

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский  
государственный  
педиатрический  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Военно-медицинская  
академия  
им. С.М. Кирова

# Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия

Н.И. Тапильская<sup>1</sup>, С.Н. Гайдуков<sup>1</sup>, Т.Б. Шанина<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Наталья Игоревна Тапильская, tapnatalia@yandex.ru

*В обзоре представлены современные данные о патогенезе аденомиоза: молекулярно-биологические механизмы, обеспечивающие инвазивный потенциал эндометриальных клеток, локальный гиперангиогенез, нарушение гормональной регуляции и концепция промежуточной зоны миометрия. Оригинальные данные, касающиеся патологии миометрия и ассоциации между эндометриозом и аденомиозом, дают представление об общности механизмов дисфункционального эндометриального синдрома при данных нозологиях. Продемонстрирована эффективность лечения аденомиоза агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (трипторелином), которые можно отнести к средствам патогенетической терапии.*

**Ключевые слова:** аденомиоз, эндометриоз, трипторелин

## Введение

В современной литературе аденомиоз описывается как «доброкачественная инвазия эндометрия в миометрий, приводящая к диффузному увеличению матки. При микроскопическом исследовании выявляется эктопическая неоплазия эндометриальных желез и стромы, окруженных гипертрофированным и гиперпластическим миометрием» [1, 2]. В последние годы интерес к проблеме значительно возрос, поскольку заболевание нарушает качество жизни женщины, побуждает врача прибегать к хирургическому лечению, в том числе и к органосохраняющим операциям. Роль характерной для аденомиоза эндометриальной дисфункции в развитии акушерской патологии трудно переоценить. На основании методов визуализации С.М. Juang и соавт. [3] показали, что аденомиоз является важным фактором риска спонтанных преждевременных родов. Кроме того, аденомиоз ассоциируется

с другими акушерскими осложнениями, например с аномальными послеродовыми кровотечениями [4]. По данным систематического обзора и метаанализа, аденомиоз оказывает негативное влияние на результаты лечения бесплодия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий вследствие снижения вероятности наступления клинической беременности и имплантации плодного яйца, а также увеличения риска ранних потерь беременности [5].

## Патогенез аденомиоза

Согласно одной из теорий патогенеза аденомиоза, во время менструального цикла в периоды регенерации и эпителизации эндометрий проникает в предрасположенный к таким нарушениям или травмированный миометрий [2]. Аргументом в поддержку этой теории служат данные об увеличении заболеваемости аденомиозом после неоднократных выскабливаний полости матки по поводу

прерывания беременности, в результате чего граница между эндометрием и миометрием в месте имплантации нарушается и происходит инвазия эндометрия [6]. Не исключено, что изменения в промежуточном слое миометрия (подэндометриальный миометрий) во время беременности, такие как усиление ангиогенеза и внедрение трофобласта, могут усугубить проявления уже существующего аденомиоза. Интересно, что выскабливание полости матки у небеременных женщин не увеличивает риск данной патологии.

Уже в конце 1990-х гг. появились данные о том, что зytoпический эндометрий у пациенток с аденомиозом характеризуется большим числом молекулярно-биологических аномалий. Среди них – изменения в популяции иммунокомпетентных клеток [7], патологическая экспрессия фермента ароматазы [8], нарушение регуляции синтеза интерлейкина 6 [9], функциональное нарушение белка клеточной адгезии интегрин бета-3 [10] и гомеобокс-содержащих генов [11], а также снижение уровня апоптоза, что способствует повышенной жизнеспособности и инвазивности эндометриальных клеток [12].

