
Обзор литературы

УДК 618.14-006

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АДЕНОМИОЗЕ

В. А. Линде^{1*}, доктор медицинских наук,
М. В. Резник²,
В. А. Тарасенкова²,
Э. Э. Садыхова²

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова». 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² СПб ГБУЗ «Александровская больница». 193312, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 4

РЕЗЮМЕ. Дана характеристика аденомиоза, его гистологической идентификации, описаны сходство и различия патогенеза аденомиоза и других заболеваний эндометрия и миометрия, обсуждаются существующие теории патогенеза аденомиоза и его клиническое значение.

Ключевые слова: аденомиоз, диагностика, эндометрий, фертильность, аденокарцинома.

*Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: vik-linde@yandex.ru

Аденомиоз (АМ) – заболевание с особой эпидемиологией и клинической картиной [9, 17]. На сегодняшний день однозначного ответа на вопрос, что же такое АМ, не существует.

Многие авторы считают, что АМ – самостоятельное заболевание, которое нельзя рассматривать как эндометриоз [1, 30]. Например, по мнению А. Ф. Haney [19], термины «внутренний генитальный эндометриоз» и «наружный генитальный эндометриоз» (НГЭ) не отражают объективной реальности, и под понятием «эндометриоз» следует понимать то, что раньше обозначали термином «наружный генитальный эндометриоз».

По данным L Xiaoyu et al. [34], протеомный анализ сывороточных белков позволяет подтвердить гипотезу о различии патогенеза АМ и НГЭ. В сыворотке женщин с АМ и НГЭ с использованием технологии iTRAQ были обнаружены 14 различных белков: девять белков высокой экспрессии у пациенток с АМ и четыре – с НГЭ. Дифференциальная экспрессия белков была подтверждена с помощью вестерн-блоттинга. Белки, выявленные при АМ, связаны с системой свертывания крови и дополняют эффекты её активации, а белки высокой экспрессии при НГЭ в основном участвуют в процессе воспалительного ответа и регуляции апоптоза. Выраженные различия белков в двух группах могут объясняться различием патогенеза двух заболеваний.

Другая часть исследователей продолжает настаивать, что НГЭ и АМ – два разных проявления единого патологического процесса маточного происхождения [23]. В частности, G. Benadiano et al. [13] считают, что АМ и НГЭ имеют общую этиологию и патофизиологию, исключая из этой цепочки эндометриоз яичников как самостоятельную форму эндометриоза. При этом авторы отмечают, что АМ и НГЭ имеют ряд важных системных отличий.

Третьи ученые полагают, что АМ, как и миома матки, гетерогенное заболевание [29].

Есть сведения, что АМ встречается не только у людей, но и у приматов, в частности у шимпанзе [12]. Подобных наблюдений относительно НГЭ в литературе найти не удалось.

Термин «аденомиоз» появился в лексиконе врачей во второй половине XIX века раньше понятия «эндометриоз» [11]. Интерес к данному заболеванию с тех пор не ослабевает [5], что объясняется степенью его распространенности.

Частота выявляемости аденомиоза колеблется в очень широких пределах. Дело в том, что вопросы верификации диагноза, если не считать гистологической верификации послеоперационного или секционного материала, остаются открытыми [2]. Правда, в последние 10–15 лет абсолютное большинство исследователей пришло к выводу, что информативность и чувствительность УЗИ и МРТ позволяет

рассматривать их как методы исследования, достаточные для постановки диагноза АМ на дооперационном этапе [26, 29, 33].

Диапазон частоты встречаемости АМ, по данным разных авторов, составляет от 1 до 88% [2, 13]. Обращает на себя внимание, что ученые, рассматривающие НГЭ и АМ как проявления одного процесса, находят их сочетание более чем в 80% случаев [23], другие исследователи – в 2–22% [8, 15]. Это, по-видимому, не в последнюю очередь определяется методологией диагностирования НГЭ.

По некоторым данным, диффузный АМ обнаруживают не менее чем в 60% случаев при гистологическом исследовании удалённой матки [11]. При этом большинство авторов склоняется к тому, что средняя частота АМ при гистерэктомии составляет от 20 до 30% [29]. Вместе с тем лишь у немногих из них наблюдаются выраженные симптомы этого заболевания [13]. Гораздо чаще показанием к оперативному лечению становится другое заболевание [8]. Как правило, миома матки [3].

