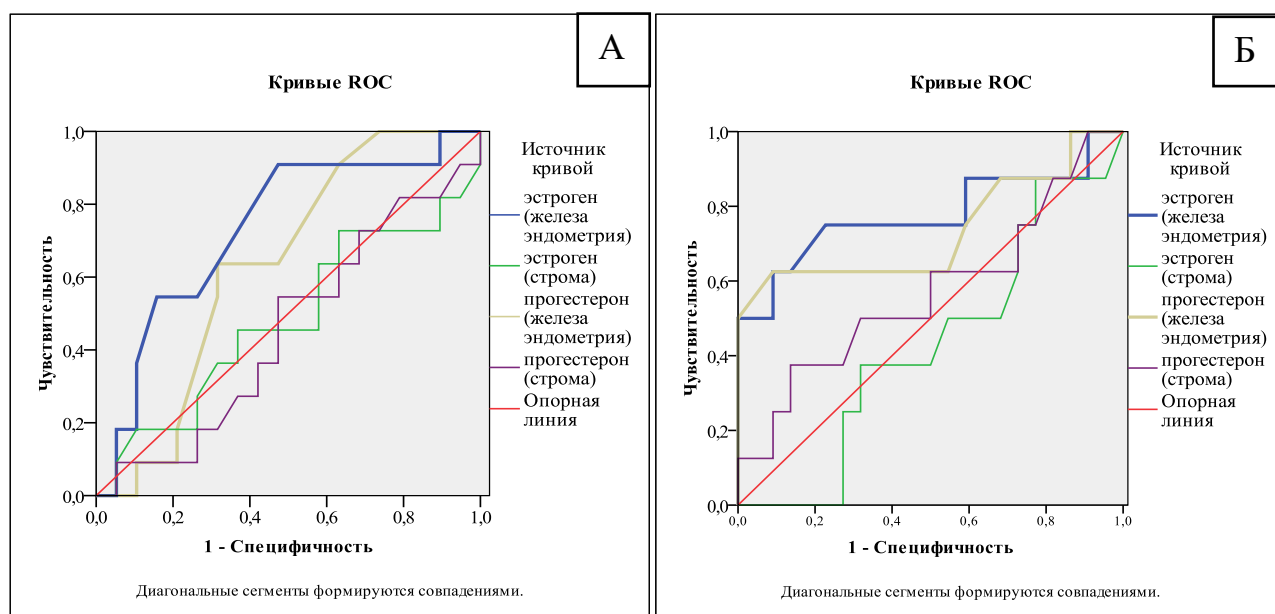


Рисунок 26 — Прогностическая значимость рецепторов к эстрогену и прогестерону в эндометрии при диффузной (А) и узловой (Б) формах аденомиоза в соответствии с ROC-анализом

Площадь под кривой в отношении иммунокомпетентных клеток при диффузной форме равнялась: CD138+ 0,82, CD20+ 0,67, CD4+ 0,69, CD8+ 0,75, CD56+ 0,87; при узловой форме — CD138+ 0,83, CD20+ 0,49, CD4+ 0,58, CD8+ 0,37, CD56+ 0,77 (Рисунок 27).

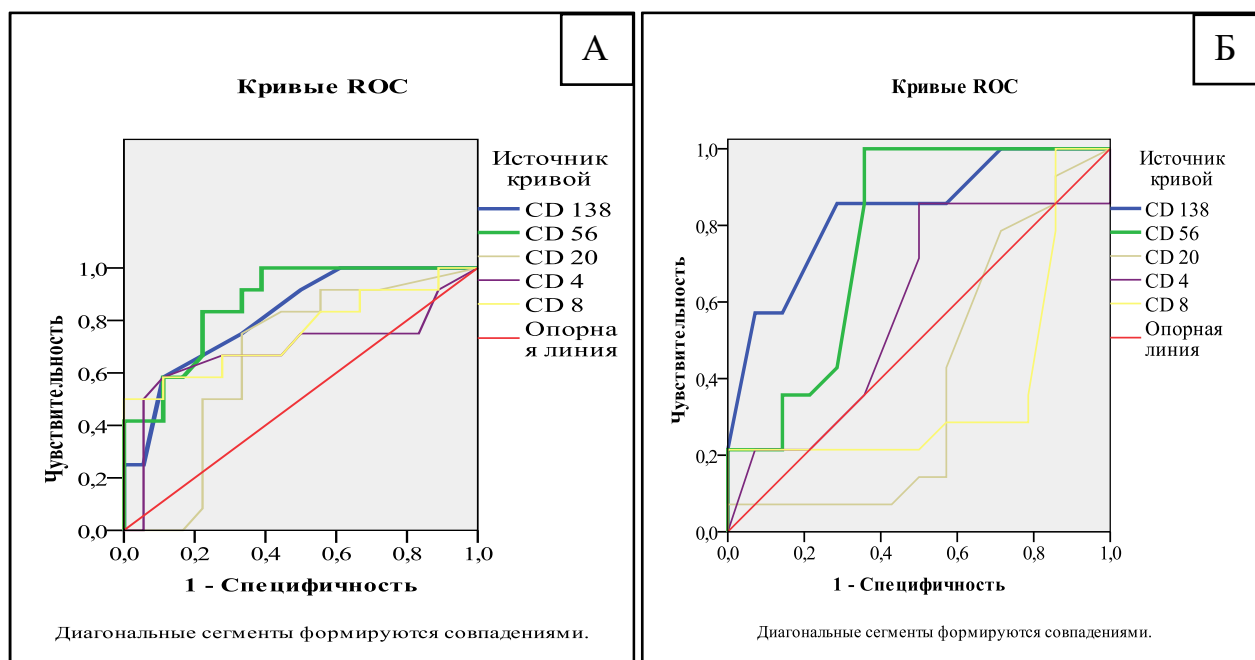


Рисунок 27 — Прогностическая значимость кластеров дифференцировки в эндометрии при диффузной (А) и узловой (Б) формах аденомиоза в соответствии с ROC-анализом

Для пиноподий при диффузной форме аденомиоза значения площади под кривой соответствовали следующим стадиям: развивающиеся — 0,43, развитые — 0,95, регрессирующие цитоплазматические выросты — 0,48, при узловой форме: развивающиеся куполообразные выросты — 0,48, развитые — 0,99, регрессирующие — 0,42 (Рисунок 28).

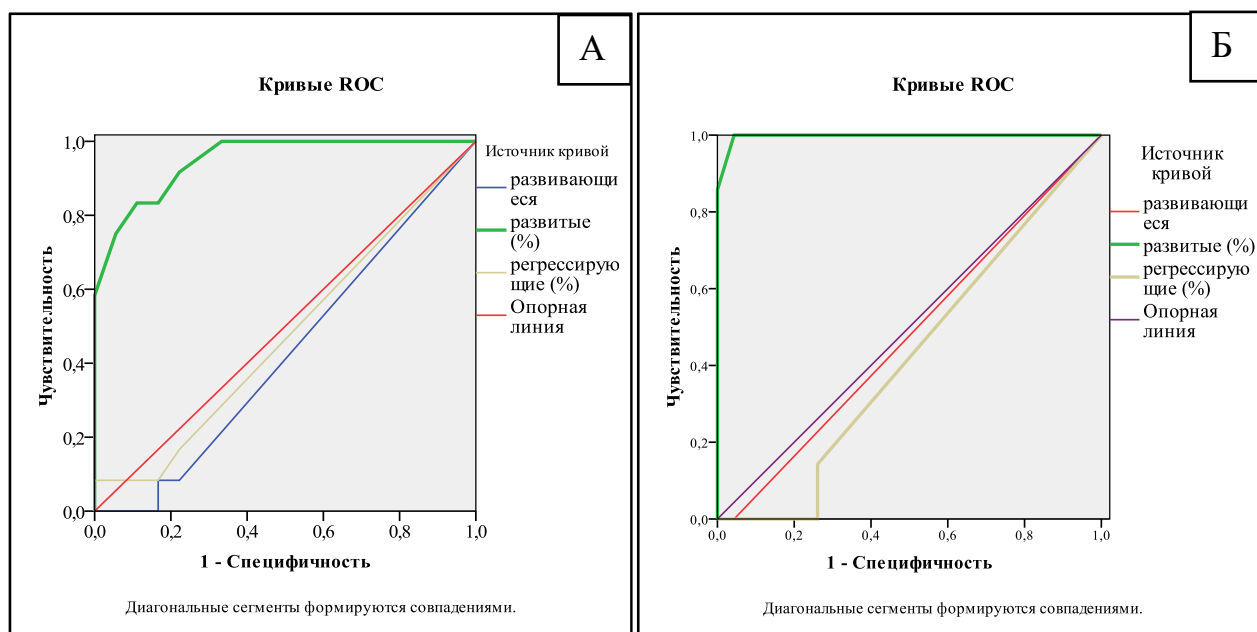


Рисунок 28 — Прогностическая значимость пиноподий апикальной мембраны эндометрия при диффузной (А) и узловой (Б) формах аденомиоза в соответствии с ROC-анализом

Согласно рассчитанным индикаторам, наиболее точными патоморфологическими диагностическими критериями при диффузной форме аденомиоза представились ER в железистом компоненте эндометрия, CD138+, CD56+, CD8+, пиноподии. Среди пациенток с узловой формой аденомиоза значимые отклонения наблюдались в отношении ER и PR в ядрах железистых ацинусов, CD138+, CD56+, CD8+, пиноподий апикальной мембраны.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эндометриоз остается одной из наиболее актуальных вопросов современной гинекологии, который требует более детального рассмотрения. Необходимость исследований обусловлена рядом факторов: высокой распространенностью заболевания в репродуктивном возрасте, развитием тяжелых клинических проявлений (аномальные маточные кровотечения, дисменорея, тазовая боль, диспареуния), необходимостью проведения гистерэктомии, высокой частотой бесплодия, неблагоприятным влиянием на репродуктивные исходы, значительным снижением качества жизни пациенток [97; 143; 173; 220; 221; 226].

Важно отметить, что при изучении аденомиоза фокус внимания специалистов прикован к субэндометриальному слою миометрия. При обозначении данной зоны, где происходит инвагинация базальной мембраны в мышечный слой, могут применяться различные термины: архиметра, внутренний слой миометрия, субваскулярный слой, соединительная (переходная, узловая) зона. Номенклатурное разнообразие подчеркивает важность этой анатомической структуры, с точки зрения этиологии, патогенеза и клинических проявлений аденомиоза, а также ее роли в идентификации инструментальными методами исследования [132; 164].

Несмотря на длительную историю изучения, до настоящего времени остаются неизвестными многие вопросы этиологии и патогенеза данного заболевания, сохраняются и значительные трудности диагностики и лечения [3; 10; 99; 113; 119].

Сегодня аденомиоз трактуется как особая форма эндометриоза, которая ассоциирована не только со старшей возрастной группой, но наблюдается среди молодых пациенток, не имеющих отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза [54; 162; 167]. По приблизительным оценкам, распространенность аденомиоза колеблется от 10–15% до 60-70%, в зависимости от обследуемой популяции и используемых методов диагностики, на долю

аденомиоза в репродуктивном возрасте приходится до 37,6 % случаев [51; 65; 91; 110; 119; 165; 167; 197].

Несмотря на высокую частоту распространения аденомиоза, до настоящего времени нет единого мнения о его патогенезе и механизмах влияния на фертильность. Возможно, в основе развития заболевания лежит патология соединительной зоны как самостоятельной структурной единицы, оказывая негативное влияние на реализацию репродуктивной функции.

Неинвазивная диагностика ранних стадий аденомиоза остается крайне актуальной и до сих пор нерешенной задачей. Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о необходимости пересмотра критериев оценки состоятельности эндометрия при аденомиозе с учетом возможностей современных методов исследования, внедренных в клиническую практику, таких как УЗ-сканирование в режимах 2D/3D, МРТ, СЭГ. Кроме того, необходимо принимать во внимание современные биологические индикаторы патоморфологической оценки рецептивности эндометрия.

Изложенные выше доводы позволили детерминировать цель научно-квалификационной работы: определить морфофункциональное состояния эндометрия у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза на основании ультразвуковых, патологоанатомических и ИГХ критериев.

Дизайн работы соответствовал проспективному когортному исследованию. Нами изучены интеграционная состоятельность железистого слоя матки у 104 пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза.

Критериями включения в исследование были: 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 полугода до начала обследования, ИМТ в пределах нормативных значений по данным ВОЗ — 18,5–30 кг/м². Обязательным условием являлось подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения служили пороки развития матки, миома матки,

воспалительные заболевания матки и придатков, злокачественные опухоли, эндокринные заболевания, лактация и беременность.

Пациентки ранжированы на две группы, в первую группу вошло 58 женщин с диффузной формой аденомиоза (ДФА), во вторую группу — 46 с узловой формой (УФА). Группу сравнения составили 30 соматически здоровых женщин репродуктивного возраста от 18 до 40 лет с нормальным менструальным циклом, не принимавшие эстроген-гестагенные препараты в течение двух лет и обратившиеся в клинику для подбора контрацепции.

Ультрасонографические исследования проводили в двухмерной пространственной ориентации в серошкальном режиме, степень альтерации эндометриальной зоны оценивали согласно консенсусу Морфологической Сонографической Оценке Матки (MUSA) при аденомиозе.