## Роль промежуточной зоны миометрия

Расширение возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) с высокой контрастностью и контрастной разрешающей способностью позволило изучить зональную анатомию матки. Выявлена область во внутреннем слое миометрия



с отчетливой плотностью сигнала на T2-взвешенных изображениях [13], получившая множество определений: промежуточная зона, архимиометрий, внутренний миометрий, переходная зона, субэндометриальный миометрий. Эта промежуточная, или переходная, зона представляет собой базальный слой миометрия и состоит из продольно расположенных гладкомышечных волокон, обычно толщина ее у женщин репродуктивного возраста не превышает 2–8 мм. Основными диагностическими МРТ-критериями аденомиоза являются два признака. Первый – очаговое или диффузное расширение сигнала низкой интенсивности от переходной зоны, превышающей 12 мм. Второй – утолщение миометрия неправильной формы с наличием сигнала низкой интенсивности. К дополнительным признакам аденомиоза относятся мелкие очаги высокой интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях (зоны геморрагии) и линии сигнала высокой интенсивности от поверхности эндометрия на T2-взвешенных изображениях, отражающие прямую инвазию базального слоя эндометрия в подлежащий слой миометрия. Однако не все аномальные картины промежуточной зоны следует рассматривать как аденомиоз. По мнению некоторых исследователей [14], «патология эндометриально-субэндометриального участка миометрия» (или промежуточной зоны миометрия) не всегда может соответствовать диагнозу «аденомиоз». На сегодняшний день назрела существенная необходимость в единой терминологии и классификации нарушений переходной зоны миометрия, а также систематизации представлений об инструментальных критериях диагностики аденомиоза [15]. Так, дискутируется вопрос о возможности признания существования «подэндометриально-миометриальной зоны» в качестве новой нозологической единицы, отличной от аденомиоза. Нарушения в этой зоне связаны с бесплодием и осложнениями беременности, поскольку не всегда

при выявленных с помощью МРТ отклонениях переходной зоны миометрия диагностируется гистологически подтвержденный аденомиоз [14].

Применение трехмерного трансвагинального ультразвукового исследования расширило возможности объективной оценки состояния промежуточной зоны [16]. Для двухмерного и трехмерного трансвагинального ультразвукового исследования диагностическая точность составляет 83 и 89%, чувствительность – 75 и 91%, специфичность – 90 и 88%, положительная прогностическая ценность – 86 и 85%, отрицательное прогностическое значение – 82 и 92% соответственно [17].

Таким образом, диагноз «аденомиоз» может быть инструментально подтвержден при наличии следующих ультразвуковых признаков [18]: шаровидная матка, слабо определяемая граница между миометрием и эндометрием, субэндометриальная экзогенная линейная исчерченность, асимметрия миометрии передней и задней стенки, интрамиометриальные кисты, гетерогенная эхотекстура миометрии [19].

Несколько исследований продемонстрировали сопоставимую диагностическую ценность при применении МРТ и трансвагинального ультразвукового исследования. Систематический обзор и метаанализ данных, полученных с помощью этих двух методов у женщин с гистологически подтвержденным аденомиозом, показали сходный высокий уровень точности. Однако МРТ имела преимущество: стандартизированные изображения, которые не зависят от наличия фибромы [20].

### **Факторы повышения инвазивного потенциала клеток эндометрия**

Существует множество доказательств повышенного инвазивного потенциала клеток эндометрия при аденомиозе, в том числе за счет недостаточной экспрессии основного белка межклеточных контактов – E-кадгерина [21]. Инвазия клеток эндометрия

в миометрий опосредована нарушением связей между гладкомышечными клетками миометрия, коллагеновыми, эластическими волокнами и клеточными элементами соединительной ткани за счет повышенной экспрессии в основном матриксных металлопротеиназ [22]. Стромальные фибробласты эндометрия продуцируют антиадгезивный белок тенасцин, который находится под модулирующим влиянием гормонально-регулируемых факторов роста и облегчает миграцию эпителиальных элементов в миометрий путем ингибирования прикрепления клеток к фибронектину [23]. Обнаружение в некоторых случаях эндометриальных клеток в интрамиометриальных лимфатических сосудах [24] представляет еще один возможный путь для инвагинации как базального эндометрия, так и стромальных клеток в миометрий [25].