Существует мнение, что частота встречаемости АМ увеличивается с возрастом пациенток [9, 15, 29], в связи с чем АМ был отнесён к «болезням взрослой жизни». Часть исследователей даже указывает, что АМ не встречается у женщин моложе 25 лет [13]. При этом, по некоторым данным, УЗ-признаки диффузного АМ обнаруживаются примерно у 34,0% женщин в возрасте 18–30 лет [26]. В этой связи в литературе обсуждается возможность врождённого АМ [14].

С другой стороны, подобная распространённость АМ ставит вопрос: а всегда ли и все ли морфологические изменения, трактуемые как признаки АМ, являются признаками патологии [8, 30]? Поэтому многие патологоанатомы выступают за максимально широкую трактовку вариантов нормы, дабы избежать гипердиагностики [26].

Большая часть исследователей считает, что АМ является результатом инвазии эндометрия в миометрий, сопровождающейся изменением соединительнотканых границ [20]. Другие полагают, что АМ – врождённая патология, формирующаяся из остатков эмбриональных мультипотентных мюллеровых протоков.

Несмотря на то что механизм развития АМ достоверно не изучен, существуют как минимум четыре теории его патогенеза [29]:

- теория прямого вторжения эндометрия в миометрий;
- формирование АМ из остатков эмбриональных мультипотентных мюллеровых протоков;
- АМ – результат инвагинации базального слоя эндометрия вдоль внутриматочной лимфатической системы;

- происхождение структурных элементов АМ из стволовых клеток костного мозга.

Первая теория патогенеза АМ наиболее распространена [13]. Точный механизм проникновения эндометрия в миометрий не известен. Но представляется очевидным, что факторами, способствующими агрессии, могут быть беременность и операции на матке [23, 24]. Другим фактором, способствующим проникновению элементов эндометрия в миометрий, может быть выявляемое при АМ изменение иммунологической активности в зоне их соприкосновения [19, 31].

Известны интересные исследования, выявившие связь между депрессией, последующим повышением уровня пролактина в крови и возрастанием риска развития АМ [29]. Считается, что повышенный уровень пролактина способствует дегенеративным изменениям клеток миометрия и инвазии стромы эндометрия в миометрий.

АМ, скорее всего, возникает из базального слоя функционирующего эндометрия [20]. Считается, что менструальная циклическая трансформация эндометрия и процесс реэпителизации сопровождается травмой в эндотелиально-миометриальной зоне, что предрасполагает к вторжению желез эндометрия в миометрий [30]. Некоторые исследователи предполагают, что ангиогенез и хирургическая травма во время беременности и родов содействуют процессу вторжения трофобласта, но прямая связь до конца не выяснена [29].

В процессы роста и ненормальной инвагинации базального слоя эндометрия в миометрий, как полагают, вовлечены различные гормональные, экологические и биологические факторы [35]. Так, интерлейкин-22 (IL-22) повышает инвазивность стромальных клеток эндометрия при АМ аутокринным образом [27]. При этом увеличивается экспрессия рецепторов как IL-22R1, так и IL-10R2. То есть повышается активность не только эпителиальных клеток эндометрия, но и эндотелиальных клеток сосудов, причём даже вне бассейна маточных артерий. В миометрии пациенток с АМ регистрируется эстрогенопосредованная аномальная активность RhoA/Rho-киназы [32]. С относительной гиперэстрогенией связывают и увеличение вероятности развития АМ у женщин старше 40 лет.

Развитие эктопических эндометриальных желез и стромы в ткани миометрия сопровождается гипертрофией и гиперплазией миоцитов вокруг очагов гетеротопий [19]. Местная гиперэстрогения может принимать ассоциированное участие в гипертрофии и гиперплазии миометрия [30]. Кроме того, в миометрии при АМ и, возможно, ММ повышена активность провоспалительных медиаторов, которые модулируют клеточную пролиферацию. Это может быть одним из путей пролиферации при АМ и ММ [28]. При этом селективные модуляторы прогестероновых рецепто-

ров, эффективные при лечении ММ, при АМ неэффективны [4, 6].