После изучения двухмерных предикторов эндометриоза матки, аппарат переводили 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.

Сономорфологический анализ эндометрия выполняли в первую фазу менструального цикла (5-7-й день), а также в период «окна имплантации» (18-21-й дни).

После оценки интеграционной способности эндометрия при помощи 2D УЗИ осуществляли трехмерное сканирование матки в режиме энергетического доплеровского картирования с постобработкой полученных изображений в прикладной программе VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided Analysis). Анализировали объем эндометрия и индексы трехмерной пространственной гемодинамики (VI, FI, VFI).

Магнитно-резонансную томографию производили в период «окна имплантации». В соответствии со стандартами сканирование выполняли по «осям» тела матки для оценки ее формы и структуры. На томограммах достигалось сохранение зональности матки на всем протяжении. Измерения

осуществляли на изображениях в сагиттальной плоскости. На полученных томограммах оценивали толщину передней и задней стенок матки; симметричными их считали при толщине относительно друг друга равной от 0,9 до 1,1. Проводили измерение переходной зоны миометрия.

Микроскопически в функциональном слое матки проводили оценку соответствия трансформации желез фазе менструального цикла, определяли процентное количество клеток, содержащих на своей апикальной поверхности пиноподии. Используя ИГХ, производили оценку экспрессии антител к CD138+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+ в строме эндометрия.

В соответствии с клинико-анамнестическими данными, возраст женщин варьировал от 19 до 42 лет. Пациентки соответствовали периоду репродуктивной зрелости, преобладающее их большинство находилось в возрасте от 25 до 36 лет. Полученные нами данные не противоречат доступным литературным источникам: в настоящее время аденомиоз трактуется как особая форма эндометриоза, которая ассоциирована не только со старшей возрастной группой, но и наблюдается среди молодых пациенток, не имеющих отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза [54; 162; 167]. Согласно данным последних лет, распространенность эндометриоза матки среди обследуемых моложе 40 лет составляет около 23%, у наблюдаемых старше 40 лет — 25% [193].

Межгрупповой анализ возраста исследуемых выявил, что преобладающее большинство пациенток с диффузной формой аденомиоза находились в позднем репродуктивном возрасте — 47 (81,0%), в то время как возраст каждой второй пациентки с узловой формой не превышал 30 лет — 26 (56,5%). Статистический анализ зафиксировал достоверные различия в средневозрастных значениях: средний возраст пациенток с диффузной формой составил $36,9 \pm 0,7$ лет, что в 1,5 раза превышает аналогичный показатель при узловой форме — $24,6 \pm 0,9$ лет ($p < 0,05$). Тенденция подобного распределения возраста у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза подтверждалась также в работах других авторов [28; 110].

Изучение роли аденомиоза представляет актуальность и в развитии первичного и вторичного бесплодия. Эндометриоз тела матки занимает второе место среди факторов infertility. Вторичное бесплодие наблюдается при этом в 4 раза чаще [78; 116]. Жалобы на отсутствие беременности в течение года и более при регулярной половой жизни без предохранения предъявляли пациентки обеих групп. С достоверной значимостью доля больных с узловой формой аденомиоза как с первичным, так и со вторичным бесплодием — 13 пациенток (28,3%) и 9 пациенток (19,6%) соответственно — превышала долю женщин с подобными жалобами при диффузной форме аденомиоза. Первичное бесплодие при диффузной форме выявлено у 6 пациенток (10,3%), вторичное — у 9 пациенток (15,5%). Бессимптомное течение аденомиоза у обследуемого контингента подтверждает сложность ранней диагностики эндометриоз-ассоциированного бесплодия (Harvey, J. K., 2019). Продолжительность infertility варьировала в широких пределах: от 5 до 7 лет.

Естественное угасание репродуктивной функции у женщин старше 30–35 лет снижает возможность ее реализации даже при применении ВРТ [190]. Аденомиоз усугубляет эту ситуацию, поскольку ведет к нарушению нидационной состоятельности эндометрия и влияет не только на способность к зачатию, но и на течение и исход беременности. Есть сведения, что самопроизвольное прерывание беременности наблюдается у 1,9%, а преждевременные роды у 15,1% пациенток с аденомиозом [100]. Infertility, которую изолированно может вызвать аденомиоз, подчеркивает актуальность настоящей работы.

Выявленная в нашем исследовании высокая частота аномальных маточных кровотечений у 44 из 104 (42,3 %) не противоречит представленным данным в литературных источниках. Согласно анализу, наиболее часто регистрируемыми жалобами у пациенток были хроническая тазовая боль, различные нарушения менструального цикла (болезненные менструации, скудный характер кровяных выделений из половых путей в течение 2–5 дней после менструации, кровяные выделения до менструации, обильные менструальные выделения, ациклические

кровяные выделения из половых путей), а также боли, возникающие во время полового акта (диспареуния). Описанные нарушения, согласно данным литературы, свидетельствуют о нарушении в работе гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [6; 200]. Дальнейший анамнестический анализ менструальной функции зафиксировал, что средний возраст наступления менархе соответствовал популяционному.

Клинико-анамнестическая систематизация сопутствующей экстрагенитальной патологии у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза свидетельствовала об отсутствии выраженных нарушений работы жизненно-важных систем организма, требующих постоянной медикаментозной терапии. Из всех выявленных экстрагенитальных заболеваний, преобладала патология желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем, что соответствует общепопуляционной тенденции, согласно ВОЗ.

Эндометриоидные гетеротопии при аденомиозе как генетически детерминированные очаги инвазии обладают высокой экспрессией факторов роста, которые обуславливают повышенную пролиферативную активность и неоангиогенез [10]. Эти процессы сопряжены с морфофункциональными нарушениями эндометрия, которые приводят к его нидационной несостоятельности.

Последовательная трансформация эндометрия в течение менструального цикла соответствовала ультразвуковым индикаторам, что подтверждается многочисленными исследованиями [53]. В конце XX века появились работы, которые свидетельствовали о несоответствии паттерна эндометрия с фазой менструального цикла при эндометриозе [183]. Для углубленного понимания и определения степени морфофункциональной несостоятельности эндометрия, нами была предпринята попытка не только изучить его узор, но и провести градацию толщины на умеренно и экстремально тонкий.

Ультрасонография в режиме цветового доплеровского картирования дает возможность анализировать интраорганный архитектонику, особенности

неоангиогенеза и перфузию в дистальных ветвях сосудистого дерева матки. У пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза нами впервые исследованы эхографические предикторы морфофункциональной состоятельности железистого слоя матки.

Согласно проведенному исследованию ультрасонографический мониторинг в период «окна имплантации» пациенток с диффузной формой аденомиоза позволил зафиксировать в преобладающем числе случаев — 39 пациенток (67,2%) — паттерн эндометрия, соответствующий контрольной группе: отмечалась повышенная эхогенность переднего и заднего листков, гиперэхогенная линия на границе соприкосновения теряла свою прямолинейность и становилась прерывистой и плохо идентифицируемой, что соотносилось с секреторной фазой менструального цикла. В среднюю лютеиновую фазу менструального цикла у большинства пациенток с узловой формой аденомиоза — 27 (58,7%) — эндометрий имел среднюю эхогенность, что не совпадало с днем менструального цикла и было сопоставимо с поздней пролиферативной фазой. Плотнo прилегающие друг к другу однородной эхогенной структуры передний и задний листки слизистой оболочки матки образовывали тонкую и хорошо визуализируемую гиперэхогенную полосу в центре М-эхо. Граница между эндометрием и миометрием была очерчена четким гиперэхогенным контуром.

Косвенные ультразвуковые признаки перенесенного воспаления слизистой оболочки матки идентифицировались как неровность камбиального слоя слизистой оболочки, наличие гетероэхогенных структур и гиперэхогенных включений с акустическим эффектом, соответствующих, вероятнее всего, фиброзированным участкам. Кроме того, отмечалась неровность и зубчатость эндометриально-миометриальной границы. Вариации описанной эхографической картины зафиксированы у каждой третьей пациентки с узловой формой аденомиоза и только у каждой шестой — при диффузной форме.

Сонографические признаки хронического эндометрита нашли подтверждение при изучении анамнеза: у пациенток имелись указания на инструментальное удаление остатков плодного яйца, гистероскопию с раздельным диагностическим выскабливанием в связи с аномальным маточным кровотечением, а также использование в качестве метода контрацепции внутриматочную инертную спираль. Логичным представляется суждение о том, что внутриматочные манипуляции травматического характера приводят к вялотекущему хроническому воспалению эндометрия, результатом которого является истощение слизистой оболочки [213].

Выявленная корреляция описывалась и в работах других авторов, которые предполагают ассоциативную связь перенесенного ранее воспалительного процесса и альтерации базального слоя эндометрия, что приводило к изменениям по типу гипопластических эндометриопатий. В нашем исследовании у пациенток с эхографической картиной перенесенного эндометрита наблюдались асинхронизация трансформации и несоответствие узора эндометрия дню менструального цикла.

Согласно современным представлениям, высокоструктурированный железистый слой матки состоит из эпителиальных, стромальных и иммунокомпетентных клеток, которые имеют тропность к стероидным гормонам различной степени выраженности в течение менструального цикла [42; 53]. Описанные ранее морфофункциональные нарушения могут быть следствием комбинированной несостоятельности стероидогенеза и чувствительности многокомпонентного рецепторного аппарата эндометрия к половым гормонам. Важно отметить, что дополнительный вклад в снижение нидационного потенциала слизистой оболочки матки у пациенток с аденомиозом вносит альтерация переходной — эндометриально-миометральной зоны. Этот процесс сопровождается нарушением гемодинамических характеристик в дистальных отделах маточной артерии и, как следствие, приводит к гипотрофии эндометриальной ткани. Данные патофизиологические изменения отражаются не только на узоре железистого слоя матки, но и на его толщине.

Последнее десятилетие в многочисленных научных работах оперируют термином «тонкий эндометрий», предполагающим толщину М-эхо 7-8 мм в период «окна имплантации», что подразумевает снижение имплантационной состоятельности [12; 35; 41, 43; 123; 158; 177, 207, 228]. Принимая во внимание современные данные литературы, следует, что изолированная оценка толщины и узора эндометрия обладают высокой прогностической ценностью в отношении имплантации.

Для углубленного понимания и определения степени морфофункциональной несостоятельности эндометрия, мы впервые предприняли попытку градации толщины эндометрия у пациенток с аденомиозом на умеренно тонкий (с вариацией от 6,0 до 8,0 мм) и экстремально-тонкий (от 3,0 до 5,9 мм).

Ультрасонографический мониторинг в период «окна имплантации» пациенток с диффузной формой аденомиоза позволил зафиксировать толщину М-эхо в преобладающем числе случаев — 39 пациенток (67,2%) — в пределах 7,7–12,3 мм ($9,3 \pm 0,6$ мм), что соответствовало аналогичным показателям в популяции. Каждая третья пациентка — 19 (32,8 %) — имела умеренно тонкий эндометрий, который не превышал 7,5 мм ($6,3 \pm 0,3$ мм). Собранный анамнез свидетельствовал, что пациентки перенесли внутриматочные вмешательства или были в позднем репродуктивном возрасте. В когорте обследуемых с диффузной формой аденомиоза пациенток с экстремально тонким эндометрием не выявлено.

У каждой второй пациентки с узловой формой аденомиоза — 27 (58,7%) — лоцировался умеренно тонкий эндометрий со средним значением М-эхо $7,3 \pm 0,7$ мм. Экстремально тонкий эндометрий в пределах от 3,1 до 5,7 мм ($4,2 \pm 0,3$ мм) определен у 11 пациенток (23,9%), что, по мнению большинства авторов, является критическим показателем для успешной имплантации бластоцисты [70]. Толщина М-эхо, соответствующая показателям группы сравнения — $10,2 \pm 0,7$ мм (7,6–11,9 мм) — зафиксирована только у 8 пациенток (17,4%). Ультразвуковая морфометрия показала, что у преобладающего большинства обследуемых

толщина М-эхо была достоверно ниже, в сравнении с показателями в группе сравнения. Тонкий эндометрий — у 27 пациенток (58,7%) — в 1,5 раза, экстремально тонкий — у 11 пациенток (23,9%) — в 2,6 раза ($p < 0,05$).

Если считать толщину М-эхо маркером успешной интеграции бластоцисты в эндометрий, нельзя не упомянуть ряд важных научных изысканий. В 2016 году команда S. Petousis показала на примере 2 334 пациенток, готовящихся к ЭКО, что толщина эндометрия менее 7 мм имеет прямую связь с безуспешными циклами экстракорпорального оплодотворения [190]. J. C. Kasius с соавт. еще в 2011 году изучили толщину М-эхо у 981 бесплодных женщин и выявили, что толщина эндометрия менее 6 мм в значительной мере снижает частоту наступления и благоприятного исхода беременности [159]. По данным метаанализа 11 исследований с суммарным включением 39 тысяч пациенток, толщина более 7 мм может использоваться как маркер рецептивности эндометрия с высокой чувствительностью (99%), но крайне низкой специфичностью (3%) [123]. Как отмечено, множество авторов сходятся во мнении, что для успеха в наступлении и исходе гестации, толщина М-эхо не должна быть меньше 8 мм, наиболее благоприятной является толщина 10 мм и более, мы поддерживаем данную позицию. Тем не менее, следует указать, что в литературе отмечаются единичные наблюдения наступления беременности при более низкой толщине эндометрия (4 мм) [215].