### **Локальный гиперангиогенез**

При аденомиозе наблюдается увеличение васкуляризации эндометрия, причем, по данным Н. Ота и соавт., общая площадь поверхности капилляров в 11,6 раза превышала таковую в пролиферативной фазе менструального цикла [26]. Несмотря на то что столь выраженный ангиогенез впоследствии не был подтвержден в других исследованиях, плотность микрососудов в ткани эндометрия у пациенток с аденомиозом была значимо выше по сравнению с женщинами контрольной группы [27]. Получены данные о взаимосвязи усиления ангиогенеза и активности матриксных металлопротеиназ при аденомиозе. В одном молекулярном исследовании было продемонстрировано увеличение экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и 9 как в эутопическом эндометрии, так и в ткани аденомиоза, что коррелировало с увеличением плотности микрососудов [28]. В проспективном исследовании пациенток с аденомиозом (n = 21) уровни экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа были значительно повышены в эн-

дометриальных стромальных клетках, имеющих потенциал стволовых клеток, по сравнению со здоровыми пациентками ( $n = 25$ ), однако их инвазивные свойства в обеих группах были сходными [29].

При изучении распространенности полиморфизма гена матричных металлопротеиназ 2 (1306C/T) было установлено, что он встречается чаще у женщин с аденомиозом ( $n = 180$ ), поэтому может быть отнесен к факторам риска (относительный риск 1,83 (95%-ный доверительный интервал 1,13–2,96)) [30]. Было продемонстрировано также, что носительство 2578A или 1154A аллелей гена, кодирующего сосудистый эндотелиальный фактор, связано со снижением риска возникновения аденомиоза [31].

### Нарушение гормональной регуляции

Получено множество данных об экспрессии обоих типов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и их изоформ (А и В) в эндометрии и во внутреннем слое миометрия у женщин с аденомиозом, но не во внешнем его слое [32]. Стероидные гормоны играют важную роль в патогенезе аденомиоза, при этом локальная гиперэстрогения – один из наиболее значимых патогенетических факторов [33]. Повышение уровня эстрогенов на локальном уровне может происходить под влиянием гиперактивности фермента ароматазы [34] или эстронсульфатазы, преобразующей эстрон-3-сульфат в эстрон [35]. Существуют также данные о нарушении функции 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа в эндометрии у пациенток с аденомиозом, что приводит к увеличению конверсии  $E_2$  в эстрон в секреторной фазе цикла [36]. Снижение при аденомиозе экспрессии эстрогеновых рецепторов в середине лютеиновой фазы менструального цикла в железах и строме является статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Однако отличий экспрессии эстрогеновых рецепторов альфа во внутреннем и внешнем миометрии не выявлено, в то время как уровень эстрогеновых рецепто-

ров бета в железах эндометрия при аденомиозе повышен в течение всего менструального цикла. У пациенток с аденомиозом уровни экспрессии прогестероновых рецепторов А и В были снижены в строме базального слоя эндометрия, во внутреннем и внешнем слоях миометрия [37]. Циклические изменения в промежуточной зоне, по данным МРТ, и перистальтические волны, зафиксированные при помощи УЗИ, также продемонстрировали зависимость этого слоя от влияния половых стероидов [38].

### Патология миометрия

Все больше новых данных подтверждают гипотезу, согласно которой аденомиоз свидетельствует о патологии не только железистых и стромальных элементов эндометрия, но и стромы и гладкомышечных клеток внутреннего слоя миометрия. Это может объясняться особенностями эмбриогенеза: эндометрий и внутренний слой миометрия развиваются из парамезонефральных (мюллеровых) протоков, в то время как «внешний» миометрий имеет мезенхимальное происхождение [39].

Хотя принято считать, что аденомиоз – это следствие прорастания эндометрия в миометрий, исследования с помощью МРТ позволяют предположить, что пролиферация и гиперплазия гладкомышечных клеток в промежуточной зоне могут предшествовать инвазии клеток эндометрия [40]. G. Leyendecker и соавт. [41] полагают, что нарушение специфического микроокружения в базальном слое эндометрия может обуславливать структурные и функциональные нарушения в промежуточной зоне, такие как гиперперистальтика и/или дискоординация, беспорядочная пролиферация гладкомышечных клеток, характерная для эндометриоза и аденомиоза. В гладкомышечных клетках при аденомиозе выявлены многочисленные ультраструктурные различия в цитоплазматических органеллах, ядерных структурах, эндоплазматической сети и аппарате Гольджи, а также более активный синтез белков, свя-

занных с клеточной гипертрофией, по сравнению с таковыми здоровых женщин.