Среди факторов риска развития АМ следует упомянуть раннее (в возрасте 10 лет и младше) менархе и короткий (24 дня и менее) менструальный цикл. Часть авторов находит, что курение снижает риск возникновения АМ, связывая это с изменением гормонального фона у курящих женщин, в частности со снижением уровня эстрогенов [29].

Важным аспектом социальной значимости АМ является его влияние на репродуктивную функцию женского организма [7, 10]. Долгое время считалось, что АМ не влияет на фертильность, но способствует невынашиванию беременности [2, 9]. При этом АМ, вероятно, не является самостоятельным фактором риска невынашивания, но зависит от извращенной реакции рецепторного аппарата эндометрия на прогестерон, приводящей к возникновению провоспалительного состояния [29]. Но, так или иначе, широкое использование экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в последние десятилетия позволило накопить новые данные по рассматриваемой проблеме.

Вопрос непосредственного влияния АМ на снижение фертильности остаётся открытым, а литературные данные по нему противоречивы [33]. Хотя всё большее число исследователей склонно рассматривать АМ как фактор риска развития бесплодия [13]. Однако уже практически не вызывает сомнений, что АМ существенно снижает эффективность процедур ЭКО

и ЭКО/ИКСИ. Обзор англоязычных данных более чем за 15 лет (с января 1998 по июнь 2013 года) показал, что верифицированный при МРТ или УЗИ диагноз АМ коррелирует со снижением на 28% вероятности клинической беременности при ЭКО/ИКСИ по сравнению с таковыми без АМ [33]. Есть данные, что АМ увеличивает риск невынашивания беременности, разрыва матки и ранних послеродовых кровотечений [13]. Но влияние АМ на течение беременности требует дальнейшего изучения [14, 16].

Мнения исследователей расходятся и в вопросе онкологической настороженности при АМ. С одной стороны, процесс развития АМ схож с метастазированием опухоли, так как определяется прогрессирующей инвазией в эндометрий и образованием эктопических очагов [31]. Тем не менее механизм, который вызывает внутриматочное «вторжение» эндометрия, до сих пор не выяснен. С другой стороны, АМ, по видимому, связан с менее агрессивным влиянием рака эндометрия. Предполагается, что АМ может оказывать ингибирующее действие на прогрессирование этого заболевания [25]. В любом случае развитие аденокарциномы из АМ – явление редкое [3]. По данным M. Koshiyama et al. [22], оно встречается примерно в 0,74% случаев. Правда, имеются единичные данные, что АМ может ассоциироваться с четырёх-, пятикратным увеличением риска развития рака яичников и/или эндометрия и с тринадцатикратным – рака молочных желёз [21]. Но эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении или опровержении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян, Л. В. Эндометриозы / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков, Е. Н. Андреева. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
2. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация / Л. В. Адамян [и др.]. – М., 2013. – 58 с.
3. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) / Л. В. Адамян [и др.]. – М., 2015. – 92 с.
4. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация / Л. В. Адамян [и др.]. – М., 2015. – 100 с.
5. Баскаков, В. П. Эндометриоидная болезнь / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелёв, Е. Ф. Кира. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. – 452 с.
6. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки / В. Ф. Беженарь [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 1. – С. 80–87.
7. Проблемы репродуктивного здоровья женщин и способы повышения репродуктивного потенциала [Электронный ресурс] / Д. С. Блинов, Т. С. Грачева, М. Н. Исламова, Л. А. Чугунова // *Огарев-online*. – 2016. – № 15.
8. Миома матки и миомэктомия / В. А. Линде, Н. Н. Волков, М. С. Добровольский, А. В. Иванов. – М.: Sweet Group, 2010. – 94 с.
9. Линде В. А. Эндометриозы / В. А. Линде, Н. А. Татарова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.
10. Радзинский, В. Е. Планирование семьи в XXI веке / В. Е. Радзинский, О. А. Пустотина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 256 с.
11. Рухляда, Н. Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза / Н. Н. Рухляда. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – 205 с.
12. Савицкий, Г. А. Что такое миома матки? / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016. – 216 с.
13. Benadiano, G. Adenomyosis: the approach from the point of view of the life cycle / G. Benadiano, I. Brosens, M. Habib // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 220–232.
14. Benaglia, L. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles / L. Benaglia, L. Cardellicchio, M. Leonardi // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2014. – Vol. 29, № 5. – P. 606–611.
15. Prevalence of adenomyosis in women who underwent endometriosis surgery. / N. Di Donato [et al.] // *Eur. J. of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2014. – Vol. 181. – P. 289–293.
16. Adenomyosis and its effect on fertility women / E. Garawaglia [et al.] // *Iran. J. Med. Reprod*. – 2015. – Vol. 13, № 6. – P. 327–336.