Двухмерное эхографическое изображение в серошкальном формате до настоящего времени остается высокоинформативным рутинным неинвазивным методом оценки морфофункциональной состоятельности эндометрия. С внедрением трехмерной визуализации появилась возможность определения объема слизистой оболочки матки, что сводит к минимуму диагностические неточности при измерении ее толщины благодаря многопараметрической ультразвуковой картине высокой четкости, получаемой за счет аппаратной автоматизации [156; 223].

Объем ткани слизистой оболочки матки у пациенток с диффузным аденомиозом и умеренно тонким эндометрием — 19 (32,8 %) — был достоверно

ниже, по сравнению с популяционными значениями. У пациенток с неизменным эндометрием — 39 (67,2%) — не выявлено достоверных отличий с аналогичными показателями из группы сравнения.

Объем эндометрия у пациенток с узловым аденомиозом и умеренно тонким функциональным слоем — 27 (58,7%) — составил $1,81 \pm 0,3 \text{ см}^3$ ($1,63\text{--}2,12 \text{ см}^3$) и был в 1,6 раза ниже, по сравнению с таким же показателем в группе сравнения ($p < 0,05$). Положительная корреляция между толщиной слизистой оболочки и ее объемом выявлена также у 11 пациенток (23,9%) с экстремально тонким эндометрием. Исследуемый показатель варьировал в пределах от 0,65 до $1,78 \text{ см}^3$, составляя в среднем $1,13 \pm 0,4 \text{ см}^3$, что 2,6 раза ниже популяционных значений ($p < 0,05$). Только у каждой шестой пациентки с узловой формой аденомиоза — 8 (17,4%) — объем эндометрия статистически не отличался от значений у фертильных женщин. Нами идентифицирована положительная корреляция между показателями двухмерной и трехмерной реконструкции слизистой оболочки матки, что согласуется с исследованиями, выполненными другими авторами [21].

Секреторный паттерн эндометрия, его удовлетворительные толщина и объем являются основой для успешной имплантации оплодотворенной яйцеклетки, тем не менее, противоречивые данные относительно наиболее точных маркеров нидационной состоятельности эндометрия вызывают оживленные дискуссии.

Сегодня в фокус внимания авторов все чаще попадает изучение интраорганной гемодинамики. С наличием доплеровского блока высокого разрешения на аппаратах экспертного класса стало возможным осуществлять корректную идентификацию и анализ как качественных, так и количественных показателей концевых ветвей сосудистого бассейна а. uterina. Мы убеждены, что на современном этапе развития медицины комплексное суждение о функциональном состоянии эндометрия должно основываться и на цветовом доплеровском картировании с количественным спектральным анализом

перфузии концевых сосудов бассейна маточной артерии, обеспечивающих трофику эндометриальной и субэндометриальной зон. Мы находим данный подход рациональным и имеющим высокое значение для прогноза успешного наступления беременности, как отмечают и другие авторы [200].

При изучении интраорганного кровоснабжения матки анализировались симметричность и интенсивность цветовых локусов сосудистого дерева матки. Мы сочли целесообразным анализ перфузии в а. *radialis*, базальных и спиральных артериях, питающих переходную, субэндометриальную и эндометриальную зоны.

В режиме цветового доплеровского картирования радиальные артерии идентифицированы у всех пациенток в когорте наблюдения ($n=104$). Локусы кровотока в эндометриальной и субэндометриальной зонах у пациенток с диффузной формой аденомиоза имели достаточное распределение и регистрировались равномерно. Однако стоит отметить, что степень васкуляризации на эндометриальном уровне была в 2,1 раза ниже, чем в субэндометриальной зоне. Так, базальный кровоток регистрировался у 42 пациенток (72,4 %), парабазальный — у 20 (34,5%). Перфузия в дистальных ветвях маточных артерий отсутствовала у 16 пациенток (27,6%) в возрасте от 38 до 42 лет, имеющих в истории болезни внутриматочные вмешательства.

Локусы кровотока в проекции субэндометриальной зоны при цветовом доплеровском картировании зарегистрированы менее чем у половины пациенток с узловой формой аденомиоза — 20 (43,5%). Спиральные артерии идентифицировались в 1,8 раза реже и определены у 11 пациенток (23,9%). Помимо обеднения сосудистого паттерна, обращали на себя внимание неравномерность и асимметрия распределения цветовых локусов, что является отражением гипотрофии функционального слоя матки, которая может приводить к дефектам процессов nidации бластоцисты и осложнять не только наступление беременности, но и влиять на ее течение и исход [213].

В последние годы в рамках обновленной концепции альтерации тканей эндометриозом стали рассматривать феномен ферроптоза, представляющий

собой железоопосредованную гибель клеток, при которой в них накапливаются продукты перекисного окисления липидов клеточных мембран. Вследствие химической реакции Фентона под влиянием хелатируемого железа происходит выработка гидроксильных и пероксильных свободных радикалов, воздействующих на фосфолипиды. Перегрузка железом, в свою очередь, вызывает железозависимое окислительное повреждение и воспаление, развиваются дистрофические изменения в сосудах, питающих эндометрий, что усугубляет степень эндометриальной дисфункции [2, 164].

Оценка индексов кривых скоростей кровотока сосудистого дерева маточных артерий имеют значимую прогностическую ценность морфофункциональной состоятельности эндометрия [140].

Анализ данных, полученных в режиме спектральной доплерометрии в а. *radialis* у пациенток с диффузной формой аденомиоза, не выявил достоверных отличий при сопоставлении с аналогичными показателями у пациенток с узловой формой и в группе сравнения. Однако представляется важной тенденция к увеличению ИР — в 1,2 раза — в радиальных артериях при узловой форме аденомиоза, по сравнению с аналогичным показателем при диффузной форме.

При межгрупповом сопоставлении выявлены гемодинамические нарушения по типу гиповаскуляризации в базальных и спиральных артериях, характеризующиеся увеличением в 1,1–1,2 раза ИР и С/Д в период «окна имплантации» при узловой форме, по сравнению с этими показателями при диффузной форме.

Нами выявлена ассоциация нарушения перфузии с эндометриопатией, что обусловлено истончением эндометрия. У 19 пациенток (32,8%) с диффузной формой аденомиоза и 27 пациенток (58,7%) с узловой формой — с умеренно тонким эндометрием зафиксированы высокие значения импеданса внутриорганной гемодинамики. Подтверждением данного предположения является также отсутствие интраэндометриального кровотока при узловой форме у 11 пациенток (23,9%) с экстремально тонким эндометрием. Нарушение ангиогенеза в функциональном слое матки, вероятнее всего, ассоциировано с

гипоэстрогенией, возникающей в периоды ранней, средней и поздней фаз пролиферации.

Согласно нашим исследованиям, у 54,8 % пациенток отмечены эхографические признаки нарушения трансформации эндометрия в фазу ранней и поздней секреции, которая является необходимым условием оптимальной децудуализации слизистой оболочки для обеспечения успешного прикрепления бластоцисты.

Большинство исследователей-клиницистов имеют общую точку зрения на требования для успешной имплантации, которые включают адекватную структуру (узор), толщину и объем эндометрия в периоды ранней и поздней секреторной фазы. Мы, как и ряд других авторов, склонны полагать, что к обозначенным маркерам следует добавить качественные и количественные характеристики эндометриальной и субэндометриальной перфузии. Исследователи представляют убедительные данные о том, что по интраорганной маточной перфузии, главным образом в артериях дистального звена, можно судить о интеграционном потенциале слизистой оболочки матки [209; 223].

Обедненная васкуляризация, как было отмечено ранее, приводит к гипотрофии слизистой оболочки матки, склерозированию и дефициту сосудов капиллярного звена, что, в свою очередь, сопровождается повышением сосудистого сопротивления и фиброзированием стромы. Морфологические изменения в эндометрии проявляются его истончением, следовательно, и уменьшением объема. Нам представляется неверным утверждение о правомочности изолированной оценки интраорганной гемодинамики, так как трофические нарушения в железистом слое матки имеют комплексные последствия, в том числе и на рецепторном аппарате эндометрия. Помимо этого, причиной нарушения гемодинамики может, по-видимому, служить и такой патогенетический фактор, как нарушение электронно-транспортного каскада в результате оксидативного стресса при эндометриозе. Развивается дисбаланс между антиоксидантной защитной системой и образованием реактивных форм кислорода (РФК) с превалированием последних. Избыток РФК, в свою очередь,

инициирует локальное воспаление, склероз и фиброз стенок сосудов и, как следствие, приводит к формированию гипоплазии слизистой оболочки матки [1, 164].

На современном этапе развития медицины фактически единственным неинвазивным методом оценки морфофункциональной состоятельности железистого слоя матки остается ультрасонография с применением режима высокочувствительного энергетического доплера для идентификации кровотока в сосудах мелкого калибра. Усовершенствование аппаратных технологий привело к возможности трехмерной реконструкции органов и тканей при помощи энергии ультразвука, а «симбиоз» с эффектом Доплера позволил анализировать интраорганный кровоток в трехмерной системе координат. Программное обеспечение Virtual Organ Computer-aided Analysis (VOCAL™) дает возможность изучать перфузию в области проекции эндометриальной и субэндометриальной зон. В нашей работе впервые предпринята попытка оценки морфофункционального состояния эндометрия у пациенток с узловой и диффузной формами аденомиоза.

В периодических научных изданиях до настоящего времени продолжают дискуссии не только относительно корректности численных показателей кровотока, но и методологии исследования [106]. Основываясь на собственном большом опыте проведения подобных наблюдений и данных литературных источников, считаем верным проводить измерения на ультразвуковых срезах, полученных во фронтальной плоскости, поскольку так достигается четкая визуализация полости матки, включая трубные углы и область внутреннего зева.

Согласно данным трехмерной эхографии в преобладающем числе случаев диффузной формы аденомиоза — 39 пациенток (67,2%) — не выявлено достоверной разницы с данными из группы сравнения. У 19 пациенток (32,8%) с умеренно тонким эндометрием полученные значения были в 1,2–1,3 раза ниже при сопоставлении с результатами в группе сравнения. Аналогичная корреляция зафиксирована при узловой форме: наименьшие показатели объемного

кровотока отмечены у пациенток с умеренно тонким эндометрием — 27 (58,7%); у 11 пациенток (23,9%) с экстремально тонким эндометрием кровотоков в объеме тканей не регистрировался.

При анализе взаимосвязи между описанными индикаторами морфофункциональной состоятельности эндометрия у наблюдаемых с нормальными значениями толщины и объема эндометрия отмечена адекватная перфузия в области проекции эндометриальной и субэндометриальной зон, согласно гистограммам объемной гемодинамики, а также индексов кривых скоростей кровотока (КСК), а также равномерное распределение локусов кровотока при цветовом доплеровском картировании.

При умеренно и экстремально тонком эндометрии все изучаемые показатели претерпевали изменения, которые свидетельствовали о гипотрофии функционального слоя матки. У пациенток с узловой формой аденомиоза отмечено существенное снижение значений изучаемых предикторов морфофункциональной состоятельности эндометрия, в сравнении с общепопуляционными данными. Помимо формы аденомиоза на интеграционную состоятельность эндометрия влияет возраст пациентки, наличие внутриматочных вмешательств в анамнезе.

Исходя из данных нашего исследования, наибольшую прогностическую ценность в оценке имплантационного потенциала эндометрия имеет индекс васкуляризации, а наименьшую — индекс потока.

Аденомиоз приводит к альтерации эндометрия — морфофункциональным нарушениям, которые могут быть ассоциированы с инфертильностью. Степень вовлеченности аденомиоза в патогенетические механизмы эндометриопатии проявляются, главным образом, в гипотрофии слизистой оболочки в период «окна имплантации». Это выражается в асинхронной трансформации эндометрия, уменьшении его толщины, объема, а также снижении показателей кровотока (индексов КСК и показателей пространственной гемодинамики) в эндометриальной и субэндометриальной зонах. Комплексный анализ данных эхографии с применением цветовой и энергетической доплерометрии, в том

числе в режиме трехмерной реконструкции, позволяет объективно оценивать нидационные способности слизистой оболочки матки и прогнозировать шансы на успешное зачатие. Полученные данные подтверждены результатами других исследователей [73].

Диверсификация совокупной оценки морфофункционального состояния эндометрия у пациенток с аденомиозом методами двух- и трехмерной эхографии позволяет с большей объективностью судить о нидационных возможностях слизистой оболочки матки, определять негативные предикторы зачатия.