Данные, полученные при изучении эмбриогенеза матки, свидетельствуют о взаимодействии эндо- и миометрия в рамках концепции эпителио-мезенхимальной пластичности. Гладкомышечные клетки миометрия происходят из недифференцированных мезенхимальных клеток [42], и в период эмбриогенеза в базальном эндометрии обнаруживаются клетки, морфологически сходные с миоцитами [43]. Эти клетки напоминают миофибробласты в пролиферативной фазе и незрелые гладкомышечные клетки в секреторную фазу цикла. Как уже отмечалось, в эпителиальных клетках эндометрия при аденомиозе понижается экспрессия белков клеточной адгезии E-кадгерина и виментина [21]. Все вышеуказанное позволяет предположить, что эпителиально-мезенхимальный переход в эмбриональном периоде может играть важную роль в патогенезе этого заболевания, когда эндометриальные стволовые клетки при некоторых условиях могут начать дифференцироваться в клетки эндометрия в миометрии вне зависимости от клеточного микроокружения [42, 44].

### Ассоциация между эндометриозом и аденомиозом

Сегодня новые данные о структурных и функциональных характеристиках эндометрия и миометрия, наличие так называемой промежуточной зоны (эндометриоз) у пациенток с аденомиозом и эндометриозом представляют все больше доказательств в пользу того, что эти нозологические формы характеризуются сочетанной патологией эндо- и миометрия и представляют собой два варианта фенотипа синдрома дисфункции эндометрия.

Используя результаты МРТ, S. Kennedy и соавт. [45] обнаружили высокую распространенность (в шесть – девять раз выше популяционного уровня) и корреляцию между наличием эндометриоза и аденомиоза у родственников пер-



## ЭКСПЕРТНОЕ РЕШЕНИЕ для лечения пациенток с эндометриозом и миомой матки



**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:**

Диферелин® 3,75 мг: П N011452/01 от 13.08.10; Диферелин® 11,25 мг: ЛСР-005557/08 от 17.07.08

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Диферелин®

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** Трипторелин

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг и 11,25 мг.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:**

Противоопухолевое средство – гонадотропин – рилизинг гормона аналог.

Код АТХ: L02AE04

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:**

трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропинов и, соответственно, функцию яичников. В начальном периоде применения трипторелина временно повышает концентрацию лютеинизирующего гормона (ЛП) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови, соответственно у женщин повышается концентрация эстрадиола. Длительное лечение снижает концентрацию ЛП и ФСГ, что приводит к уменьшению показателей эстрадиола (до уровней, соответствующих состоянию постменопаузы). Постоянное применение препарата ингибирует секрецию эстрогенов яичниками до состояния менопаузы.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:**

Диферелин® 3,75 мг и Диферелин® 11,25 мг: генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (I-IV стадии).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к Диферелину или другим аналогам гонадотропин – рилизинг гормона, беременность и период кормления грудью.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:**

У больных остеопорозом, у женщин с синдромом поликистозных яичников.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:**

Диферелин® 3,75 мг и 11,25 мг вводят внутримышечно в первые 5 дней менструального цикла. Диферелин® 3,75 мг: 1 инъекция 1 раз в 28 дней; Диферелин® 11,25 мг: 1 инъекция 1 раз в 3 месяца. Как правило, лечение проводится на протяжении 3-6 месяцев (не более 6 месяцев).

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:**

- Диферелин® 11,25 мг (в начале лечения): усиление газовых болей и дисменореи, которые исчезают через 1-2 недели. Меноррагия и метроррагия через месяц после первой инъекции.
- Во время лечения Диферелином 3,75 мг и 11,25 мг: аллергические реакции (крапивница, сыпь, зуд, очень редко отек Квинке), тошнота, рвота, увеличение массы тела, артериальная гипертензия, повышенная эмоциональная лабильность, нарушение зрения, боль в месте инъекции и повышение температуры тела, ощущение "приливов", сухость во влагалище, приливы, снижение либидо, увеличение молочных желез, диспареуния.
- Длительное применение аналогов GnRH может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза, а также могут развиваться побочные эффекты характерные для аналогов GnRH.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:**

При температуре не выше 25°C в недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ:**

Диферелин® 3,75 мг: 2 года; Диферелин® 11,25 мг: 3 года.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:**

По рецепту.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:**

Ипсен Фарма Биотек, Франция, 83870, Сий.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

При возникновении вопросов обращайтесь в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» 109147, г. Москва, ул. Таганская, 19, тел.: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7 (8) 495 258 54 01. Во внерабочие часы круглосуточный телефон для приема сообщений в нежелательных случаях: 8 (800) 700 40 25. Информация по препарату предоставляется в соответствии с п.4 ст. 74 ФЗ -06 основах охраны здоровья граждан в РФ для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.