17. Haney, A. F. The pathogenesis and aetiology of endometriosis // *Modern approaches to endometriosis* / ed. by E. Thomas, J. Rock. – Deventer : Kluwer Academic Publishers, 1991.
18. Aberrant expressed long non-coding RNA in the eutopic endometrium of patients with myoma adenomyosis / J. F. Jiang [et al.] // *Eur. J. of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2016. – Vol. 199. – P. 32–37.
19. Participation factor-induced epithelial-mesenchymal transition of human hepatocyte growth in adenomyosis / K. N. Khan [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2015. – Vol. 92, № 2. – P. 35.
20. Risks for ovaries, endometrium, breast, colorectal and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population study / V. C. Kok, H. J. Tsai, C. F. Su, C. K. Li // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2015. – Vol. 25, № 6. – P. 968–976.
21. Adenocarcinomas arising from uterine adenomyosis: a report of four cases / M. Koshiyama [et al.] // *Inter. J. Gynecol. Pathol.* – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 239–245.
22. Adenomyosis and endometriosis. Re-examination of their association to obtain a more complete understanding of the mechanisms of automatic trauma. MRI study / G. Leyendecker [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291, № 4. – P. 917–932.
23. Proof of the epithelial-mesenchymal transition induced by tromobtsites of fibroblasts with transdifferentiation into myofibroblasts in the development of adenomyosis / X. Liu [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 734–749.
24. The importance of adenomyosis on a tumor progression and the outcome of the survival of endometrial cancer / K. Matsuo [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 21, № 13. – P. 4246–4255.
25. Transvaginal echographic signs of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms / S. Pinzauti [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 730–736.
26. Blocking of IL-22, a potential strategy for the treatment of adenomyosis by inhibiting crosstalk between the vasoendothelial and endometrial stromal cells / W. Q. Shang [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. 1782–1797.
27. Activation of MAPK / ERK Cell by a signal cascade in the uterine cells of smooth muscles of women with Adenomyosis / I. Shutders [et al.] // *Reprod Sci.* – 2015. – Vol. 22, № 12. – P. 1549–1560.
28. Struble, J. Adenomyosis: Clinical Overview / J. Struble, S. Ryd, M. A. Bedaiwy // *J. of Minimally Invasive Gynecology*. – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 164–185.
29. Tapmeier, T. T. A pale way to understand adenomyosis? / T. T. Tapmeier, M. K. Becker // *Fertility and Sterility*. – 2015. – Vol. 104, № 6. – P. 1378–1378.
30. Expression of Grim-19 in the foci of adenomyosis and its possible role in the pathogenesis of the disease / Van Czin [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 105, № 4. – P. 1093–1101.
31. Abnormal activation of RhoA / ROCK-I Signaling in the Junctional zone of smooth muscle cells in patients with Adenomyosis / S. Van, H. Duan, Y. Zhang, F. Q. Sun // *Reprod Sci.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 333–341.
32. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini [et al.] // *Reproductive Biomedicine*. – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 704–713.
33. Serum differential proteomics analysis of endometriosis and adenomyosis by iTRAQ technique / L. Xiaoyu [et al.] // *Eur. J. of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2014. – Vol. 182. – P. 62–65.
34. Increase in expression of p21-activated kinase 4 in adenomyosis and its regulation of matrix metalloproteinase-2 and -9 in endometrial cells / G.-W. Yi [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2015. – Vol. 103, № 4. – P. 1089–1097.

ADENOMYOSIS: CURRENT NOTIONS

V. A. Linde, M. V. Reznik, V. A. Tarasenkova, E. E. Sadykhova

ABSTRACT. The authors characterized adenomyosis and its histological identification; described similarity and differences in adenomyosis pathogenesis and other diseases of endometrium and myometrium, discussed present theories of adenomyosis pathogenesis and its clinical significance.

Key words: adenomyosis, diagnosis, endometrium, fertility, adenocarcinoma.