В настоящее время высокочастотные ультразвуковые датчики позволяют получать и анализировать изображения с высоким разрешением и детализацией, что является предпосылкой к пересмотру и систематизации диагностических критериев аденомиоза. В 2015 году в рамках консенсуса морфологической сонографической оценки матки (MUSA, от англ. Morphological Uterus Sonographic Assessment) опубликованы клинические рекомендации с ультразвуковыми признаками степени распространения диффузной формы аденомиоза и критериями для идентификации очаговой и узловой форм при двухмерной серошкальной визуализации [219]. Руководствуясь критериями MUSA через призму практической деятельности, нами выделены основные ключевые проявления эхографической картины, исходя из форм аденомиоза: увеличение размеров матки, наличие кистозных включений в миометрии с мелкодисперсным содержимым, асимметрия передней и задней стенок матки, наличие эхогенных узлов в субэндометриальной и миометральной зонах, утолщение переходной зоны и нечеткой границы между эндо- и миометрием.

Мы придерживались стратегии комбинированного использования В-режима и СЭГ в дифференциальной диагностике диффузной и узловой форм аденомиоза.

Эхографический скрининг пациенток с диффузной формой аденомиоза выявил у 19 женщин (32,8%) с умеренно тонким эндометрием диффузную неоднородность, или «ячеистость» миометрия — от $\frac{1}{2}$ толщины мышечного и до

серозной оболочки матки. Орган приобретал шарообразную форму. Отмечалась разница в толщине передней и задней стенок матки различной степени выраженности. У 39 пациенток (67,2%) сонографический мониторинг выявил нормальные размеры матки, своеобразную зазубренность и «размытость» наружного контура эндометрия с глубиной поражения миометрия не более $\frac{1}{4}$ его толщины.

При узловой форме аденомиоза у пациенток с умеренно и экстремально тонким эндометрием (27 — 58,7%; 11 — 23,9% соответственно) в миометрии лоцировались очаговые образования с выраженным снижением звукопроводимости, аденомиозные узлы достигали до 5 см в диаметре. У 8 пациенток (17,4%) с нормальной толщиной слизистого слоя обращала на себя внимание разница в толщине передней и задней стенок матки за счет единичных очагов повышенной и высокой плотности без четких контуров.

Нередко интерпретация УЗИ при аденомиозе вызывает затруднение из-за неоднозначности результатов и схожести эхо-картины, наблюдаемой при сочетании данной патологии с другими заболеваниями тела матки. В частности, статистические данные указывают, что аденомиозу часто (до 85%) сопутствует миома матки [187]. Иногда эхокартина эндометриоза схожа со злокачественными заболеваниями матки. В этой связи с целью дифференциальной диагностики мы, как и другие авторы, придерживаемся позиции обязательного анализа внутриорганный перфузии в режиме ЦДК с определением кривых скоростей кровотока с последующим применением СЭГ [12; 14; 86; 149].

Качественные и количественные характеристики соноэластографических изображений у пациенток с нормальной толщиной эндометрия и начальными признаками диффузной и узловой форм аденомиоза — 39 (67,2%) и 8 (17,4%) соответственно — не отличались от таковых у здоровых женщин, что не позволяет считать СЭГ целесообразным методом дифференциальной диагностики форм аденомиоза на ранних стадиях заболевания.

В режиме эластографии у пациенток с диффузной формой аденомиоза и умеренно тонким эндометрием — 19 (32,8%) — определялись светлые участки внутри более темного миометрия с нечеткими, неправильными границами, т.е. мозаично-диффузным окрашиванием и центральной красно-желтой линией, окруженной ободком зеленого цвета неправильной формы на фоне неизмененного миометрия синего цвета. 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 ($K_d = 1,41 \pm 0,8$).

У пациенток второй группы СЭГ характеризовалась локальным снижением плотности миометрия без четких контуров (5-й тип эластограммы). Очаги аденомиоза имели пятнистое неоднородное интенсивное окрашивание, по сравнению с прилежащим интактным миометрием. Коэффициент деформации в узлах аденомиоза ($K_d = 0,72 \pm 0,1$) был в 1,6 раз меньше, чем в неизменном миометрии ($K_d = 1,13 \pm 0,7$).

Известно, что характерные изменения структуры миометрия при аденомиозе включают рост очагов аденомиоза в межфасциальном отделе соединительной ткани; пучки гипертрофированных гладкомышечных клеток сопряжены с гиперемией миометрия, лимфостазом, отеком периваскулярной ткани мышечного слоя и перифокальной гиперплазией миометрия вокруг очагов аденомиоза. Эти изменения влияют на жесткость тканей. Так, центральная зона аденомиоза, характеризующаяся большей деформацией, а значит меньшей жесткостью, окрашивается в красный или зеленый цвета, тогда как окружающие зону поражения ткани — в оттенки синего цвета (более плотные). Данное объяснение патоморфологических изменений в тканях с проекцией на жесткость при СЭГ нам представляется убедительной. При начальных формах аденомиоза описанные выше изменения в тканях не достаточны для идентификации при помощи СЭГ, что подтверждено в нашей работе. Существуют единичные работы с альтернативной точкой зрения, где авторы придерживаются концепции повышенной жесткости аденомиозных очагов [87; 211]. В нашей работе качественные характеристики компрессионной СЭГ и количественные

соотношения Кд убедительно указывают на то, что ткань миометрия имеет относительную однородность и более чем в 1,5 раза жестче, чем диффузная и локальная инвазия эндометрия в миометрий.

Резюмируя выводы исследования, стоит отметить, прежде всего, противоречивость данных о направленности изменения жесткости миометрия при эндометриозе тела матки. Мы, как и другие исследователи, не исключаем, что для разных вариантов аденомиоза и, возможно, для разных стадий заболевания могут быть характерны разнонаправленные изменения жесткости [91; 117; 137; 211; 227].

Комбинированное использование серошкальной визуализации с интуитивно понятной цветовой индикацией режима компрессионной СЭГ, дополненной калькуляцией коэффициента деформации, дает одномоментное представление о жесткости ткани. Диффузная и узловая формы аденомиоза имеют специфические эластографические характеристики, выражающиеся в различных цветовых узорах (паттернах). Степень истончения и снижения объема эндометрия коррелирует со степенью диффузной и узловой альтерации миометрия. Полученные нами данные подтверждают, что жесткость аденомиоза ниже, чем нормального миометрия.

Анализ доступной литературы, касающейся МРТ в диагностике диффузной и узловой форм аденомиоза, приводит к выводу о перспективности данного метода в виду его высокой информативности. Тем не менее, его значительная стоимость, малодоступность не позволяют рекомендовать метод в качестве рутинного исследования. В нашей работе МРТ выполнена в соответствии со стандартами сканирования в период «окна имплантации». Наибольшее значение отводилось T2-взвешенным последовательностям, на которых архиметра имела четко дифференцируемый низкий сигнал, служивший демаркационной линией, отделяющей высокоинтенсивный сигнал эндометрия от промежуточного сигнала миометрия. Мы солидарны с утверждениями других исследователей, что ПЗ служит основным источником развития аденомиоза, а ее

утолщение может быть ранним индикатором формирования эндометриоза матки [172].

У большинства пациенток с диффузной формой аденомиоза — 39 (67,2%) — последовательные МР-снимки не выявили асимметрии в толщине передней и задней стенок матки, показатели соответствовали общепопуляционным значениям. Анализ биометрии переходной зоны свидетельствовал о существенных отклонениях при сопоставлении данных у пациенток и у женщин в группе сравнения. Обращали на себя внимание высокие показатели минимальной, максимальной и средней толщины субваскулярной зоны, превышавшие соответствующие значения у здоровых женщин в 1,9, 2,6 и в 1,6 раз соответственно. Кроме того, зафиксировано достоверно значимое увеличение в 1,7 раза коэффициента симметрии, в сравнении с этим показателем в группе сравнения. Наиболее выраженные изменения по результатам МРТ выявлены у 19 пациенток (32,8 %) с умеренно тонким эндометрием: матка на томограммах приобретала шаровидную форму, утолщенные стенки имели неоднородную интенсивность МР-сигнала за счет кистозных/геморрагических включений. Помимо отличных от нормы качественных показателей у данных пациенток также отмечено повышение количественных МР-критериев — их значения превосходили показатели в группе сравнения в 1,5–2,8 раз.

МР-картина у большинства пациенток с узловой формой аденомиоза — 35 (76,1%) — с умеренно тонким и нормальным эндометрием, не выявила достоверных отличий между толщиной передней и задней стенок матки при сопоставлении аналогичных показателей у пациенток с диффузной формой и женщин из группы сравнения. Несмотря на это, асимметрия стенок относительно срединного МР-сигнала внутри изучаемой группы зафиксирована у 41 пациентки (89,1 %), что в 2 раза превышает аналогичный показатель в группе диффузного аденомиоза.

Отличительная особенность томограмм при узловой форме аденомиоза заключалась в наличии четко очерченного очага, расположенного в миометрии и имеющего связь с соединительно-переходной зоной. Существенная альтерация

мышечного слоя матки выявлена у 11 пациенток (23,9%) с экстремально тонким эндометрием. На томограммах матки определялись очаги до 6 см в диаметре, обуславливающие значительное локальное утолщение стенки.

Индикатором аденомиоза для многих авторов является толщина переходной зоны более 9–12 мм, либо, как вариант, эта величина составляет не менее 40% от толщины миометрия [54; 102; 169]. Наше исследование не противоречит обозначенным суждениям: средняя толщина ПЗ, как при диффузной, так и при узловой форме аденомиоза, превышала аналогичный показатель в группе сравнения в 1,2–1,7 раз. Прогностическая ценность увеличивалась, если идентифицировались другие ассоциированные с аденомиозом МР-признаки: увеличение размеров матки с диффузными изменениями миометрия, локальное или диффузное изменение интенсивности сигнала, гипоинтенсивные включения [54; 58; 116; 169; 205].

В выполненной научно-квалификационной работе выявлена четкая корреляционная связь при сопоставлении данных МРТ и ультразвуковыми индикаторами нидационной состоятельности эндометрия. При этом выраженная альтерация миометрия, идентифицированная при МРТ, соотносилась с морфофункциональными нарушениями слизистой оболочки матки, характеризующимися низкими значениями толщины, объема эндометрия и показателей пространственного кровотока эндометриальной и субэндометриальной зон. Следовательно, МРТ является современным высокоинформативным и технологичным методом диагностики аденомиоза. Выявляемые узловая и диффузная альтерация мышечного слоя матки, отклонение толщины соединительно-переходной зоны от нормативных значений могут служить предикторами нидационной несостоятельности эндометрия. Данные суждения представляются убедительными и подтверждаются положительной корреляцией с эхографическими признаками морфофункциональной состоятельности эндометрия.

Обсуждая ценность неинвазивных методов исследования в диагностике форм аденомиоза и имплантационной состоятельности эндометрия, важно

отметить: двух- и трехмерное трансвагинальное УЗИ с применением режима энергетического доплера, в том числе для изучения пространственных ангиограмм в сочетании с блоком, позволяющим оценивать жесткость тканей (СЭГ), следует рассматривать как диагностический инструмент первой линии в виду его наибольшей доступности и распространенности.

В настоящее время перспективным методом детекции диффузной и узловой форм аденомиоза является магнитно-резонансная томография, которая обладает высокой разрешающей способностью, контрастностью снимков и возможностью пространственного восприятия взаиморасположения органов и тканей. Однако малодоступность метода не позволяет стать МРТ рутинным исследованием и диктует необходимость его применения как метода второй линии в клинически сложных наблюдениях, требующих дополнительных, уточняющих признаков заболевания.

Единая патогенетическая концепция эндометриоз-ассоциированной infertility до настоящего времени не определена. Заболевание, как правило, имеет мультифакторную этиологию [53]. Одной из наиболее обсуждаемых теорий следует считать феномен эндометриальной дисфункции, который подразумевает нарушение секреторной трансформации эндометрия, дисбаланс рецепторов к стероидным гормонам (эстрогеновых и прогестероновых) и изменение экспрессии биологических субстратов, служащих пусковыми факторами в нарушении имплантации, плацентации и гибели эмбриона [60; 63].

В соответствии с поставленными задачами мы провели патоморфологическую оценку эндометрия у 87 пациенток, из них 49 — имели диффузную форму аденомиоза, 38 — узловую. В группу сравнения вошли 30 пациенток фертильного возраста. Концепция исследования подробно представлена в главе 4.

При оценке полноценности интеграционной возможности железистого слоя матки наиболее важна патоморфологическая оценка эндометрия в период

«окна имплантации». На 6-8-й день после овуляции у 12 пациенток (24,5%) с диффузной формой слизистая оболочка матки соответствовала ранней стадии фазы секреции, у 21 (42,9%) — средней стадии фазы секреции, у 16 (32,7%) — поздней стадии фазы пролиферации. Пайпель-биопсия эндометрия пациенток с узловой формой свидетельствовала в пользу данных о середине лютеиновой фазы только у каждой четвертой пациентки, что на 19,2% меньше, чем в группе с диффузной формой. В остальных случаях зарегистрирована дискоординация поэтапной перестройки эндометриальной ткани относительно дня менструального цикла: у 19 пациенток (50,0%) эндометрий соответствовал поздней стадии фазы пролиферации, у 10 (26,3%) — ранней секреторной фазе.

Важно отметить, что асинхронизация трансформации соответственно дню цикла соотносилась с поздним репродуктивным возрастом и/или наличием внутриматочных вмешательств в анамнезе.