вой степени родства, сделав вывод о том, что данная патология является сложно наследуемым генетическим заболеванием. Эндометриоз органов малого таза, особенно в тяжелой форме, в значительной степени связан с уплотнением промежуточной зоны [46]. В настоящее время установлено пороговое значение толщины промежуточной зоны, равное 10 мм (с дополнительными признаками до 12 мм), при превышении которого возможна постановка диагноза аденомиоза [47].

Традиционно считалось, что аденомиоз развивается на четвертой или пятой декаде жизни женщины. Однако согласно последним, основанным на данных МРТ исследованиям, заболевание может манифестировать гораздо раньше, особенно у женщин с эндометриозом, страдающих бесплодием. G. Kunz и соавт. установили положительную корреляционную связь между диаметром задней промежуточной зоны, стадией заболевания и возрастом пациенток. Признаки аденомиоза у женщин с эндометриозом ( $n = 160$ ) выявлены в 79% случаев. У пациенток с эндометриозом ( $n = 160$ ) в возрасте моложе 36 лет и бесплодием распространенность аденомиоза составила 90% ( $p < 0,01$ ). Данный факт свидетельствует о том, что аденомиоз играет важную роль в возникновении бесплодия у женщин с эндометриозом [48]. Позднее те же авторы [49] выполнили МРТ у 227 женщин разных возрастных групп (начиная с 17 лет) с наличием эндометриоза и без него и показали, что у пациенток с эндометриозом утолщение задней промежуточной зоны начинается уже в третьей декаде жизни и значимо прогрессирует в течение четвертой декады. Рост заболеваемости зарегистрирован у пациенток старше 34 лет в зависимости от изменения профиля экспрессируемых генов в разные периоды жизни.

Кроме того, в проспективном исследовании S. Kissler и соавт. [50] обнаружили, что эти болевые симптомы у пациенток с дисменореей тяжелой степени ( $n = 70$ ), страдавших эндометриозом на протяжении 11 лет, в значительной степени были связа-

ны именно с аденомиозом. По мнению авторов, МРТ должна стать стандартной процедурой в случаях дисменореи тяжелой степени, связанной с эндометриозом, и наличие данного симптома всегда должно вызывать подозрение на возможное наличие аденомиоза.

S.B. Larsen и соавт. [51] обнаружили аденомиоз у 34,6% женщин с эндометриозом и у 19,4% женщин контрольной группы ( $p < 0,05$ ). 39,9% женщин с эндометриозом имели аномальную промежуточную зону миометрия (22,5% в контрольной группе,  $p < 0,01$ ). Хотя у большинства женщин с тяжелым эндометриозом (четвертая стадия по классификации Американского общества репродуктивного здоровья – American Fertility Society) патологический процесс был распространен на всю толщу мышечной оболочки матки вплоть до ее серозного покрова (третья стадия аденомиоза), наличие глубокого инфильтративного ректовагинального эндометриоза и степень инфильтрации не коррелировали с наличием аденомиоза. Таким образом, опираясь на данные МРТ, авторы пришли к выводу, что тяжелый эндометриоз в не менее одной трети случаев ассоциирован с аденомиозом [51].

### Медикаментозная терапия

Говоря о возможностях медикаментозного воздействия на патологически измененный эндометрий, в качестве средств патогенетической терапии на сегодняшний день можно рассматривать агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона [5, 52–54]. Показано, что в результате применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона значимо снижается интенсивность ангиогенеза (уменьшаются плотность сосудистой сети, уровни экспрессии фактора ангиогенеза хемокина MCP-1 (CCL2) и др.), уменьшается инфильтрация тканей иммунокомпетентными клетками (снижаются уровни экспрессии CD68-позитивных клеток) и, наоборот, повышается экспрессия маркеров апоптоза (например каспазы 3) [53].

Безусловно, клиницисту важно оценивать возможности медикаментоз-

ной терапии аденомиоза для максимально эффективного купирования основных симптомов заболевания. Так, в 2010 г. были опубликованы результаты проспективного наблюдательного сравнительного исследования применения трипторелина у 70 женщин с аденомиозом и эндометриозом, разделенных равноценно на две подгруппы. Опытной группе производилась внутримышечная инъекция трипторелина в дозе 3,75 мг с продленным интервалом введения (один раз в шесть недель), а контрольной группе производилась внутримышечная инъекция в той же дозе один раз в четыре недели. Таким образом, длительность проводимой терапии составила 24 недели. В целом пациентки обеих групп получили четыре дозы препарата. Оценивались следующие основные показатели: исчезновение и возобновление дисменореи, возникновение связанных с проводимым лечением климактерических симптомов, уменьшение объема матки, определение уровня гормонов. К окончанию проводимого лечения объем матки в обеих группах достоверно уменьшился более чем на 30% (на 37,6% в экспериментальной группе и на 39,2% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ). Исчезновение дисменореи отмечено у всех женщин обеих групп в течение шести месяцев проводимой терапии. На протяжении первых 12 недель терапии ни в одном из случаев в обеих группах не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с климактерическими симптомами (приливы, потоотделение, сухость влагалища). Представляется крайне важным тот факт, что лечебный эффект трипторелина сохранялся еще в течение шести недель после последней инъекции препарата (снижение гормонального уровня до пределов, необходимых для лечения и уменьшение дисменореи) [55].

*Указанная информация не является рекламой и содержит научно-информационные данные по показаниям, не зарегистрированным в РФ. Данная информация размещается в целях информирования медицинского сообщества*





о результатах клинических исследований и развития медицины путем освещения текущих проблем и наработок по препарату. Данная информация не может применяться в широкой практике медицинским сообществом до момента регистрации таких показаний в РФ. ❧