Период максимальной имплантационной возможности эндометрия характеризуется, в том числе, изменениями на клеточном уровне, о чем говорит формирование пиноподий — апикальных выпячиваний цитоплазматической мембраны, максимальная величина которых достигается на 20–21-й день овуляторного цикла, после чего они подвергаются обратному развитию. Согласно литературным источникам, только обильные пиноподии (концентрация на рельефе слизистой оболочки более 50%), являются убедительным предиктором успешной имплантации оплодотворенной яйцеклетки [222]. Мы, как и большинство авторов, придерживаемся мнения, что пиноподии служат местом контакта эмбриона с эндометрием, поскольку прикрепление бластоцисты происходит благодаря рецепторам, находящимся на поверхности пиноподий [38]. Таким образом, для успешной имплантации созревание эндометрия, образование пиноподий и готовность эмбриона должны быть синхронны во времени и пространстве.

Сложный регулируемый и до конца неизученный феномен играет решающую роль в вероятности наступления и сохранения беременности в рамках как естественных, так и стимулированных циклов [72;73;171]. Согласно

проведенной работе, в среднюю стадию фазы секреции зрелые, безресничные обильные пиноподии зафиксированы у четверти наблюдаемых с диффузной формой аденомиоза — 13 пациенток (26,5%), у 27 пациенток (55,1%) апикальные выросты были незрелыми, а у 9 (18,4%) — отсутствовали.

Гораздо более неблагоприятная картина в отношении возможности успешной имплантации бластоцисты наблюдалась у пациенток с узловой формой аденомиоза. Развитые обильные пиноподии определены только у 6 пациенток (15,8%), у 22 (57,9%) — пиноподии были незрелыми, у 10 (26,3%) — не определялись.

Рельеф гистологического фиксированного среза эндометрия с незрелыми пиноподиями в обеих группах визуализировался в виде обширных, доминирующих полей при отсутствии бокаловидных выпячиваний с гетероморфностью секреторных клеток, иногда они сменялись незрелыми, неравномерно распределенными пиноподиями, располагающимися, в основном, в устьях желез. Одним из объяснений незавершения созревания пиноподий может быть недостаточность желтого тела и уровня прогестерона в плазме крови, тогда как причина их отсутствия заключается, вероятно, в выраженных дистрофических изменениях glanduloцитов желез слизистой оболочки матки и/или альтерации слизистой оболочки матки вследствие ятрогенного вмешательства.

Известно, что достаточный уровень стероидных гормонов в плазме крови не гарантирует адекватную реализацию их функций, что может объясняться недостаточностью рецепторного аппарата в тканях. Нами изучена концентрация рецепторов к эстрогену и прогестерону в ядрах железистых и стромальных клеток с помощью ИГХ-анализа.

По результатам ИГХ-исследования с антителами к рецепторам эстрогена и прогестерона у 100% обследуемых установлена положительная ядерная экспрессия. Среди большинства пациенток с диффузной формой аденомиоза — 28 (57,1%) — отмечалась достоверно высокая секреция ER в железах эндометрия

(298,7±18,9 баллов) при сопоставлении показателей в группе сравнения ($p \leq 0,05$), в то время как секреция PR у всех наблюдаемых коррелировала с маркерами у здоровых женщин.

При анализе показателей рецепторного статуса у пациенток с узловой формой аденомиоза в большинстве случаев — 28 (73,7%) — выработка ER и PR в железах эндометрия была увеличена — 309,4±16,6 и 292,9±17,1 балла соответственно. Выявленные различия были статистически достоверны в сопоставлении со значениями маркеров в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

Количественный и качественный дисбаланс эстрогеновых и прогестероновых рецепторов нередко обуславливает недостаточность лютеиновой фазы, что может приводить к развитию бесплодия. Дополнительным патогенетическим звеном снижения репродуктивного потенциала, по всей видимости, служит образование гемосидерина в составе эндометриозидных очагов, который обеспечивает высокий уровень активных форм кислорода, участвующих в перекисном окислении железа. Оксидативный стресс инициирует процессы асептического воспаления, которые могут быть одними из факторов арецептивности эндометрия [44; 130].

Значимых сдвигов уровня цитоплазматической экспрессии ER и PR в ядрах стромальных клеток не отмечалось ни при диффузной, ни при узловой формах аденомиоза, что может быть сопряжено с индукторным влиянием гиперпродукции эстрогеновых рецепторов на выработку рецепторов к прогестерону. Изменение метаболизма эстрогенов с развитием местной гиперэстрогении является основополагающим в процессах пролиферации, инициируемых эндометриозом. Этот процесс изначально препятствует адекватной реализации прогестерон-позитивных событий, направленных на подготовку слизистой оболочки матки к беременности. Как итог, формируется прогестерон-резистентность, служащая одной из главных особенностей эутопического эндометрия при аденомиозе, когда на фоне удовлетворительного количества биодоступного прогестерона происходит неправильная индукция

прогестероновых рецепторов и нарушение транскрипции аналогичного гена, что в последующем сопровождается эндометриальной недостаточностью [49].

В нашей работе при помощи ИГХ реакции мы исследовали состав воспалительного инфильтрата стромы эндометрия, что позволило выявить наличие или отсутствие признаков хронического эндометрита. Наиболее прогностически значимым параметром может служить индикатор CD138+, который выполняет роль матриксного рецептора, обеспечивающего коммуникацию плазмоцитов с интерстициальным коллагеном фибронектином [101]. У 16 пациенток (32,7%) с диффузной формой аденомиоза, согласно количественной индикации CD138+, определен слабо выраженный воспалительный процесс, у 8 (16,3%) — умеренное хроническое воспаление, у 4 (8,2%) — выраженный хронический эндометрит. У пациенток с узловой формой аденомиоза обнаружена более высокая степень эндометриальной дисфункции, в сравнении с пациентками с диффузной формой. Уровень плазматических клеток CD138+ был повышен у 30 обследуемых (78,9%) и соответствовал ярко выраженным проявлениям хронического эндометрита.

В качестве важного предиктора хронического эндометрита, помимо плазматических клеток, следует считать субпопуляции Т-лимфоцитов — Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+), которые находятся в обратной зависимости друг от друга. Преобладание CD8+ над CD4+ трактуется как нарушение локальных иммунных взаимоотношений и является отличительной чертой хронического воспалительного процесса [19; 48]. В рамках данного исследования мы выявили, что у каждой третьей пациентки с диффузной формой аденомиоза уровень CD8+ был в 2,4 раза выше, чем CD4+, а у каждой четвертой — в 4 раза, что соотносится с умеренно выраженным хроническим эндометритом. Аналогичные изменения отмечены при оценке содержания субпопуляций Т-лимфоцитов при узловой форме: у каждой второй концентрация CD8+ превышала таковую CD4+ в 3,3 раза, у каждой третьей — в 5,2 раза.

На основании оценки окрашенных NK-клеток, ответственных за секрецию антигена CD56+, нами идентифицировано наличие хронического эндометрита у 27 пациенток (55,1%) с диффузной формой аденомиоза и у большинства пациенток с узловой формой — 31 (81,6%). Известно, что в норме естественные киллеры присутствуют в увеличенном количестве в составе эндометрия в секреторную фазу, участвуют в имплантации и поддерживают беременность в первые недели после зачатия. Однако их чрезмерное количество может снижать успех репродуктивных исходов и косвенно служить предиктором воспаления в слизистой оболочке матки [204]. Мы предполагаем, что степень активности маточных NK-клеток обусловлена воздействием эстрадиола. Действительно, в литературе представлены сообщения о том, что миграция естественных киллеров находится в прямой зависимости от продукции эстрогенов, которые обеспечивают секрецию NK-клетками ангиогенных факторов [16]. Дискоординация в работе «натуральных киллеров», также может быть обусловлена цитотоксичностью аденомиоза [32; 33; 37; 47; 80; 185; 191].

На сегодняшний день широкое внимание уделяется роли В-лимфоцитов (CD20+) в регенерации и трансформации эндометрия. Кроме того, их локальный рост как в функциональном, так и в базальном слоях может указывать на наличие хронического эндометрита различной степени интенсивности [29, 163]. Однако, по сравнению с другими индикаторами воспаления, мы не зафиксировали выраженных изменений в уровне В-лимфоцитов у пациенток с диффузной или узловой формами аденомиоза. Тем не менее, общее мнение специалистов сходится в том, что эндометриоз характеризуется аутоиммунизацией в условиях иммунодефицита и дискоординацией работы Т- и В-лимфоцитарного звена [30; 32; 33; 37; 46; 55; 75; 174; 185; 191; 218].

Для достоверности полученных результатов нами проведен ROC-анализ, согласно которому наиболее точными патоморфологическими диагностическими критериями при диффузной форме аденомиоза

представляются ER в железистом компоненте эндометрия, CD138+, CD56+, CD8+, пиноподии. У пациенток с узловой формой аденомиоза значимые отклонения преобладали в отношении ER и PR в ядрах железистых ацинусов, CD138+, CD56+, CD8+, пиноподий апикальной мембраны.

В процессе выполненного исследования нами верифицирован дисбаланс стероидной регуляции, который у пациенток с диффузной формой аденомиоза характеризовался усилением эстрогенового и ослаблением прогестеронового влияния, что на всех этапах патоморфологической диагностики сопровождалось нарушением морфофункционального состояния и рецептивности слизистой оболочки матки. Склонность к более выраженной экспрессии ER определялась не только в железах, но и в строме эутопичного эндометрия. Экспрессия PR в эутопичном эндометрии, по сравнению с эстроген-чувствительностью тканей, не имела значимых различий с показателями у здоровых женщин, что можно расценить как предиктор последующей полноценной секреторной трансформации слизистой оболочки матки. Аналогичные изменения зарегистрированы в секрети PR и в ядрах стромальных клеток эндометриальной ткани. Кроме того, при исследовании кластеров дифференцировки нами установлено существенное повышение CD138+, CD4+, CD8+, CD56+, что свидетельствовало о воспалительном процессе, ассоциированном с аденомиозом. Узловая форма аденомиоза связана с более высокой частотой диагностики эндометриальной дисфункции, которая выражалось в отставании фазы менструального цикла от календарного дня, минимальном числе или отсутствии пиноподии-содержащих клеток, дисбалансе рецепторов к стероидным гормонам с формированием гиперэстрогении и резистентности к прогестерону, высоком содержании иммунокомпетентных клеток, свидетельствующих о наличии хронического воспаления. Подобные изменения неизбежно приводят к снижению функциональных способностей и эстроген-прогестерон-рецепторного «ответа» слизистой оболочки матки, шансов на последующий адекватный «диалог» «бластоциста-эндометрий» и успешное наступление беременности.

Результаты патоморфологического исследования с применением ИГХ как наиболее объективного диагностического метода, признанного мировым медицинским сообществом, находят отражение и согласуются с результатами неинвазивных, обладающих большей субъективностью, методов диагностики, используемых в нашем исследовании (2D/3D УЗИ со спектральной энергетической доплерометрией, СЭГ, МРТ).

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 ассиметрии стенок матки, минимальной и средней толщиной мсковых 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 кровотоков 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 форме ($99,5 \pm 13,1$ и $44,3 \pm 10,2$, соответственно), по сравнению с диффузной ($90,5 \pm 14,1$); 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 количество и качество 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

2D УЗИ — двухмерное ультразвуковое исследование

3D УЗИ — трехмерное ультразвуковое исследование

ER — эстрогеновые рецепторы

FI — индекс потока

NK — натуральные киллеры

PR — прогестероновые рецепторы

STRAW+10 — Stages of Reproductive Aging Workshop

VFI — васкуляризационно-поточковый индекс

VI — индекс васкуляризации

VOCAL — Virtual Organ Computer-aided AnaLysis

ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения

BPT — вспомогательные репродуктивные технологии

ДФА — диффузная форма аденомиоза

ИГХ — иммуногистохимический

ИМТ — индекс массы тела

ИР — индекс резистентности

КСК — кривая скорости кровотока

MPT — магнитно-резонансная томография

НЛФ — недостаточность лютеиновой фазы

ПЗ — переходная зона

С/Д — систоло-диастолическое

СЭГ — соноэластография

УФА — узловатая форма аденомиоза

ЦДК — цветное доплеровское картирование

ЭД — энергетическая доплерометрия

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Роль ферроптоза в патогенезе и прогрессировании эндометриоза. История вопроса и новые данные / Л.В. Адамян, Л.Г. Пивазян, К.С. Маилова // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29. – №5. – С. 92-101.
2. Адамян, Л.В. Современные методы диагностики аденомиоза: систематический обзор / Л.В. Адамян, А.Д. Соколов, Д.С. Аветисян, Р.А. Шаповаленко // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29. – №3. – С. 81-90.
3. 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.
4. Адамян, Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия): клинические рекомендации по ведению больных / Л.В. Адамян. – М., 2015. – 26 с.
5. Адамян, Л.В. Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы) / Л.В. Адамян, Я.О. Мартиросян, А.В. Асатунова // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24. – № 2. – С. 28-33.
6. Адамян, Л.В. Одноэтапный хирургический метод активации функции яичников у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и «бедным» овариальным ответом / Л.В. Адамян, В.О. Дементьева, А.В. Асатунова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 5. – 58-64.
7. Алимова, О.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Алимова Ольга Александровна – Челябинск, 2011. – 145 с.
8. Аргун, М.З. Доброкачественные яичниковые образования малой величины. Современные методы диагностики и ведения: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01; 14.03.02 / Аргун Мадина Зурабовна. – Москва, 2020. – 196 с.