## Литература

1. Эндометриоз: диагностика, лечение, реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013 // [www.petsu.ru/Chairs/Midwifery/2.pdf](http://www.petsu.ru/Chairs/Midwifery/2.pdf).
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2006.
3. Juang C.M., Chou P., Yen M.S. et al. Adenomyosis and risk of preterm delivery // *BJOG*. 2007. Vol. 114. № 2. P. 165–169.
4. Healy D.L., Breheny S., Halliday J. et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia // *Hum. Reprod*. 2010. Vol. 25. № 1. P. 265–274.
5. Hamdan M., Omar S.Z., Dunselman G. et al. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Obstet. Gynecol*. 2015. Vol. 125. № 1. P. 79–88.
6. Curtis K.M., Hillis S.D., Marchbanks P.A. et al. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2002. Vol. 187. № 3. P. 543–544.
7. Bulmer J.N., Jones R.K., Searle R.F. Intraepithelial leukocytes in endometriosis and adenomyosis: comparison of eutopic and ectopic endometrium with normal endometrium // *Hum. Reprod*. 1998. Vol. 13. № 10. P. 2910–2915.
8. Noble L.S., Takayama K., Zeitoun K.M. et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997. Vol. 82. № 2. P. 600–606.
9. Tseng J.F., Ryan I.P., Milam T.D. et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996. Vol. 81. № 3. P. 1118–1122.
10. Ota H., Tanaka T. Integrin adhesion molecules in the endometrial glandular epithelium in patients with endometriosis or adenomyosis // *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 1997. Vol. 23. № 5. P. 485–491.
11. Taylor H.S., Bagot C., Kardana A. et al. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis // *Hum. Reprod*. 1999. Vol. 14. № 5. P. 1328–1331.
12. Dmowski W.P., Steele R.W., Baker G.F. Deficient cellular immunity in endometriosis // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1981. Vol. 141. № 4. P. 377–383.
13. Hricak H., Alpers C., Crooks L.E. et al. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience // *Am. J. Roentgenol*. 1983. Vol. 141. № 6. P. 1119–1128.
14. Tocci A., Greco E., Ubaldi F.M. Adenomyosis and 'endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease' are two different entities // *Reprod. Biomed. Online*. 2008. Vol. 17. № 2. P. 285–291.
15. Di Donato N., Bertoldo V., Montanari G. et al. A simple sonographic sign associated to the presence of adenomyosis // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2014. [Epub. ahead of print].
16. Naftalin J., Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2009. Vol. 34. № 1. P. 1–11.
17. Exacoustos C., Brienza L., Di Giovanni A. et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2011. Vol. 37. № 4. P. 471–479.
18. Sun Y.L., Wang C.B., Lee C.Y. et al. Transvaginal sonographic criteria for the diagnosis of adenomyosis based on histopathologic correlation // *Taiwan J. Obstet. Gynecol*. 2010. Vol. 49. № 1. P. 40–44.
19. Abdel-Gadir A., Oyawoye O.O., Chander B.P. Luteal phase transvaginal scan examinations have better diagnostic potential for showing focal subendometrial adenomyosis // *Gynecol. Surg*. 2012. Vol. 9. № 1. P. 43–46.
20. Champaneria R., Abedin P., Daniels J. et al. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2010. Vol. 89. № 11. P. 1374–1384.
21. Brosens I., Brosens J.J., Benagiano G. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? // *Reprod. Biomed. Online*. 2012. Vol. 24. № 5. P. 496–502.
22. Devlieger R., D'Hooghe T., Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic // *Hum. Reprod. Update*. 2003. Vol. 9. № 2. P. 139–147.
23. Chiquet-Ehrismann R., Kalla P., Pearson C.A. Participation of tenascin and transforming growth factor-beta in reciprocal epithelial-mesenchymal interactions of MCF7 cells and fibroblasts // *Cancer Res*. 1989. Vol. 49. № 15. P. 4322–4325.
24. Sahin A.A., Silva E.G., Landon G. et al. Endometrial tissue in myometrial vessels not associated with menstruation // *Int. J. Gynecol. Pathol*. 1989. Vol. 8. № 2. P. 139–146.
25. Mai K.T., Yazdi H.M., Perkins D.G. et al. Pathogenetic role of the stromal cells in endometriosis and adenomyosis // *Histopathology*. 1997. Vol. 30. № 5. P. 430–442.
26. Ota H., Igarashi S., Hatazawa J. et al. Is adenomyosis an immune disease? // *Hum. Reprod. Update*. 1998. Vol. 4. № 4. P. 360–367.
27. Schindl M., Birner P., Obermair A. et al. Increased microvessel density in adenomyosis uteri // *Fertil. Steril*. 2001. Vol. 75. № 1. P. 131–135.
28. Li T., Li Y.G., Pu D.M. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis // *Gynecol. Obstet. Invest*. 2006. Vol. 62. № 4. P. 229–235.
29. Yang J.H., Wu M.Y., Chen M.J. et al. Increased matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 secretion but unaffected invasiveness of endometrial stromal cells in adenomyosis // *Fertil. Steril*. 2009. Vol. 91. № 5. Suppl. P. 2193–2198.
30. Kang S., Zhao X., Xing H. et al. Polymorphisms in the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and the risk of human adenomyosis // *Environ. Mol. Mutagen*. 2008. Vol. 49. № 3. P. 226–231.
31. Kang S., Zhao J., Liu Q. et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with the risk of developing adenomyosis // *Environ. Mol. Mutagen*. 2009. Vol. 50. № 5. P. 361–366.

32. Amso N.N., Crow J., Shaw R.W. Comparative immunohistochemical study of oestrogen and progesterone receptors in the fallopian tube and uterus at different stages of the menstrual cycle and the menopause // *Hum. Reprod.* 1994. Vol. 9. № 6. P. 1027–1037.
33. Urabe M., Yamamoto T., Kitawaki J. et al. Estrogen biosynthesis in human uterine adenomyosis // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. 1989. Vol. 121. № 2. P. 259–264.
34. Kitawaki J., Noguchi T., Amatsu T. et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium // *Biol. Reprod.* 1997. Vol. 57. № 3. P. 514–519.
35. Ezaki K., Motoyama H., Sasaki H. Immunohistologic localization of estrone sulfatase in uterine endometrium and adenomyosis // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 98. № 5. Pt. 1. P. 815–819.
36. Kitawaki J., Kado N., Ishihara H. et al. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2002. Vol. 83. № 1–5. P. 149–155.
37. Mehasseb M.K., Panchal R., Taylor A.H. et al. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 7. P. 2228–2235.
38. Fanchin R., Righini C., Olivennes F. et al. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. № 7. P. 1968–1974.
39. Benagiano G., Habiba M., Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. № 3. P. 572–579.
40. Brosens J.J., de Souza N.M., Barker F.G. Uterine junctional zone: function and disease // *Lancet.* 1995. Vol. 346. № 8974. P. 558–560.
41. Leyendecker G., Kunz G., Noe M. et al. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra // *Hum. Reprod. Update.* 1998. Vol. 4. № 5. P. 752–776.
42. Ono M., Bulun S.E., Maruyama T. Tissue-specific stem cells in the myometrium and tumor-initiating cells in leiomyoma // *Biol. Reprod.* 2014. Vol. 91. № 6. P. 149.
43. Konishi I., Fujii S., Okamura H. et al. Development of smooth muscle in the human fetal uterus: an ultrastructural study // *J. Anat.* 1984. Vol. 139. Pt. 2. P. 239–252.
44. Chen Y.J., Li H.Y., Huang C.H. et al. Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis // *J. Pathol.* 2010. Vol. 222. № 3. P. 261–270.
45. Kennedy S., Hadfield R., Westbrook C. et al. Magnetic resonance imaging to assess familial risk in relatives of women with endometriosis // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9138. P. 1440–1441.
46. Exacoustos C., Manganaro L., Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014. Vol. 28. № 5. P. 655–681.
47. Kunz G., Beil D., Huppert P. et al. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. № 1. P. 76–82.
48. Kunz G., Beil D., Huppert P. et al. Adenomyosis in endometriosis: prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. № 8. P. 2309–2316.
49. Kunz G., Herbertz M., Beil D. et al. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period // *Reprod. Biomed. Online.* 2007. Vol. 15. № 6. P. 681–685.
50. Kissler S., Zangos S., Kohl J. et al. Duration of dysmenorrhoea and extent of adenomyosis visualised by magnetic resonance imaging // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. Vol. 137. № 2. P. 204–209.
51. Larsen S.B., Lundorf E., Forman A. et al. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 157. № 2. P. 206–211.
52. Яромлинская М.И., Тарасова М.А., Сельков С.А. и др. Наружный генитальный эндометриоз: пособие для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. СПб.: Изд-во Н-Л, 2010.
53. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K. et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 3. P. 642–653.
54. Tesone M., Bilotas M., Barañao R.I. et al. The role of GnRH analogues in endometriosis-associated apoptosis and angiogenesis // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008. Vol. 66. Suppl. 1. P. 10–18.
55. Kang J.L., Wang X.X., Nie M.L. et al. Efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist and an extended-interval dosing regimen in the treatment of patients with adenomyosis and endometriosis // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010. Vol. 69. № 2. P. 73–77.

### Adenomyosis as a Separate Phenotype of Endometrial Dysfunction

N.I. Tapilskaya<sup>1</sup>, S.N. Gaydukov<sup>1</sup>, T.B. Shanina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg Pediatric Medical University

<sup>2</sup> Kirov Military Medical Academy

Contact person: Natalya Igorevna Tapilskaya, tapnatalia@yandex.ru

*Here, we review modern data about pathogenesis of adenomyosis including molecular and biological mechanisms underlying an invasive potential of endometrial cells, local hyperangiogenesis, impaired hormonal regulation, and a concept of intermediate zone in endometrium. The original data regarding myometrial pathology as well as association endometriosis and adenomyosis provide with an understanding about common mechanisms accounting for dysfunctional endomyometrial syndrome upon such diseases. It was demonstrated that treatment of adenomyosis by gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) as a pathogenetic means was effective.*

**Key words:** adenomyosis, endometriosis, triptorelin