9. Асатунова, А.В. Воспроизводимость диагностики хронического эндометрита до и после применения иммуногистохимического исследования плазматических клеток в эндометрии / А.В. Асатунова, А.С. Бадлаева, А.В. Трегубова, Г.И. Табеева // Новости клинической цитологии России. – 2023. – Т. 27. – № 1. – С. 5-10.
10. Баскаков, В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: Нева-Люкс, 2002. – 452 с.
11. Братчикова, О. В. Новые технологии (3D/4D УЗИ) в определении характера яичниковых образований: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Братчикова Ольга Владимировна. – Москва, 2011. – 25 с.
12. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология. Курс лекций. В 3 т. / М.Н. Буланов. – М.: Видар, 2011. – Т. 2 – С. 205-259.
13. Бурлев, В.А. Функциональная активность эндометрия влияет на результаты ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертильности / В.А. Бурлев, Л.Н. Кузьмичев, А.С. Онищенко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16. – № 2. – С. 41-52.
14. Волков, А.Е. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / А.Е. Волков. – М.: Феникс, 2013. – 477 с.
15. Волкова, Е.Ю. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием / Е.Ю. Волкова, Е.С. Силантьева, В.Н. Серов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 3. – С. 50-54.
16. Волкова, С.В. Морфофункциональные особенности эндометрия женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01; 14.03.02 / Волкова Снежана Владимировна. – Москва, 2022. – 24 с.

17. Гажонова, В.Е. Клиническое применение нового метода соноэластографии в гинекологии / В.Е. Гажонова, С.О. Чуркина, Е.А. Хохлова [и др.] // Кремлевская медицина. – 2014. – № 2 – С. 18-23.
18. Гажонова, В.Е. Соноэластография в диагностике образований яичников / В.Е. Гажонова, С.О. Чуркина, Е.Б. Савинова [и др.] // Кремлевская медицина – 2017. – С. 31-35.
19. Галкина, Д.Е. Современные представления об этиологии патогенетических механизмов хронического эндометрита / Д.Е. Галкина, Т.А. Макаренко // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17. – №1. – С. 115-126.
20. Гришкина, А.А. Морфологические изменения и особенности экспрессии факторов апоптоза в эндометрии женщин с бесплодием, обусловленным эндометриозом / А.А. Гришкина, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2019 – №5. – С. 115.
21. Давыдов, А.И. Клиническая экспрессия лептина и интерлейкина-6 при эндометриозе яичников / А.И. Давыдов, М.А. Стрижаков, О.Н. Орлов // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2004. – Т. 4. – №2. – С. 40-46.
22. Давыдов, А.И. Аденомиоз и оксидативный стресс. Обоснование комплексного подхода к лечению пациенток репродуктивного возраста / А.И. Давыдов, Р.А. Чилова, В.А. Лебедев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – №6. – С. 155-161.
23. Давыдов, А.И. Аденомиоз. Что изменилось с появлением МКБ-11? / А.И. Давыдов, М.Б. Таирова, Л.М. Михалева [и др.] / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – №2. – С. 117-124.
24. Демидов, В.Н. Ультразвуковая диагностика гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия. В кн. Клиническое руководство по

- ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. М.: Видар, 1997. – Т. 3. – С. 175-201.
25. Демидов, В.Н. Эхографические критерии хронического эндометрита / В. Н. Демидов // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – 1993. – № 4. – С. 21-27.
 26. Демидов, В.Н. Эхография органов малого таза у женщин / В.Н. Демидов, А.И. Гус, Л.В. Адамян, А.К. Хачатрян. Вып.1. Эндометриоз: пр. пос. М.: Скрипто, 1997. – 60 с.
 27. Денисенко, М.В. Значение исследования биоптата яичника в оценке овариального резерва у пациенток с бесплодием / М.В. Денисенко, М.А. Курцер, Л. Ф. Курило, А. К. Рабаданова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 5. – С. 52-56.
 28. Джамалутдинова, К.М. Аденомиоз: клинико-морфологические различия и современные методы лечения: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Джамалутдинова Кистаман Магомедзапировна – М., 2018. – 138 с.
 29. Дикке Г.Б. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии / Г.Б. Дикке, В.В. Остроменский // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 139-146.
 30. Есаян, Н.Г. Особенности изменений иммунореактивности у больных аденомиозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Есаян Наира Геворговна. – Ставрополь, 2007. – 136 с.
 31. Иммуногистохимические методы. Руководство / George L. Kumar, Lars Rudbeck: Dako / пер. с англ. под ред. Г.А. Франка, П.Г. Малькова. – М., 2011. – 224 с.
 32. Ищенко, А.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.И. Ищенко, М.А. Ботвин, В.И.Ланчинский. – М.: Видар, 2010. – 244 с.

33. Ищенко, А.И. Эндометриоз: современные аспекты / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. – М.: МИА, 2008. – 176 с.
34. Казачков, Е.Л. Морфофункциональная характеристика рецептивности слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите / Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – № 25 (168). – С. 127-130.
35. Калинченко, С.Ю. Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия / С.Ю. Калинченко, М.И. Жилenko, Д.А. Гусакова, А.В. Дымова // Гинекология. – 2014. – №16 (5). – С. 62-66.
36. Кибанов, М.В. Поиск идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия: от гистологии до современных молекулярно-генетических подходов / М.В. Кибанов, Г.М. Махмудова, Я.А. Гохберг // Almanac of Clinical Medicine. — 2019. — № 47. — С. 12-25.
37. Киселев, В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.Л. Муйжнек. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2010. – 467 с.
38. Коган, Е.А. Морфологический и молекулярный субстрат нарушения рецептивности эндометрия у бесплодных пациенток с наружно-генитальным эндометриозом / Е.А. Коган, Е.А. Калинина, А.В. Колотовкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8.
39. Коган, Е.А. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений / Е.А. Коган, Е.О. Акопова, А.Л. Унанян // Пространство и Время. – 2017. – № 1. – С. 251-259.
40. Кондриков, Н.И. Патология матки / Н.И. Кондриков. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.

41. Кравцова, О. А. Факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО / О. А. Кравцова // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. — 2017. — №5. — С. 55-61.
42. Краснопольская, К.В. Лечение бесплодия при эндометриoidных кистах яичников / К.В. Краснопольская, А.А. Попов, К.Э. Киракосян, Ю.М. Михайлова // Проблемы репродукции. — 2012. — № 5. — С. 3-40.
43. Краснопольская, К.В. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы) / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, И.Ю. Ершова // Проблемы репродукции. — 2016. — №22 (5). — С. 61-69.
44. Краснопольский, В.И. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.В. Зароченцева [и др.] — СПб., 2014. — 31 с.
45. Крутова, В.А. Пути преодоления женского бесплодия: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01 / Крутова Виктория Александровна — М., 2016. — 371 с.
46. Кулагина, Н.В. Миома матки: иммунологическая и психосоматическая концепция развития, индивидуальный прогноз и тактика ведения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Кулагина Наталья Владимировна — СПб., 2008. — 46 с.
47. Марченко, Л.А. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // Проблемы репродукции. — 2011. — № 1. — С. 60-66.
48. Михалев, С. А. Клинико-морфологические проявления хронического эндометрита и урогенитальной инфекции в патогенезе нарушений репродуктивной функции женщины: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01; 14.03.02 / Михалев Сергей Александрович. — Москва, 2019. — 144 с.

49. Михалева, Л.М. Морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриозом яичников / Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, А.П. Милованов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – № 3 (26) – С. 68-75.
50. Михалева, Л.М. Рецептивный статус эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с диффузной и узловой формами аденомиоза / Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, П.Д. Исмаилова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22. – № 2. – С. 6-15.
51. Непомнящих, Л.М. Патоморфологические аспекты внутреннего эндометриоза / Л.М. Непомнящих // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – №2. – С. 41-44.
52. Оразов, М.Р., Репродуктивные исходы женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина, Э.К. Баринава // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – № 4 (9) – С. 122-125.
53. Оразов, М.Р. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и др.] // Гинекология. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 38-43.
54. Орехова, Е.К. Механизмы развития аденомиоза / Е.К. Орехова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – №69 (4). – С. 73-82. [Электронный ресурс] <https://doi.org/10.17816/JOWD69473-82> (дата обращения 10.04.2024).
55. Павлов, Р.В. Иммунологические критерии раннего прогнозирования рецидивов наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, М.С. Кундохова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 1. – С. 39-43.

56. Петров, Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Петров Юрий Алексеевич. – Москва, 2012. – 47 с.
57. Петров, Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях / Ю.А. Петров // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – №1. – С. 85-88.
58. Печеникова, В.А. О терминологии и классификации эндометриоидной болезни / В.А. Печеникова, Р.А. Акопян // *Вестник российской военно-медицинской академии*. – 2012. – №2 (38). – С. 136-144.
59. Поморцев, А.В. Ультразвуковая диагностика аденомиоза / А.В. Поморцев, К.А. Лобанов, А.Г. Зубахин, Т.Б. Макухина // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2015. – № 2 (151). – С. 116-123.
60. Радзинский, В.Е. Патогенез неудач имплантации при бесплодии, обусловленном аденомиозом / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина, Э.К. Баринова // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2024. – Т.12. Спецвыпуск. – С. 69-74.
61. Радзинский, В.Е. Рецептивность эндометрия пациентов с повторными неудачами имплантации / Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Оразов М.Р. [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2022. – 21(1). – С. 27–33. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-27-33> (дата обращения 02.11.2024).
62. Радзинский, В.Е. Клиническая фармакология. Акушерство. Гинекология / Под ред. В. Е. Радзинского, Е. В. Ших. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 429 с.
63. Радзинский, В.Е., Хронический эндометрит: современные аспекты / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2017. – Т. 24. – №5. – 69-74.

64. Руденко, Ю.А. Готовность эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению: прогноз по данным ультразвукового и морфологического исследования / Ю.А. Руденко, Е.В. Кулагина, О.А. Кравцова [и др.] // Гены и клетки. – 2019. – Т. 14. – № 3. – С. 142-146.
65. Рухляда, Н.Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза / Н.Н. Рухляда. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – 205 с.
66. Савельева, Г.М. Эндометриоидные образования яичников. Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани / Г.М. Савельева, А.А. Соломатина, Е.Н. Карева // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2015. – №14. – С. 5-10.
67. Саидданеш, Ш.Ф. Современные методы диагностики распространенных форм эндометриоза / Ш.Ф. Саидданеш, В.Д. Чупрынин, Е.Г. Хилькевич [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – №5.
68. Семенов, И.А. Особенности регионарного кровообращения при аденомиозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Семенов Игорь Александрович – СПб., 2007. – 23 с.
69. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 528 с.
70. Силантьева, Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01, 14.00.51 / Силантьева Елена Суликовна – М., 2008. – 50 с.
71. Соломатина, А.А. Влияние современных методов гемостаза на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, М.Ю. Тюменцева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – №4 (22). – С. 45-51.

72. Соломатина, А.А. Овариальный резерв и имплантационные свойства эндометрия у пациенток после органосберегающих операций по поводу эндометриоидных образований яичников / А.А. Соломатина, Л.М. Михалева И.З. Хамзин [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – №1. – С. 64-70.
73. Соломатина, А.А. 3D-УЗИ в оценке имплантационных свойств эндометрия после органосохраняющих операций по поводу эндометриоидных кист яичников / А.А. Соломатина, А.Г. Коноплянников, И.З. Хамзин // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19. – №8 – С. 66-70. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-66-70>. Дата обращения 16.11.2023.
74. Сорокина, А.В. Патогенез, прогнозирование и постгеномная диагностика аденомиоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Сорокина Анна Владимировна – М., 2011. – 189 с.
75. Сорокина, А.В. Роль показателей неспецифического иммунитета в развитии аденомиоза / А.В. Сорокина, В.Е. Радзинский, С.Г. Морозов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – № 4. – С. 38-41.
76. Стрижаков, А.Н. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, В.М. Пашков, А.И. Давыдов. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014. – 312 с.
77. Стрижаков, А.Н. Трансвагинальная эхография 2Д- и 3Д-методы / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. – М., 2006. – 160 с.
78. Стрижаков, А.Н. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. – М.: Медицина, 1996. – 330 с.
79. Тапильская, Н.И. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия / Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков, Т.Б. Шанина // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 5. – С. 62-68.

80. Тихомиров, А.Л. Новая концепция возможного патогенеза эндометриоза. Обоснование профилактики / А.Л. Тихомиров, И.Б. Манухин, А.Е. Батаева // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 6-10.
81. Толибова, Г.Х. Эндометрий: Атлас / Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, И.Ю. Коган, А.А. Олина. – М.: ООО Медиа Бюро Статус Презенс, 2022. – 184 с.
82. Унанян, А.Л. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 10-13.
83. Унанян, А.Л. Активный и неактивный аденомиоз: клиноморфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2012. – Т. 6. – № 2. – С. 25-30.
84. Унанян, А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин / А.Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Т. 4. – №3. – С. 6-11.
85. Халухамедова, А.Е. Комплексная ультразвуковая диагностика с применением соноэластографии в диагностике новообразований яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Халухамедова Анастасия Евгеньевна – Москва, 2017. – 23 с.
86. Хуако, С. Эластография сдвиговой волны в диагностике диффузной и узловой патологии миометрия: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Хуако Саида Алиевна. – Москва, 2012. – 24 с.
87. Чекенева, Н.А. Комплексный подход к ведению пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием с учетом индекса фертильности / Н.А. Чекенева, М.Р. Думановская, В.Д. Чупрынин, А.В. Асатурова, Н.А. Буралкина // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 9. – С. 48-54.

88. Чекенева, Н.А. Роль сигнального пути антимюллера гормона/рецептора антимюллера гормона II типа в эутопическом и эктопическом эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом / Н.А. Чекенева, Н.А. Буралкина, А.В. Асатунова [и др.] // Гинекология. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 337-340.
89. Шкляр, А.А. Трудности диагностики узловой и диффузной форм аденомиоза / А.А. Шкляр, Л.В. Адамян, Е.А. Коган [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С.67-72.
90. Эстрогены в репродуктивной медицине. Рекомендации для практического применения / Под ред. Т.А. Назаренко, В.С. Корсак. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 56 с.
91. Acar, S. Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis / S. Acar, E. Millar, M. Mitkova [et al.] // Ultrasound. – 2016. – Vol. 24 (4). – P. 205-213.
92. Acosta, A.A. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women / A.A. Acosta, L. Elberger, M. Borghi [et al.] // Fertil Steril. – 2000. – Vol. 73 (4). – P. 78-98.
93. Adams, S.M. Manipulation of the follicular phase: Uterodomes and pregnancy – is there a correlation? / S.M. Adams, N. Gayer, V. Terry, [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2001. – Vol. 1 (1). – P. 2.
94. Aghajanova, L. Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium / L. Aghajanova, A. Stavreus-Evers, Y. Nikas [et al.] // Fertil Steril. – 2003. – Vol. 79 (1). – P. 808-814.
95. Agostinho, L. MRI for adenomyosis: A pictorial review. / L. Agostinho, R. Cruz, F. Osório [et al.] // Insights imaging. – 2017. – Vol. 8 (6). – P. 549-556.
96. Ahmed, A.I. 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.

97. Alcalde, AM. Assessment of quality of sexual life in women with adenomyosis / A.M. Alcalde, M.Á. Martínez-Zamora, M. Gracia [et al.] // *Women Health*. – 2021. – Vol. 61 (6). – P. 520-526.
98. Almasri, N.M. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma / N.M. Almasri, M. Al Hamad // *Breast Cancer Res*. – 2005. – Vol. 7 (5). – P. 598-604.
99. Arafah, M. Endometriosis: A Comprehensive Review / M. Arafah, S. Rashid, M. Akhtar // *Adv. Anat. Pathol*. – 2021. – Vol. 28 (1). – P. 30-43.
100. Asif, S. Adenomyosis and its effect on reproductive outcomes / S. Asif, I. Henderson, N. Raine-Fenning // *J. Women's Health Care*. – 2014. – Vol. 3. – P. 6.
101. Bayer-Garner I.B. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis / I.B. Bayer-Garner, J.A. Nickell, S. Korourian // *Arch. Pathol. Lab. Med*. – 2004. – Vol. 128 (9). – P. 1000-1003.
102. Bazot, M. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis / M. Bazot, E. Daraï // *Fertil. Steril*. – 2018. – Vol. 109 (3). – P. 389-397.
103. Bazot, M. Value of sonography and MR imaging for the evaluation of deep pelvic endometriosis / M. Bazot, J. Nassar, E. Daraï // *Radiol*. – 2005. – Vol. 86 (5 Pt 1). – P. 461-467.
104. Bega, G. Three-dimensional ultrasonography in gynecology: technical aspects and clinical applications / G. Bega, A.S. Lev-Toaff, P. J. O'Kane [et al.] // *Ultrasound. Med*. – 2003. – Vol. 22 (11). – P. 1249-1269.
105. Bilotas, M. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1 β on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls / M. Bilotas, G. Meresman, R. Buquet [et al.] // *J. Reprod. Immunol*. – 2010. – Vol. 84 (2). – P. 193-198.
106. Binda, M.M. Targeting mast cells: A new way to treat endometriosis / M.M. Binda, J. Donnez, M.M. Dolmans // *Expert Opin. Ther. Targets*. – 2017. – Vol. 21 (1). – P. 67-75.

107. Bird, C.C. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited / C.C. Bird, T.W. McElin, P. Manalo-Estrella // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1972. – Vol. 112. – P. 583-593.
108. Brosens, J. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome / J. Brosens, H. Verhoeven, R. Campo [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol.19 (2) – P. 352-356.
109. Brosens, I. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis / I. Brosens, J.J. Brosens, L. Fusi [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98. – P. 30-35.
110. Bourdon, M. The disease phenotype of adenomyosis-affected women correlates with specific serum cytokine profiles / M. Bourdon, P. Santulli, S. Chouzenoux [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2019. – Vol. 26 (2). – P. 198-206.
111. Bhurke, A.S. Progesterone-Regulated Endometrial Factors Controlling Implantation / A.S. Bhurke, I.C. Bagchi, M.K. Bagchi // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 75 (3). – P. 237-245.
112. Bulun, S. Endometriosis / S. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (3). – P. 268-279.
113. Burney, R.O. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis / R.O. Burney, L.C. Giudice // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 98(3) – P. 511-519.
114. Cakmak, H. Immune-endocrine interactions in endometriosis / H. Cakmak, O. Guzeloglu-Kayisli, U.A. Kayisli [et al.] // *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. – 2009. – Vol. 1. – P. 429-443.
115. Campbell, S. Ultrasound evaluation in female infertility: Part 2, the uterus and implantation of the embryo / S. Campbell // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 46 (4) – P. 697-713.
116. Campo, S. Adenomyosis and infertility / S. Campo, V. Campo, G. Benagiano // *Reprod. Biomed. Online.* – 2012. – Vol. 24 (1). – P. 35-46.
117. Chapron, C. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach / C. Chapron, S. Vannuccini, P. Santulli [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2020. – Vol. 26 (3). – P. 392-411.

118. Chapron, C. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes / C. Chapron, C. Tosti, L. Marcellin [et al.] // *Human Reproduction*. – 2017. – Vol. 32 (7). – P. 1393-1401.
119. Chapron, C. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis / C. Chapron, L. Marcellin, B. Borghese // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15 (11). – P. 666-682.
120. Chen, C. Endometrial receptivity markers in mice stimulated with raloxifene versus clomiphene citrate and natural cycles / C. Chen, Q. Yan, K. Liu [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 23 (6). – P. 748-55.
121. Chen, S.L. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study / S.L. Chen, F.R. Wu, C. Luo [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 30.
122. Crha, K. Adenomyosis – its possible effect on endometrial function and receptivity. K. Crha, M. Jeřeta, R. Pilka [et al.] // *Ceska Gynekol.* – 2021. – Vol. 86(3) – P. 205-209.
123. Craciunas, L. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis / L. Craciunas, I. Gallos, J. Chu [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2019. – Vol. 25 (2). – P. 202-223.
124. Creus, M. $\alpha\beta 3$ integrin expression and pinopod formation in normal and out-of-phase endometria of fertile and infertile women / M. Creus, J. Ordi, F. Fábregues // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17 (9). – P. 2279-2286.
125. De Otreppe, J. Exploring the Endocrine Mechanisms in Adenomyosis: From Pathogenesis to Therapies / J. De Otreppe, D. Patino-García, P. Piekos [et al.] // *Endocrines*. – 2024; – Vol. 5(1). – P. 46-71.
126. DeMayo, F.J. 90 years of progesterone: New insights into progesterone receptor signaling in the endometrium required for embryo implantation / F.J. DeMayo, J.P. Lydon // *J. Mol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 65(1) – T1-T14.

127. Demirdag, E. Analysis of 2438 cycles for the impact of endometrioma and its surgery on the IVF outcomes / E. Demirdag, I. Guler, I. Selvi [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 263. – P. 233-238.
128. Dueholm, M. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis / M. Dueholm, E. Lundorf, E.S. Hansen [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 76 (3). – P. 588-594.
129. Duffy, J.M. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / J.M. Duffy, K. Arambage, F.S. Correa [et al.] // *Cochrane. Database. Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 4.
130. Emidio, G.D. Increased levels of oxidative and carbonyl stress markers in normal ovarian cortex surround endometriotic cysts. / G.D. Emidio, A. D'Alfonso, P. Leacata [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30 (11). – P. 808-812.
131. Emmanuel, I. Adenomyosis: A clinico-pathological study / I. Emmanuel, A. Ochigbo, A. Philip [et al.] // *West. Afr. J. Med.* – 2019. – Vol. 36 (1). – P. 88-92.
132. Falcone, T. Clinical Management of Endometriosis / T. Falcone, R. Flyckt // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 131(3). – 557-571.
133. Fatemi, H.M. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity / H.M. Fatemi, B. Popovic-Todorovic // *Reproductive biomedicine.* – 2013. – Vol. 27 (5). – P. 530-538.
134. Ferraretti, A.P. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria / A.P. Ferraretti, A. La Marca, B.C. Fauser // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26 (7). – P. 1616-1624.
135. Ferreira de Souza, L.R.M. Atlas of imaging in infertility: A complete guide based in key images / L.R.M. Ferreira de Souza, A.L. Alencar de Nicola, H. de Nicol – Springer, 2017. — 213 p.
136. Franasiak, J.M. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus $\alpha\beta 3$ testing in women with unexplained infertility / J.M. Franasiak, K.J. Holoch, L. Yuan // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 1 (6). – P. 1724-1731. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.

137. Frank, M.L. Importance of transvaginal elastography in the diagnosis of uterine fibroids and adenomyosis / M.L. Frank, S.D. Schäfer, M. Möllers [et al.] // *Ultraschall Med.* – 2016. – Vol. 37 (4). – P. 373-378.
138. Fuentes, N. Estrogen receptor signaling mechanisms / N. Fuentes, P. Silveyra // *Adv. Protein. Chem. Struct. Biol.* – 2019. – Vol. 116. – 135-170.
139. Gingold, J.A. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers / J.A. Gingold, J.A. Lee, J. Rodriguez-Purata [et al.] // *Fertil Steril.* – 2015. – Vol.104 (3). – P. 620-628.
140. Giudice, L.C. Clinical practice. Endometriosis / L.C. Giudice // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362 (25). – P. 2389-2398.
141. Guo, S.W. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis / S.W. Guo, X. Mao, Q. Ma [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99 (1). – P. 231-240.
142. Guo, S. Hypoxia and its possible relationship with endometrial receptivity in adenomyosis: a preliminary study / S. Guo, D. Zhang, X. Lu [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 7-17.
143. Halvorson, LM. New Perspectives on Adenomyosis / L.M. Halvorson // *Semin. Reprod. Med.* – 2020. – Vol. 38 (2-03) – P. 87-88.
144. Hamdan, M. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis / M. Hamdan, G. Dunselman, T.C. Li, Y. Cheong // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21 (6). – P. 809-825.
145. Harlow, SD. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S.D. Harlow, M. Gass, J.E. Hall [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97 (4). – P. 1159-1168.
146. Hauth, E.A. MR imaging of the uterus and cervix in healthy women: Determination of normal values / E.A. Hauth, H.J. Jaeger, H. Libera [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2007. – Vol. 17 (3). – P. 734-742.

147. Harvey, J.K. Clinical approach to recurrent implantation failure: Evidence-based evaluation of the endometrium / J.K. Harvey, D. Frankfurter // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111 (4). – P. 618-628.
148. Herington, J.L. Immune interactions in endometriosis / J.L. Herington, K.L. Bruner-Tran, J.A. Lucas // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 7 (5). – P. 611-626.
149. Hirai, M. Transvaginal pulsed and color Doppler sonography for the evaluation of adenomyosis / M. Hirai, K. Shibata, H. Sagai [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 1998. – Vol. 14. – P. 529–532.
150. Hoad, C.L. Uterine tissue development in healthy women during the normal menstrual cycle and investigations with magnetic resonance imaging / C.L. Hoad, N.J. Raine-Fenning, J. Fulford [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 192 (2). – P. 648-654.
151. Hobson, M.A. In vitro uterine strain imaging: preliminary results / M.A. Hobson; M.Z. Kiss; V. Tomy // *J. Ultrasound Med.* – 2007. – Vol. 26 (7). – P. 899-908.
152. Hricak, H. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging / H. Hricak, R.D. Williams, D.B. Spring [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* 1983. – Vol. 141 (6). – P. 1101-1110.
153. Itoh, A. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis / A. Itoh, E. Ueno, E. Tohno [et al.] // *Radiology.* – 2006. – Vol. 239 (2). – P. 341-50.
154. Jones, G.E. Some newer aspects of the management of infertility / G.E. Jones // *J. Am. Med. Assoc.* – 1949. – Vol. 141 (16). – P. 1123–1129.
155. Kabir-Salmani, M. Secretory role for human uterodomes (pinopods): secretion of LIF / M. Kabir-Salmani, H. Nikzad, S. Shiokawa // *Mol. Hum. Reprod.* – 2005. – V. 11 (8). – P. 553-559.
156. Karizbodagh, M.P. Implantation window and angiogenesis / M.P. Karizbodagh, B. Rashidi, A. Sahebkar // *J. Cell Biochem.* – 2017. – Vol. 118 (12). – P. 4141-4151.

157. Kashgari, F. The uterine junctional zone / F. Kashgari, A. Oraif, O. Bajouh // *Life Sci. J.* – 2015. – Vol. 12 (12). – P.101-106.
158. Kasius, A. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: A systematic review and meta-analysis / A. Kasius, J.G. Smit, H.L. Torrance [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20 (4). – P. 530-541.
159. Kasius, J.C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J.C. Kasius, H.M. Fatemi, C. Bourgain // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96 (6). – P. 1451-1456.
160. Kepkep, K. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? / K. Kepkep, Y.A. Tuncay, G.Göynümer [et al.] // *Ultrasound Gynecol. Obstet.* – 2007. – Vol. 30. – P. 341-345.
161. Kishi, Y. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification / Y. Kishi, H. Suginami, R. Kuramori [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207 (2). – P. 114-117.
162. 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.
163. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 66 (5). – P. 410-415.
164. Kobayashi, H. Current understanding of and future directions for endometriosis-related infertility research with a focus on ferroptosis / H. Kobayashi, C. Yoshimoto, S. Matsubara [et al.] // *Diagnostics.* – 2023. – Vol. 13 (1926). – P. 1-16.
165. Koninckx, P.R. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear / P.R. Koninckx, A. Ussia, L. Adamyan [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 71. – P. 14-26.
166. Kovacs, P. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome / P. Kovacs, S. Matyas, K. Boda [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18 (11). – P. 2337-2341.

167. Kunz, G. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period / G. Kunz, M. Herbertz, D. Beil [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2007. – Vol.15 (6). – P. 681-685.
168. Kurjak, A. An atlas of transvaginal color Doppler / eds. A. Kurjak, S. Kupesic. – 2-nd edn. – New York, 2000. – 472 p.
169. Larsen, S. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis / S. Larsen, E. Lundorf, A. Forman [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 157. – P. 206-211.
170. Lazzeri, L. Endometriosis and perceived stress: impact of surgical and medical treatment / L. Lazzeri, C. Orlandini, S. Vannuccini [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2015. – Vol. 79 (4). – P. 229-233.
171. Lessey, B.A. What exactly is endometrial receptivity? / B.A. Lessey, S.L. Young // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111 (4). – P. 611-617.
172. Leyendecker, G. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study / G. Leyendecker, A. Bilgicyildirim, M. Inacker [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291 (4). – P. 917-932.
173. Li, X. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy / X. Li, X. Liu, S.W. Guo // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – Vol. 40 (2). – P. 485-94.
174. Liu, X. Elevated immunoreactivity to tissue factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis / X. Liu, J. Nie, S.W. Guo // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26 (2). – P. 337-345.
175. Macer, M.L. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility / M.L. Macer, H.S. Taylor // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 39 (4). – P. 535-549.
176. Machado, D.E. Higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of peritoneal endometriosis is similar to cancer diseases / D.E. Machado, P.T.

- Berardo, C.Y. Palmero [et al.] // *J. Exp. Clin. CancerRes.* – 2010. – Vol. 29. – P. 4-13.
177. Mahajan, N. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? / N. Mahajan, S. Sharma // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 9 (1). – P. 3-8.
178. Maheshwari, A. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes / A. Maheshwari, S. Gurunath, F. Farah [et al.] // *Hum. Reprod. Update* – 2012. – Vol. 18 (4) – P. 374-392.
179. Marquardt, R.M. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? / R.M. Marquardt, T.H. Kim, J.H. Shin [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20 (15). – P. 3822-3831.
180. Martínez-Conejero, J.A. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation / J.A. Martínez-Conejero, M. Morgan, M. Montesinos [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96 (4). –P. 943-950.
181. Ni, J. Three-dimensional 3D ultrasound combined with power Doppler for the differential diagnosis of endometrial lesions among infertile women / J. Ni, B. Han, J. Liang [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 145 (2). – P. 212-218.
182. Nikas, G. Surface morphology of the human endometrium. Basic and clinical aspects / G. Nikas, A. Makrigiannakis, O. Hovatta [et al.] // *Ann. N. Y. Acad Sci.* – 2000. – Vol. 900. – P. 316-324.
183. Nothnick, W.B. Serum miR-451a levels are significantly elevated in women with endometriosis and recapitulated in baboons (*papio anubis*) with experimentally-induced disease / W.B. Nothnick, T. Falcone, N. Joshi [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2017. – Vol. 24 (8). – P. 1195-1202.
184. Novellas, S. MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis / S. Novellas, M. Chassang, J. Delotte [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 196. (5). – P. 1206-1213.

185. Olovsson, M. Immunological aspects of endometriosis: an update / M. Olovsson // Amer. J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 66 (1). – P. 101-104.
186. Ophir, J. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir [et al.] // Ultrasonic Imaging. – 1991. – Vol. 13. – P. 111-134.
187. Özkan, Z.S. Coexistence of adenomyosis in women operated for benign gynecological diseases / Z.S. Özkan, B. Kumbak, H. Cilgin [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – Vol. 28 (3). – P. 212-215.
188. Pallwein, L. Value of contrast-enhanced ultrasound and elastography in imaging of prostate – cancer / L. Pallwein [et al.] // Curr. Opin. Urol. – 2007. – Vol. 17 (1). – P. 39-47.
189. Petersen, A. The antiprogestosterone Org 31710 inhibits human blastocyst-endometrial interactions in vitro / A. Petersen, U. Bentin-Ley, V. Ravn [et al.] // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 83 (1). – P. 1255-1263. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.08.040
190. Petousis, S. Expression of progesterone receptors is significantly impaired in the endometrium of infertile women during the implantation window: a prospective observational study / Petousis S., Prapas Y., Margioulas-Siarkou C. [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 29 (23). – P. 3912-3919.
191. Portelli, M. Endometrial seedlings. A survival instinct? Immunomodulation and its role in the pathophysiology of endometriosis / M. Portelli, J. Pollacco, K. Sacco // Minerva Ginecol. – 2011. – Vol. 63 (6). – P. 563-570.
192. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion / Fertil Steril. – 2015. – Vol. 103 (4). – P. e27-e32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128.
193. Puente, J. M. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease / J.M. Puente, A. Fabris, J. Patel [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6.

194. Propst, A. 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.
195. Quinn, C.E. Pinopodes are present in *Lif* null and *Hoxa10* null mice / C.E. Quinn, J. Detmar, R.F. Casper // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 88 (4). – P. 1021-1028. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.157.
196. Quinn, C.E. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity / C.E. Quinn, R.F. Casper // *Hum. Reprod. Update*. – 2009. – Vol. 15 (2). – P. 229-236. doi: 10.1093/humupd/dmn052.
197. Rabinovici, J. Minimally invasive gynecological surgery / J. Rabinovici. – Olav Istre Editor Springer, 2015. – 205 p.
198. Radzinsky, V. Treatment strategies for pelvic pain associated with adenomyosis / V.E. Radzinsky, M.B. Khamoshina, E.N. Nosenko [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* — 2016. — V. 32. — P. 19-22.
199. Raine-Fenning, N. The reproducibility of endometrial volume and measurement with VOCAL-imaging program / N. Raine-Fenning, B. Campbell, J. Collier [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2002. Vol. 19 (1). – P. 69-75.
200. Roman, H. Postoperative recurrence and fertility after endometrioma ablation using plasma energy: retrospective assessment of a 3-year experience / H. Roman, M. Auber, N. Bourdel [et al.] // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2013. – Vol. 20 (5). – P. 573-582.
201. Sarvazyan, A.P. Elastic properties of soft tissue / A.P. Sarvazyan // *Handbook of elastic properties of solids, liquids and gases*, 2001. – P. 107-127.
202. 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.
203. Scutiero, G. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. / G. Scutiero, P. Iannone, G. Bernardi [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. – P. 1-7.

204. Sfakianoudis, K. The Role of Uterine Natural Killer Cells on Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: From Pathophysiology to Treatment / K. Sfakianoudis, A. Rapani, S. Grigoriadis [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9 (10). – P. 1425.
205. Sharma, S. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients / S. Sharma, S. Bathwal, N. Agarwal [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2019. – Vol. 38 (1). – P. 13-21. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.09.014.
206. Shiina, T. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology / T. Shiina, K.R. Nightingale, M.L. Palmeri [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2015. – Vol. 41 (5). – P. 1126-1147.
207. Shufaro, Y. Thin unresponsive endometrium – a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome / Y. Shufaro, A. Simon, N. Laufer // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2008. – Vol. 25. – P. 421-425.
208. Siva, A.B. Understanding the pathogenesis of endometriosis through proteomics: recent advances and future prospects / A.B. Siva, P. Srivastava, S. Shivaji // *Proteomics Clin. Appl.* – 2014. – Vol. 8 (1-2). – P. 86-98.
209. Somigliana, E. Management of endometriosis in the infertile patient / E. Somigliana, P. Vigano, L. Benaglia [et al.] // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2017. – Vol. 35 (1). – P. 31-37.
210. Stoelinga, B. Contrast-enhanced ultrasound imaging of uterine disorders: A systematic review / B. Stoelinga, L. Juffermans, A. Dooper [et al.] // *Ultrason. Imaging*. – 2021. – Vol. 43 (5). – P. 239-252.
211. Stoelinga, B. Use of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Assessment of Uterine Fibroids: A Feasibility Study. / B. Stoelinga, A.M.C. Dooper, L.J.M. Juffermans [et al.] // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1901-1909.
212. Sun, Y.L. 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.

213. Szwarc, M.M. Early growth response 1 transcriptionally primes the human endometrial stromal cell for decidualization / M.M. Szwarc, L. Hai, M.Q. Gibbons [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 189 (1). – P. 283-290.
214. Thomas, A. Real-time sonoelastography of the cervix: Tissue elasticity of the normal and abnormal cervix / A. Thomas [et al.] // *Academic radiology*. – 2006. – Vol. 14. – P. 193-200.
215. Timeva, T. Recurrent implantation failure: The role of the endometrium / T. Timeva, A. Shterev, S. Kyurkchiev // *J. Reprod. Infertil*. – 2014. – Vol. 15 (4). – P. 173-183.
216. Traversari, J. Relationships between antral follicle count, blood serum concentration of anti-müllerian hormone and fertility / J. Traversari, H. Aepli, B. Knutti [et al.] // *Schweiz. Arch. Tierheilkd*. – 2019. – Vol. 161 (10). – P. 627-638.
217. Ulrich, N.D. Ovarian reserve testing: A review of the options, their applications, and their limitations / N.D. Ulrich, E.E. Marsh // *Clin. Obstet. Gynecol*. – 2019. – Vol. 62 (2). – P. 228-237.
218. Ulukus, M. Immunology of endometriosis / M. Ulukus, A. Arici // *Minerva Ginecol*. – 2005. – Vol. 57 (3). – P. 237-248.
219. Van den Bosch, T. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group / T. Van den Bosch, M. Dueholm, F.P. Leone [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2015. – Vol. 46 (3). – P. 284-298.
220. Vannuccini, S. Mental health, pain symptoms and systemic comorbidities in women with endometriosis: a cross-sectional study / S. Vannuccini, L. Lazzeri, C. Orlandini [et al.] // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol*. – 2018. – Vol. 39 (4). – P. 315-320.
221. Vercellini, P. Adenomyosis: epidemiological factors / P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana [et al.] // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. – 2006. – Vol. 20

- (4). –P. 465-477. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017. Epub 2006 Mar 24. PMID: 16563868.
222. Viganò, P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors / P. Viganò, F. Parazzini, E. Somigliana [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2004. – Vol. 18 (2). – P. 177-200.
223. Wetendorf, M. Decreased epithelial progesterone receptor A at the window of receptivity is required for preparation of the endometrium for embryo attachment / M. Wetendorf, S.P. Wu, X. Wang [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2017. – Vol. 96 (2). – P. 313-326.
224. Yamakoshi, Y. Ultrasonic imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibration / Y. Yamakoshi, J. Sato, T. Sato // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* – 1990. – Vol. 37. – P. 45-53.
225. Yang, Q. The utility of diffusion-weighted MR imaging in differentiation of uterine adenomyosis and leiomyoma / Q. Yang, L.H. Zhang, J. Su [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2011. – Vol. 79 (2). – P. 47-51.
226. Yu, O. Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006–2015 / O. Yu, R. Schulze-Rath, J. Grafton [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 223 (1). – P. 94-101.
227. Zhang M. Transvaginal ultrasound shear wave elastography for the evaluation of benign uterine pathologies: A prospective pilot study / M. Zhang, A.P. Wasnik, W.R. Masch [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2019. – Vol. 38 (1). – P. 149-155.
228. Zhang, X. Increased endometrial thickness in associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer / X. Zhang, C.H. Chen, E. Confino [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 83. – P. 336-340.
229. Zhang, Y. Expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with adenomyosis / Y. Zhang, P. Yu, F. Sun [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2015. – Vol. 94 (4). – P. 412-418.